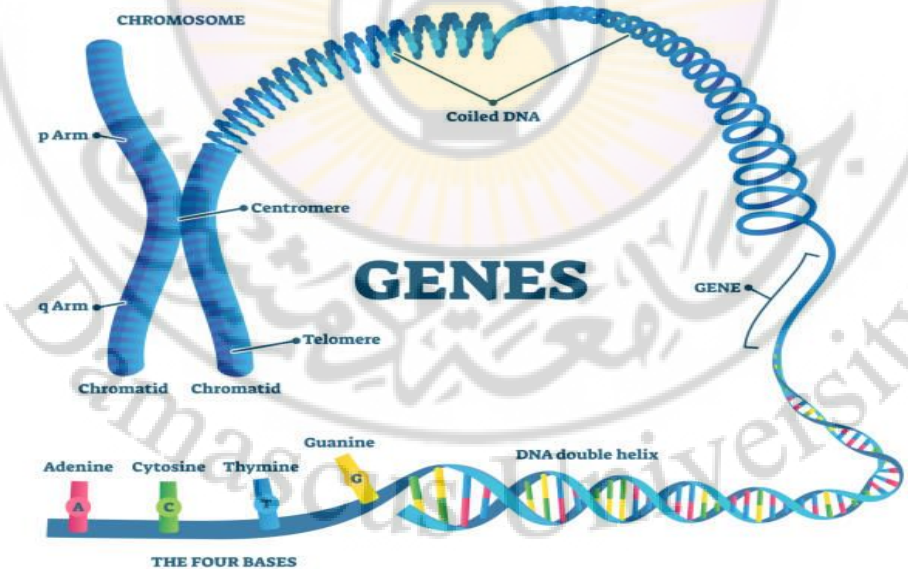
منشورات جامعة دمشق
كلية العلوم الصحية

مبادئ علم الوراثة

(الجزء النظري)

الدكتور سامر محمدعلي الزعبي
مدرس في كلية الطب البشري ـ جامعة دمشق
قسم النسج والتشريح والجنين



1445 – 1446هـ
2024 – 2025م

جامعة دمشق

مبادئ علم الوراثة

(الجزء النظري)

طلاب السنة الثانية

قسم السمعيات وقسم تقويم الكلام واللغة

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

منشورات جامعة دمشق
كلية العلوم الصحية

مبادئ علم الوراثة

(الجزء النظري)

الدكتور سامر محمدعلي الزعبي
مدرس في كلية الطب البشري ــ جامعة دمشق
قسم النسج والتشريح والجنين

جامعة دمشق

1445 – 1446هـ
2024 – 2025م

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

فهرس المحتويات

الفقرة **الصفحة**

مُقدِّمة المؤلف 11

الفصول المدروسة 13

الفصل الأول 15

المادة الوراثية والصبغيات..... 16

صفات المادة الجينية أو الوراثية..... 16

طبيعة المادة الجينية أو الوراثية..... 17

بنية الحموض النووية..... 17

البنية الأولية لجزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA..... 20

البنية الثانوية والثالثية لجزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA 24

الصبغيات 29

بنية صبغيات طلائعيات النوى والفيروسات..... 29

بنية صبغيات حقيقيات النوى..... 30

بنية الصبغيات البشرية..... 37

المجين أو الجينوم والحفاظ على عدد الصبغيات..... 40

تمييز الصبغيات لدى الانسان..... 42

تلوين الصبغيات وأنماط العصائب أو العُصابات..... 44

تصنيف الصبغيات وفق توضع القسيم المركزي..... 47

التسمية الاصطلاحية للصبغيات..... 48

الفصل الثاني.....53
الوراثة المندلية 54
قانون الانفصال ومفهوم السيادة والتنحي.....57
التصالب الاختباري 62
قانون التفارز المستقل 65
الارتباط الجيني..... 69
الألائل المتعددة 73
شـجرة النسـب أو العائلة Pedigree والرموز الوراثية المسـتخدمة في الوراثة البشرية.....75
الوراثة الجسدية السائدة 78
الوراثة الجسدية المتنحية.....81
الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X.....84
الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X.....88
التأثيرات البيئية 88
النفاذية والتعابرية.....91
الفصل الثالث.....93
الوراثة اللامندلية.....94
الوراثة عديدة الجينات.....94
الوراثة عديدة العوامل.....95
نمط أو طراز البصمة.....97
الطول Height.....97
الوزن Weight 97

الطرائق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل.....99
الاختطار التجريبي 99
قابلية الانتقال بالوراثة.....99
التبني Adoption 100
التوائم Twins 100
دراسات الارتباط الواسع للمجين.....101
أهم الواسمات الجينية.....102
وراثة جينوم المتقدرات هو أحد أمثلة الوراثة اللامندلية.....104
الفصل الرابع 109
تضاعف الـ DNA 110
مراحل تضاعف الـ DNA.....110
تدقيق الـ DNA وإصلاحه.....113
تضاعف الـ DNA في القُسيمات الطرفية.....117
الفرق بين تنسخ الـ DNA في حقيقيات النوى وفي بدائيات النوى.....122
الفصل الخامس.....125
الطفرات وإصلاح المادة الوراثية.....126
تصنيف الطفرات في الجينات البنيوية.....127
التصنيف الجزيئي للطفرات.....127
تصنيف الطفرات بناء على تأثيرها.....135
مفهوم السيادة والتنحي للطفرات وعلاقته بالأمراض الوراثية 138
التسمية الاصطلاحية للطفرات 139
آليات إصلاح المادة الوراثية 141
آلية إصلاح الـ DNA بالاستئصال.....142

الفصل السادس.....147
الانتساخ والترجمة واصطناع البروتينات 148
المُسَلَّمَة الأساسية في البيولوجيا.....148
الانتساخ 150
الانتساخ في بدائيات النوى.....158
طور بدء الانتساخ في بدائيات النوى.....160
طور الإطالة في بدائيات النوى.....163
طور إنهاء الانتساخ في بدائيات النوى.....165
تزامن الانتساخ والترجمة وتدرك الـ RNA المرسال في بدائيات النوى.....166
الانتساخ ومعالجة الـ RNA في حقيقيات النوى.....168
طور البدء في حقيقيات النوى.....170
إطالة سلسلة الـــ RNA وإضافة قلنسوة من 7 ميثيل غوانوزين 7MG إلى النهاية `5.....176
إنهاء سلسلة الـــ RNA عبر شطر السلسلة وإضافة ذيل عديد الأدنيل Poly (A) tail.....176
تحرير الـ RNA.....178
الجينات المُتقطعة في حقيقيات النوى.....180
إزالة تسلسلات الإنترونات عبر تضفير الـ RNA.....183
الترجمة واصطناع البروتينات 186
بنية البروتينات.....186
العلاقة الخطية بين الـ RNA المرسال وعديد الببتيد.....191
خصائص الرامِز الجيني.....195
تفسير الرامِز الجيني.....196

مُتطلبات ترجمة الرامِز الجيني.....196
الريباسات أو الريبوزومات أو الجسيمات الريبية.....198
جزيئات الـ RNA الناقل 201
أطوار ترجمة الرامِز الجيني 203
طور البدء 204
طور الإطالة 207
طور الإنهاء 211
مواقع الترجمة ومصير البروتين.....212
الفصل السابع.....215
الزيوغ الصبغية.....216
اختلال الصيغة الصبغية.....217
تثلث الصبغيات الجسدية.....217
تثلث الصبغيات المُحددة للجنس.....222
أُحادي الصبغي المُحدد للجنس.....225
التبدلات الصبغية البنيوية.....227
الخَبْن Deletion.....228
التضاعف Duplication.....230
الانقلاب Inversion.....231
الإزفاء (الانتقال) Translocation 233
الفصل الثامن 239
الاستنصاح الجيني.....240
تعريف الاستنصاح الجيني.....240
القصة المرضيّة والعائلية 241

شجرة النسب Pedigree 241
استطبابات الاستنصاح الجيني..... 242
الفحص الجسماني أو الجسدي..... 243
التشخيص والاستقصاءات الجينية..... 245
التشخيص الجيني قبل التعشيش..... 245
التشخيص قبل الولادة..... 246
بزل السلى Amniocentesis..... 249
اعتيان الزغابات المشيمائية..... 249
بزل الحبل السري، وأخذ خزعة من جلد أو كبد الجنين..... 250
الخلايا الجنينية في الدورة الدموية للأم..... 251
اختطار الرجعة وطرز الوراثة..... 252
الاضطرابات الجينية حيال العائلية..... 252
القُربى أو القرابة Consanguinity..... 253
معالجة الأمراض الجينية..... 254
معالجة الاضطرابات الصبغية..... 254
معالجة اضطرابات الجين الفرداني..... 255
معالجة الاضطرابات متعددة العوامل..... 256
معالجة اضطرابات المتقدرات..... 257
معالجة الاضطرابات الجينية للخلايا الجسدية..... 257
الاستنصاح والمتابعة..... 258
المَسْرَد (فهرس المصطلحات Glossary) 259
المراجع 263

مُقدِّمة المؤلف

إن التقدم الكبير الذي شهده (ومازال يشهده) علم الوراثة والعلوم البيولوجية المرتبطة به لم يكن ليحدث لولا ذاك الحدث الاستثنائي الذي حصل على يد العالمين جيمس واتسون وفرانكيس كريك اعتماداً على صور الأشعة السينية التي التقطتها عالمة البلورات روزالنيد فرانلكين لبلورات الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين DNA. ففي عام 1953 (الذي يُعدُّ مجازاً تاريخ ميلاد الـ DNA من حيث البنية) تمكن واتسون وكريك من تحديد البنية ثلاثية الأبعاد للحمض النووي الـ DNA، والتي سُميت باسمهما حلزون واتس وكريك أو الحلزون المضاعف Double helix. وتتالت بعدها الاكتشافات وتم معرفة كيفية تضاعف الـ DNA وكيفية التعبير عن الجينات (بدءاً من الانتساخ ومن ثم الترجمة) وتأثير الطفرات وتغير بنية الصبغيات وأضرارها، وقد توجت بداية القرن الواحد والعشرين بالإعلان عن اكتمال سلسلة المجين البشري عام 2003. ومايزال هناك كثير ليتم كشفه ومعرفته.

في هذا الكتاب الموجز نقدم لطلابنا الأعزاء في كلية العلوم الصحية في قسم تقويم الكلام واللغة وقسم السمعيات أهم المبادئ الرئيسية في علم الوراثة والتي تتضمن شرح المادة الوراثية والصبغيات، ومن ثم مبادئ الوراثة المندلية واللامندلية وشرح آلية تضاعف الـ DNA وآلية التعبير الجيني وحدوث الطفرات وأنماط الزيوغ الصبغية وآثارها.

هذا الكتاب المختصر لا يغني عن الرجوع إلى المراجع الأجنبية الحديثة والنهل منها ليبقى طلابنا مطلعين على أحدث المعلومات والاكتشافات في علم الوراثة.

والله ولي التوفيق

المؤلف

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

مبادئ علم الوراثة Genetics

الفصول المدروسة:

1. المادة الوراثية والصبغيات:

Genetic material and Chromosomes

2. الوراثة المندلية:

Mendelian inheritance

3. الوراثة اللامندلية:

Non-Mendelian inheritance

4. تضاعف الـ DNA:

DNA replication

5. الطفرات وإصلاح المادة الوراثية:

Mutations and DNA repair

6. الانتساخ والترجمة واصطناع البروتينات:

Transcription, translation, and protein synthesis

7. الزيوغ الصبغية:

Chromosome aberrations

8. الاستنصاح الجيني:

Genetic Counseling

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الأول

المادة الوراثية والصبغيات

Genetic material and Chromosomes

1. المادة الوراثية والصبغيات:

Genetic material and Chromosomes

عندما نقول عن مادة أنها وراثية فنقصد أنها المادة التي تُورَّث من جيل الآباء إلى جيل الأبناء، ويمكن أن نطلق عليها بشكل أدق المادة الجينية (Genetic material) أي المادة التي تضم الجينات (المورثات) التي تنتقل من جيل إلى الذي يليه بعملية الوراثة Inheritance.

1.1. صفات المادة الجينية أو الوراثية:

يجب أن تنجز المادة الجينية أو الوراثية ثلاث وظائف رئيسية هي:

- القدرة على التضاعف Replication: أي أنْ تخزن المادة الجينية المعلومات الجينية وتنقلها بدقة وأمانة من الآباء إلى الأبناء جيلاً بعد جيل.
- القدرة على إظهار النمط الظاهري من خلال التعبير الجيني: أي إنَّ المادة الجينية تضبط تطور النمط الظاهري للمتعضية (جميع الصفات الظاهرية والسمات الشخصية للمتعضية) من خلال عملية التعبير الجيني، ويتجلى ذلك من خلال الضبط الدقيق الذي تقوده المادة الجينية لنمو المتعضية بدءاً من البيضة الملقحة zygote وحتى المتعضية البالغة.
- القدرة على التكيف مع التغييرات البيئية من خلال الطفرات Mutations: أي إنَّ المادة الجينية تخضع لتغييرات تنتج اختلافات تسمح للكائنات الحاوية على هذه الاختلافات أنْ تتكيف مع تعديلات في بيئتها التي تعيش فيها، ومن هنا يحدث تطور الكائنات Evolution بظهور كائنات تحمل صفات جديدة تناسب التعديلات التي حدثت في البيئة.

2.1. طبيعة المادة الجينية أو الوراثية:

أُجْرِيَت العديدُ من التجارب الحاسمة التي أثبتت أنَّ المادة الجينية هي حمض نووي وليست بروتينات أو أي مواد أخرى في الخلية. من هذه التجارب نذكر تجارب Avery, MacLeod, and McCarty التي أثبتت أنَّ المادة الجينية هي الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين Deoxyribonucleic acid (DNA) في معظم الكائنات مع وجود بعض الاستثناءات في بعض الفيروسات التي تكون فيها المادة الجينية أو الوراثية هي الحمض النووي الريبي Ribonucleic acid (RNA) وتسمى هذه الفيروسات بفيروسات الـ RNA (مثل فيروس نقص المناعة المكتسب الإيدز، والفيروس التاجي المسبب لجائحة COVID-19) تمييزاً لها عن الفيروسات التي تكون مادتها الجينية هي DNA (مثل الفيروس آكل الجراثيم Bacteriophage T2، فيروس الورم الحليمي البشري Human papilloma virus المسبب لسرطان عنق الرحم).

3.1. بنية الحموض النووية:

تُعَدُّ الحموضُ النوويةُ Nucleic acids أحدَ صفوف الجزيئات الكبرية Macromolecules وتتألف من بلمرة أو كوثرة وحدات بنيوية هي النيوكليوتيدات Nucleotides. يوجد لدينا نوعان من النيوكليوتيدات:

1. نيوكليوتيدات ريبية يدخل في تركيبها سكر الريبوز الخماسي كما في الحمض النووي الريبي الـ RNA.
2. نيوكليوتيدات ريبية منقوصة الأكسجين يدخل في تركيبها سكر الريبوز الخماسي منقوص الأكسجين في ذرة الكربون رقم `2 (تُقرأ 2 رئيسة أو 2 فتحة) كما في

الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين الـ DNA، إذ يتم تمييز ذرات كربون السكر عن ذرات كربون الأساس الآزوتي بترقيم ذرات كربون السكر إصطلاحاً بإشارة (`) وبذلك يكون لدينا ذرات الكربون `1، `2، `3، `4، `5 وهي حصراً في السكر الخماسي، انظر الشكل 1.1.

يتألف النيوكليوتيد الواحد من ثلاثة عناصر رئيسية هي:

- السكر الخماسي ذرات الكربون (ريبوز أو ريبوز منقوص الأكسجين بحسب نوع النيوكليوتيد).
- أحد الأسس الآزوتية وهي على نوعين، انظر الشكل 2.1:

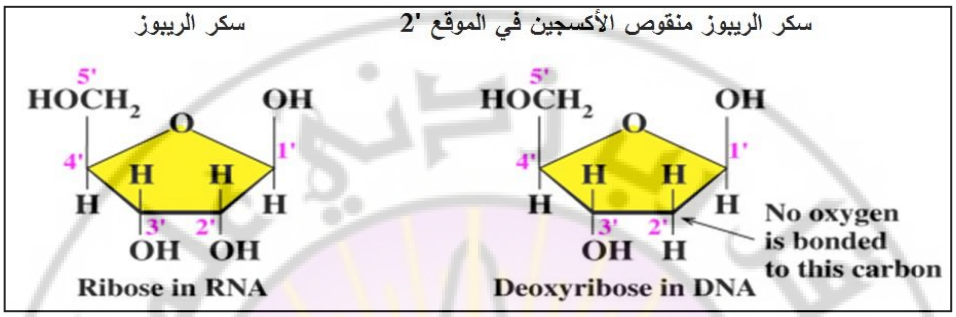
I. أسس آزوتية بيريميدينة Pyrimidine: تتألف من حلقة سداسية الذرات وينتمي إليها أساس الثيمين T (يوجد فقط في الـ DNA)، أساس السيتوزين C، وأساس اليوراسيل U (يوجد فقط في الـ RNA).

II. أسس آزوتية بيورينية Purine: تتألف من ارتباط حلقتين مجموع ذراتهما معاً تسع ذرات وينتمي إليها أساس الغوانين G، أساس الأدنين A.

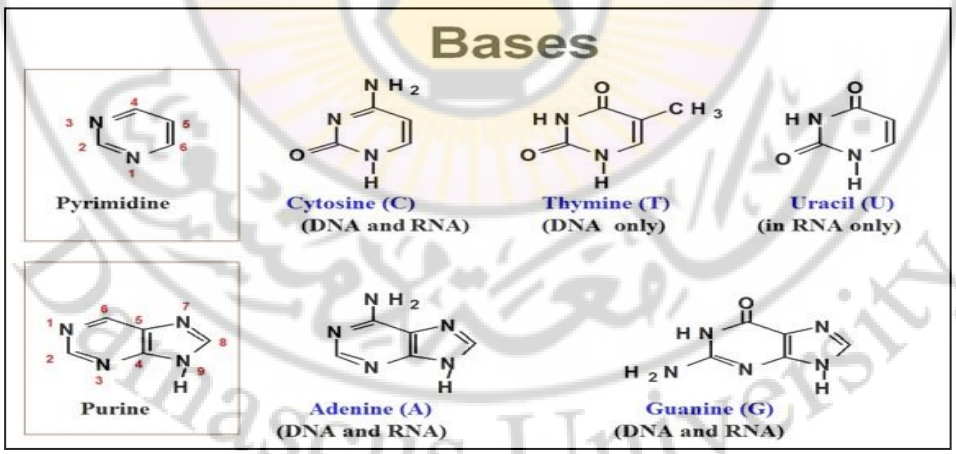
- زمرة أو مجموعة فوسفاتية لا عضوية واحدة (HPO_4^{2-}) وبذلك يسمى نيوكليوتيد أحادي الفوسفات، أو زمرتا فوسفات لا عضوية ويسمى عندئذ نيوكليوتيد ثنائي الفوسفات، أو ثلاث زمر فوسفات ويسمى عندئذ نيوكليوتيد ثلاثي الفوسفات.

إنَّ ارتباط الأساس الآزوتي مع سكر الريبوز أو سكر الريبوز منقوص الأكسجين يشكل مركب النيوكليوزيد الريبي Nucleoside أو النيوكليوزيد الريبي منقوص الأكسجين على التتالي. فمثلاً عند ارتباط أساس الأدنين A مع سكر الريبوز يتشكل

نيوكليوزيد الأدينوزين، في حين ارتباط أساس الأدنين A مع سكر الريبوز منقوص الأكسجين يؤدي إلى تشكيل نيوكليوزيد الأدينوزين منقوص الأكسجين.

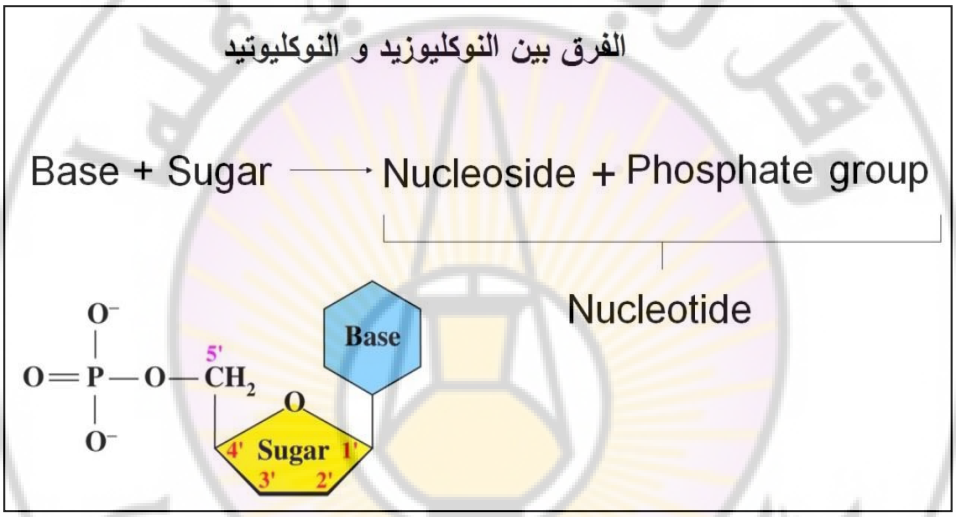


الشكل 1.1: الفرق بين سكر الريبوز الموجود في نيوكليوتيدات الـ RNA وسكر الريبوز منقوص الأكسجين في الموقع '2 الموجود في نيوكليوتيدات الـ DNA، حيث نلاحظ عدم وجود ذرة أكسجين في الموقع '2.



الشكل 2.1: يُظْهِرُ الشكل الصيغة التفصيلية للأسس الآزوتية البريميدينة (المشتقة من البريميدين مع ترقيم ذرات الكربون) والأسس الآزوتية البيورينية (المشتقة من البيورين مع ترقيم ذرات الكربون)، بالإضافة إلى الحموض النووية التي يوجد فيها كل أساس.

يوضح الشكل 3.1 الفرق بين النيوكليوزيد والنيوكليوتيد، ويُظْهِرُ كيف يرتبط الأساس الآزوتي دوماً بذرة الكربون رقم `1 (تُقرأ 1 رئيسة أو 1 فتحة) من سكر الريبوز أو سكر الريبوز منقوص الأكسجين. أما زمرة أو مجموعة الفوسفات فترتبط دوماً مع ذرة الكربون `5 من سكر الريبوز أو سكر الريبوز منقوص الأكسجين.

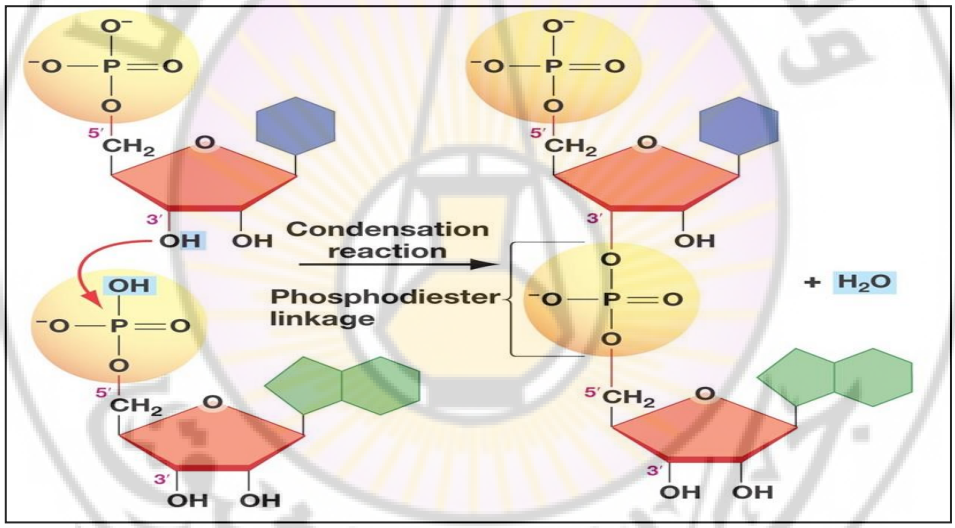


الشكل 3.1: يتشكل النيوكليوزيد الريبي نتيجة ارتباط أساس آزوتي مع سكر الريبوز، في حين يتشكل النيوكليوزيد الريبي منقوص الأكسجين نتيجة ارتباط أساس آزوتي مع سكر الريبوز منقوص الأكسجين. إنَّ ارتباط زمرة فوسفات مع النيوكليوزيد يؤدي إلى تشكيل نيوكليوتيد أحادي الفوسفات.

1.3.1. البنية الأولية لجزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA

تتمثل البنية الأولية لجزيء الـ DNA والـ RNA بتتالي النيوكليوتيدات (عددها) في كل جزيء ونوعها (تسلسلها). يحدث ارتباط أو بلمرة النيوكليوتيدات الريبية مع

بعضها لتشكيل الـ RNA، وارتباط أو بلمرة النيوكليوتيدات الريبية منقوصة الأكسجين مع بعضها لتشكيل الـ DNA بشكل موجه، إذ إنه في كلتا الحالتين يتم ارتباط مجموعة الفوسفات من النيوكليوتيد الثاني الموجودة في الموقع `5 مع مجموعة أو زمرة الهيدروكسيل من النيوكليوتيد الأول الموجودة في الموقع `3 عبر تفاعل نزع جزيء ماء (بلمهة)، وهذا ما يفسر أن جزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA يصطنعان دائماً من الاتجاه `5 إلى الاتجاه `3، الشكل 4.1.



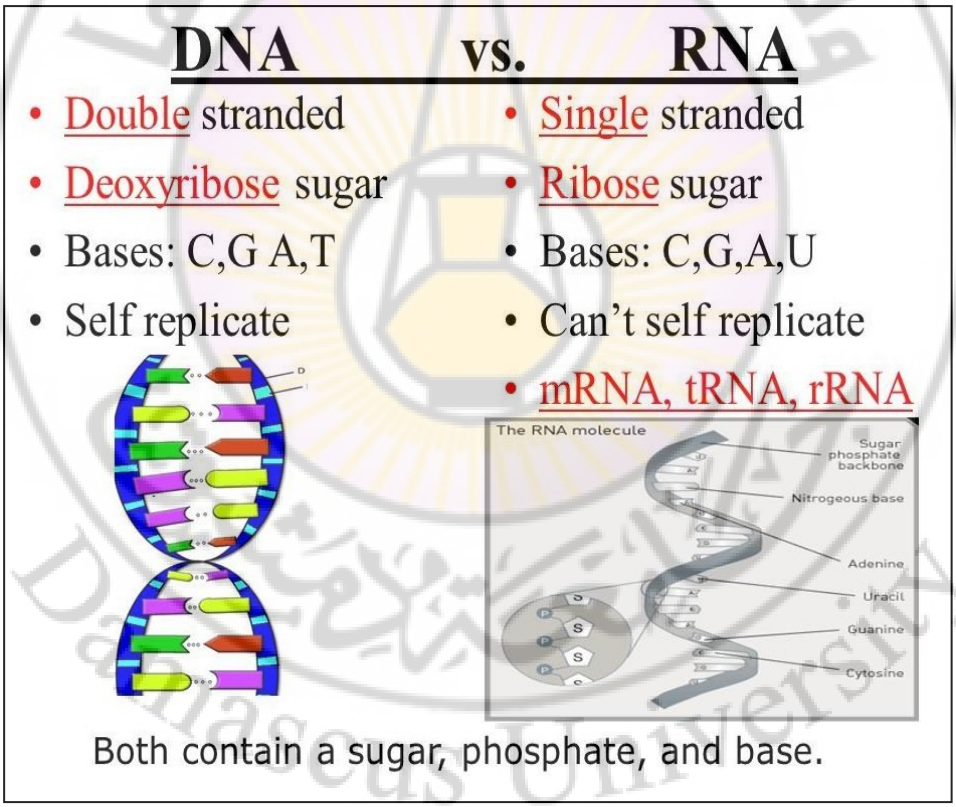
الشكل 4.1: كيفية بلمرة أو تكوثر أو ارتباط نيوكليوتيدات الـ RNA مع بعضها بعضاً، حيث ترتبط مجموعة الفوسفات من النيوكليوتيد الثاني الموجودة في الموقع `5 مع زمرة الهيدروكسيل من النيوكليوتيد الأول الموجودة في الموقع `3 عبر تفاعل نزع جزيء ماء (بلمهة) وتشكيل رابطة فوسفاتية ثنائية الإيستر. تحدث الآلية نفسها عند ارتباط نوكليوتيدات الـ DNA مع بعضها، وهكذا يتشكل جزيء الـ RNA وجزيء الـ DNA دوماً من الاتجاه `5 إلى الاتجاه `3. وهكذا تكون دوماً المجموعة الفوسفاتية في النهاية `5 لأي جزيء RNA أو DNA حرة وهي بداية الجزيء.

ومن الجدير بالذكر أنَّ النيوكليوتيدات التي تدخل في بلمرة جزيء الـ RNA أو جزيء الـ DNA تكون ثلاثية الفوسفات، إذ يتم نزع مجموعتين على شكل فوسفات لاعضوية (بيروفوسفات) في أثناء ارتباط النيوكليوتيدين المعنيين واستخدام الطاقة المتحررة في تشكيل الرابطة الفوسفاتية ثنائية الإيستر مابين مجموعة الفوسفات المتبقية من النيوكليوتيد الثاني وزمرة الهيدروكسيل من النيوكليوتيد الأول كما ذكرنا سابقاً. ويمكن تلخيص الفروق بين جزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA كما في الجدول 1.1 والشكل 1.5.

الجدول 1.1: الفروق الأساسية بين جزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA

	جزيء الـ DNA	جزيء الـ RNA
البنية	مضاعف السلسلة Double stranded	مفرد السلسلة Single stranded
نمط السكر	الريبوز الخماسي منقوص الأكسجين	الريبوز الخماسي
الأسس الآزوتية	C, G, A, T	C, G, A, U
النيوكليوتيدات	ريبية منقوصة الأكسجين	ريبية
التضاعف	يمتلك قدرة على التضاعف الذاتي	غير قادر على التضاعف الذاتي
أشكاله	1. حمض نووي ريبي منقوص الأكسجين حلقي (مضاعف السلسلة) كما هو عند بدائيات النوى كالجراثيم مثلاً.	1. الحمض النووي الريبي المرسال mRNA.

	2. حمض نووي ريبي منقوص الأكسجين خطي (مضاعف السلسلة) كما هو في حقيقيات النوى كالإنسان مثلاً.	2. الحمض النووي الريبي الناقل tRNA. 3. الحمض النووي الريبي الريبوزومي rRNA.

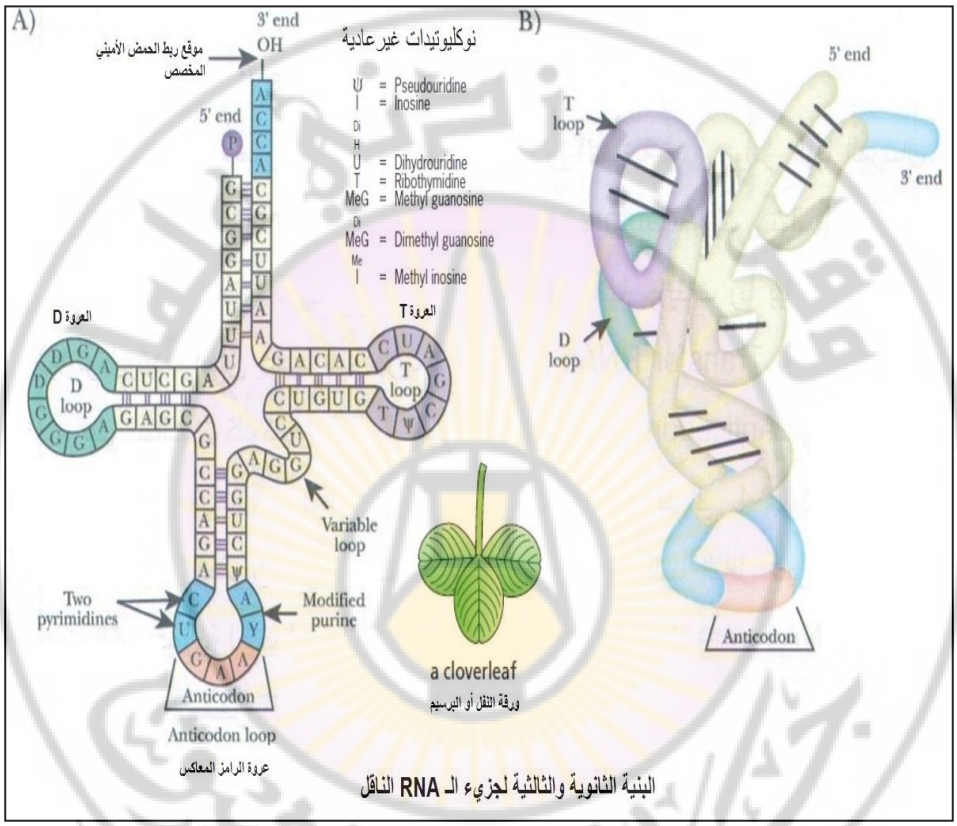


الشكل 5.1: يُظهر الشكل الفروق الجوهرية بين جزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA والتي تم تخليصها في الجدول 1.1 أعلاه.

2.3.1. البنية الثانوية والثالثية لجزيء الـ DNA وجزيء الـ RNA

مع أنَّ الـ DNA والـ RNA يتفقان في البنية الأولية، فإنهما يختلفان بشكل كبير في البينة الثانوية. تتجلى البنية الثانوية لجزيء الـ RNA في انطواءات في السلسلة نفسها بحيث ترتبط أو تتشافع نيوكليوتيدات ريبية مع بعضها (قد تكون أحياناً بعيدة عن بعضها في سلسلة الـ RNA) مما يؤدي إلى تشكل مناطق قصيرة في جزيء الـ RNA تكون ثنائية الطاق أو مضاعفة السلسلة أو تتشكل عرى. وخير مثال على البنية الثانوية لجزيء الـ RNA هو جزيء الـ RNA الناقل Transfer RNA (tRNA) الذي يأخذ شكل ورقة النفل أو البرسيم كبنية ثانوية ومع حدوث انثناءات أخرى في البنية الثانوية تتشكل البنية الثالثية لجزيء tRNA على شكل حرف L مقلوب شاقولياً كما في الشكل 6.9. أما البنية الثانوية لجزيء الـ DNA فتتجلى في ارتباط سلسلتين مفردتين مع بعضهما بعضاً متعاكستين في التوازي (أي متعاكستين في الاتجاه) بروابط هيدروجينية بين الأسس الآزوتية المتقابلة في السلسلتين. ويكون هذا الارتباط أو التشافع بين الأسس نوعياً بحيث يرتبط أو يتشافع أساس الأدنين A في إحدى السلسلتين مع أساس الثيمين T في السلسلة الأخرى وذلك عن طريق رابطتين هيدروجينيتين، ويتم ترميز ذلك بـ A=T، في حين يتشافع أساس الغوانين G في إحدى السلسلتين مع أساس السيتوزين C في السلسلة الأخرى وذلك عن طريق ثلاث روابط هيدروجينية، ويتم ترميز ذلك G≡C. من الجدير بالذكر أن جزيء الـ RNA لا يحتوي على أساس الثيمين T ويُستعاض عنه بأساس اليوراسيل U، وبذلك فعند انطواء جزء من سلسلة جزيء الـ RNA وتشافع نيوكليوتيداتها مع بعضها لتشكيل أجزاء مضاعفة السلسلة (كما هي الحال في جزيء الـ RNA الناقل)

أو عند اصطناع جزيء الـ RNA من سلسلة الـ DNA المرصافة يتشافع نيوكليوتيد الأدنين A مع نيوكليوتيد اليوراسيل U برابطتين هيدروجينيتين A=U، الشكل 6.1.

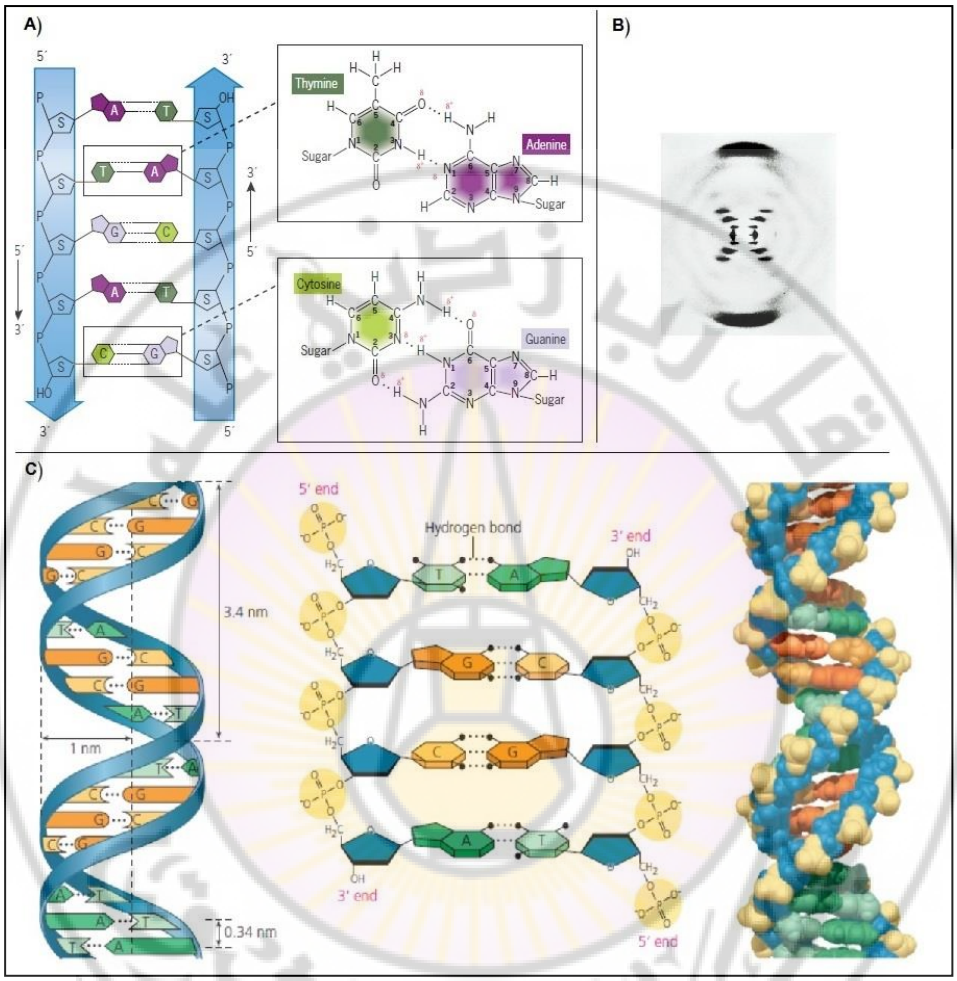


الشكل 6.1: البنية الثانوية والثالثية لجزيء الـ RNA الناقل. A) البنية الثانوية لجزيء الـ RNA الناقل على شكل ورقة البرسيم ثلاثية العرى تنتج عن طريق تشافع لنيوكليوتيدات ضمن سلسلة الجزيء. نلاحظ وجود العديد من الأسس الآزوتية المعدلة (غير العادية) في جزيء tRNA منها: ψ الذي يمثل اليورادين الكاذب، T الذي يمثل نيوكليوزيد الثميدين الريبي، D الذي يمثل الهيدرويورادين، Y الذي يمثل مثيل الغوانوزين. B) البنية الثالثية لجزيء الـ RNA الناقل على شكل حرف L مقلوب شاقولياً تنتج عن طريق انطواءات في البنية الثانوية ثلاثية العرى.

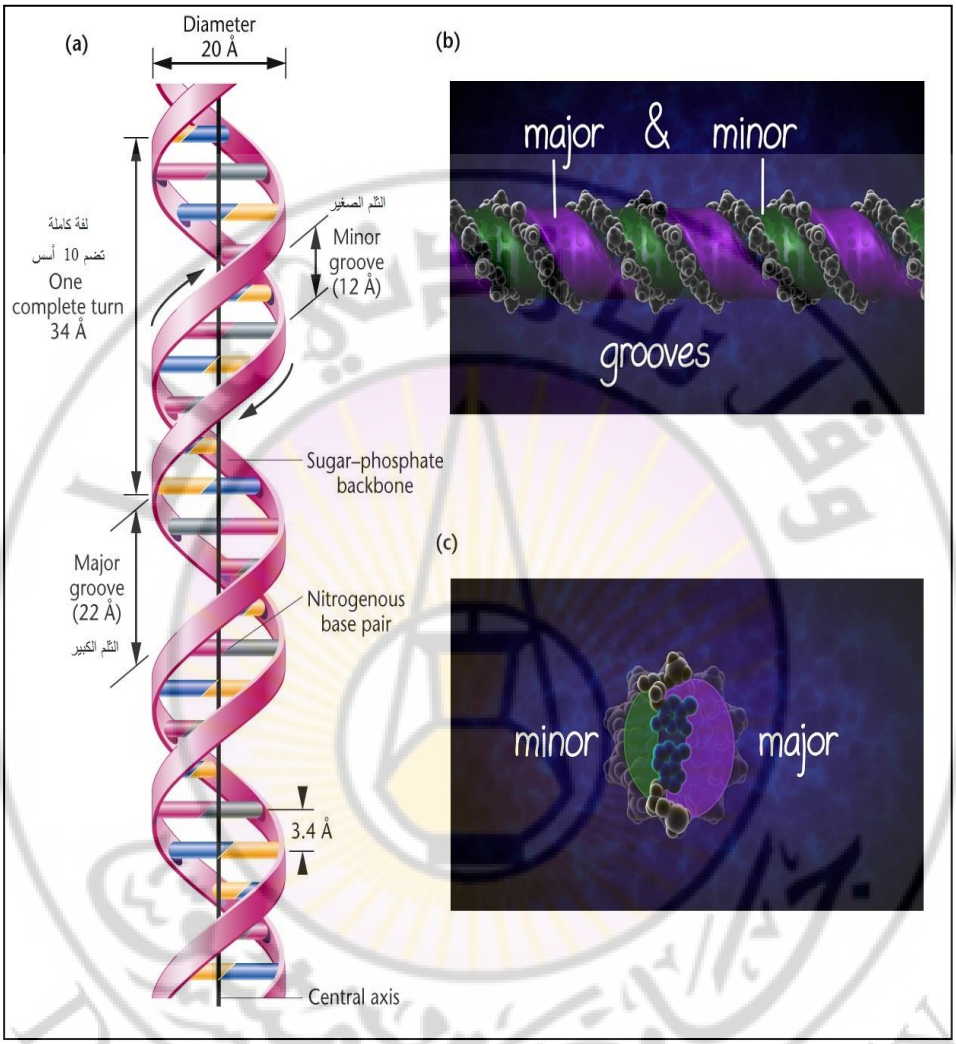
إن الالتفاف اليميني للبنية الثانوية لـ DNA (السلسلتان المفردتان المتعاكستان في التوازي المرتبطتين مع بعضهما بعضاً بروابط هيدروجينية بين الأسس المتقابلة) حول محول وهمي يؤدي إلى تشكل حلزون مزدوج Double helix يسمى حلزون واتسن وكريك نسبة إلى العالمين اللذين استنتجا هذه البنية عام 1953 بناء على صور انعراج الأشعة السينية لبلورات جزيئات الـ DNA، ويمثل الحلزون المزدوج Double helix البنية الثالثية لجزيء الـ DNA. يمكن تشبيه البنية الثالثية لـ DNA بسلم خشبي تم لفه حول محور وهمي نحو اليمين.

يكون هذا الالتفاف منتظماً على طول جزيء الـ DNA مشكلاً بنى منتظمة متكررة تسمى اللفة، يبلغ طول اللفة الواحدة 34 أنغستروم ويشغلها 10 أزواج أسسية، وتكون المسافة الفاصلة بين كل زوجين نيوكليوتيدين متتاليين في الـ DNA (عوارض السلم الخشبي) هي 0.34 أنغستروم، الشكل 7.1.

يتشكل نتيجة التفاف سلسلتي أو طاقي الـ DNA أخدودان أو ثلمان مستمران على طول الجزيء أحدهما بعرض 22 أنغستروم ويسمى الأخدود أو الثلم الكبير Major groove، والآخر بعرض 12 أنغستروم ويسمى الأخدود أو الثلم الصغير Minor groove. يؤدي هذان الأخدودان دوراً مهماً في التآثر بين الـ DNA والبروتينات التي تنظم عملية التعبير الجيني، إذ إنَّ بعض هذه البروتينات يرتبط بالثلم الكبير وبعضها يرتبط بالثلم الصغير، الشكل 8.1.



الشكل 7.1: البنية الثانوية والثالثية لجزيء الـ DNA. A) تتمثل البنية الثانوية لجزيء الـ DNA بارتباط سلسلتين مفردتين متتامتين بالأسس ومتعاكستين في التوازي (القطبية) بروابط هيدروجينية بين الأسس المتتامة والمتقابلة. B) الصورة الشهيرة لانعراج الأشعة السينية X-ray عن بلورات جزيء الـ DNA والتي مكنت واتس وكريك من استنتاج بنية الحلزون المضاعف لجزيء الـ DNA. C) البنية الثالثية لجزيء الـ DNA على شكل حلزون مضاعف (حلزون واتسن وكريك) والتي تنتج عن التفاف منتظم نحو اليمين للسلسلتين المرتبطتين مع بعضهما بروابط هيدروجينية حول محور وهمي.



الشكل 8.1: الأخدود الكبير والصغير لجزيء الـ DNA. A) شكل ترسيمي يظهر الالتفاف اليميني لسلسلتي الـ DNA بشكل منتظم حول محور وهمي وذلك يؤدي إلى تشكيل تجويف كبير منتظم على طول الـ DNA يسمى الثلم أو الأخدود الكبير Major groove وتجويف آخر صغير منتظم على طول الـ DNA يسمى الثلم الصغير Minor groove. B) منظر جانبي لجزيء الـ DNA يُظهر الثلم الكبير والصغير. C) مقطع عرضي في جزيء الـ DNA يُظهر الثلم الكبير والصغير.

4.1. الصبغيات Chromosomes:

سُمِيَّتْ الصبغياتُ بهذا الاسم كونها تصطبغ بشراهة بالمواد القلوية أو الأساسية المحبة للحموض النووية. تتألف الصبغيات بشكل عام من مادة وراثية (جينية) إما DNA أو RNA ويرتبط معها مواد أخرى تساعد بشكل رئيسي رزم المادة الوراثية وتقليص طولها وتنظيم عملية التعبير الجيني. هناك اختلاف جوهري ببنية الصبغيات بين طلائعيات النوى Prokaryotes (أو بدائيات النوى) والفيروسات وحقيقيات النوى.

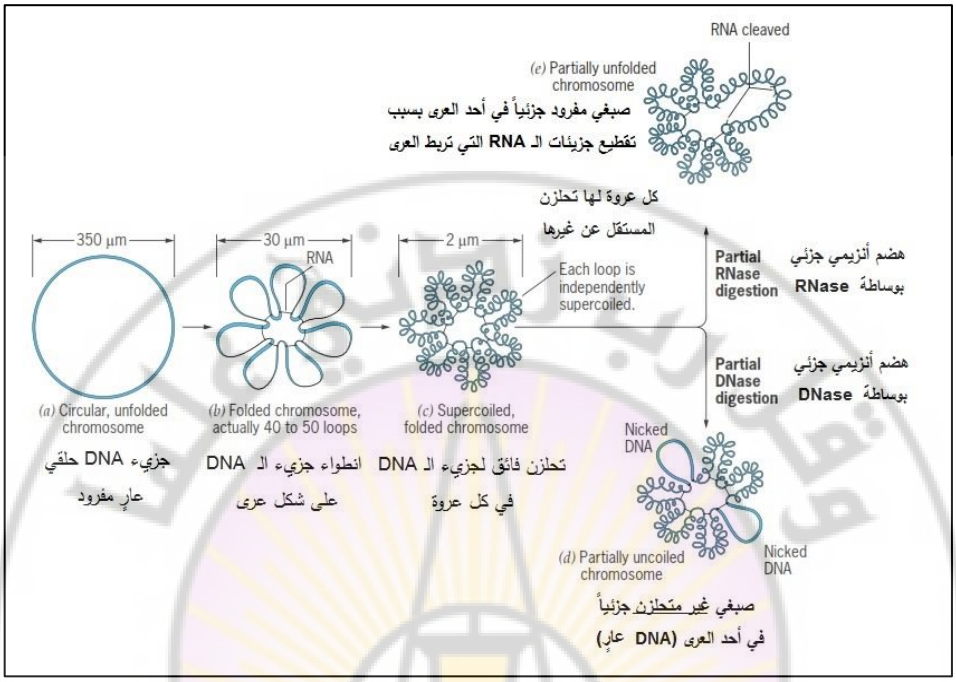
1.4.1. بنية صبغيات طلائعيات النوى والفيروسات:

توصف طلائعيات النوى (التي تضم الجراثيم والجراثيم الزرقاء) بأنها أحادية الصيغة الصبغية Monoploid، أي إنَّها تحتوي على مجموعة واحدة من الجينات (أي نسخة واحدة من الجينوم أو المجين Genome). ويجب عدم الخلط بين Monoploid وHaploid، إذ إنَّ كلمة Haploid تعني فردانية العدد الصبغي وتستعمل حصراً للإشارة إلى عدد الصبغيات المختزل في الأعراس. في الفيروسات وطلائعيات النوى، يتم تخزين مجموعة واحدة من الجينات في صبغي واحد والذي بدوره يتألف من جزيء واحد من الحمض النووي (إما DNA أو RNA). كان يُعتقدُ في الماضي أنَّ الصبغي الوحيد في طلائعيات النوى عبارة عن جزيء DNA فقط عارٍ من دون أي بروتينات مرتبطة به مقارنة مع أي صبغي من صبغيات حقيقيات النوى. إذ إنَّ الصبغي في حقيقيات النوى يتألف من جزيء DNA وبروتينات خاصة تدعى الهيستونات يلتف عليها جزيء الـ DNA ليشكل صبغياً له مورفولوجية (شكل) تتغير بحسب الطور الذي توجد فيه الخلية من الدارة الخلوية. لكن تبين فيما بعد أنَّ صبغي

طلائعيات النوى (كصبغي جراثيم *E. coli* مثلاً) مؤلف من جزيء DNA حلقي مطوي على شكل عرى أو مجالات عديدة (تتراوح بين 50 إلى 100)، كل مجال أو عروة يكون متحلزناً بشكل فائق ومستقل عن تحلزن المجالات أو العرى الأخرى. إنَّ هذا التحلزن الفائق لجزيء الـ DNA الحلقي الموجود في خلية *E. coli* تتواسطه بروتينات وجزيئات RNA، والهدف منه تقليص طول جزيء الـ DNA الحلقي الذي يبلغ 1500 ميكرومتر وجعله متضمناً في الخلية الجرثومية لـ *E. coli* التي يبلغ قطرها 1 إلى 2 ميكرومتر. وقد تبين أن الهضم الأنزيمي لجزيئات الـ RNA في صبغي *E. coli* بوساطة أنزيم الـ RNase يفرد الصبغي جُزْئياً بإنقاص عدد العرى دون التأثير على التحلزن الفائق لجزيء DNA في كل عروة، في حين أنَّ استعمال أنزيم DNase سيؤدي إلى فك حلزنة الـ DNA في العروة المعرضة للمعالجة الأنزيمية فقط، الشكل 9.1.

2.4.1. بنية صبغيات حقيقيات النوى:

تأخذُ بنيةُ صبغيات حقيقيات النوى بنيةً أكثرَ تعقيداً مما هو موجود عند طلائعيات النوى. وتتميز معظم خلايا حقيقيات النوى بأنها مضاعفة العدد الصبغي Diploid (التي يأتي نصفها من الأب ونصفها من الأم وذلك عند حدوث الإخصاب والتقاء الأعراس الذكرية والأنثوية). تتغير البنية المورفولوجية لصبغيات حقيقيات النوى بحسب الطور التي توجد فيه الخلية، إذ تكون على شكل خيوط صبغية رفيعة (كروماتين Chromatin) في الطور البيني من الدارة الخلوية Cell cycle وفي الطور G0 (طور خارج الدارة الخلوية يميز الخلايا المتمايزة وغير المنقسمة والتي خرجت من الدارة الخلوية).



الشكل 9.1: بنية الصبغي الوظيفي في خلية طلائعيات النوى يمثلها جرثومة الـ *E. coli*. خلافاً لما كان يعتقد في الماضي أن صبغي بكتيريا الـ *E. coli* يتألف من جزيء DNA حلقي مفرود وغير مرتبط ببروتينات (a)، فقد تبين أن جزيء الـ DNA الحلقي ينطوي على شكل عرى يتراوح عددها من 40–50 عروة وذلك بمساعدة جزيئات RNA رابطة (b). ويتحلزن الـ DNA تحلزناً فائقاً بوساطة بروتينات خاصة في كل عروة مشكلاً الصبغي المطوي الوظيفي الوحيد الموجود في سيتوبلازما خلية الـ *E. coli* (c). عند تعريض صبغي الـ *E. coli* لمعالجة إنزيمية جزئية بوساطة أنزيم DNase ينفرد جزيء الـ DNA وينفك تحلزنه في العرى التي خضعت لتأثير أنزيم DNase دون التأثير على انطواء الصبغي ككل (أي عدد العرى يبقى ثابتاً) لأن كل عروة لها تحلزن DNA فائق مستقل عن العروة الأخرى (d). بالمقابل عند معاملة صبغي الـ *E. coli* جزئياً بوساطة أنزيم RNase ينفرد الصبغي عن طريق إنقاص عدد العرى دون التأثير على التحلزن الفائق لجزيء الـ DNA في كل عروة (e).

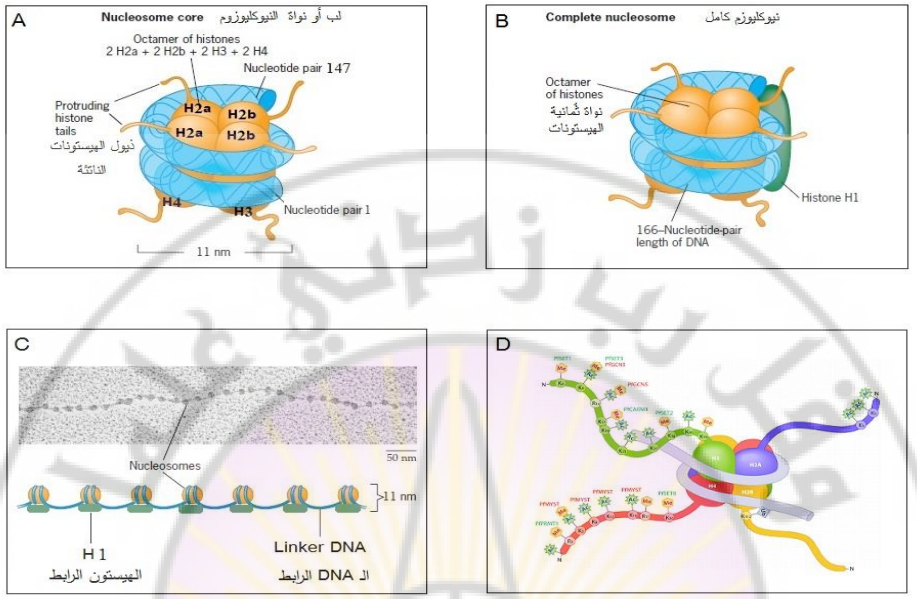
يبلغ طول جزيئات الـ DNA كلها مجتمعة في نواة خلية بشرية تقريباً 2 متر ولا بد لها من أن تتوضع في نواة لا يتجاوز قطرها 10 ميكرومتر، ومن هنا ينبع دور الكروماتين (الخيوط الصبغية) في تأمين البنية التي تسمح بهذا التوضع.

يتألف كل خيط كروماتيني من جزيء DNA واحد وبروتينات نووية أساسية (موجبة الشحنة) تسمى الهيستونات.

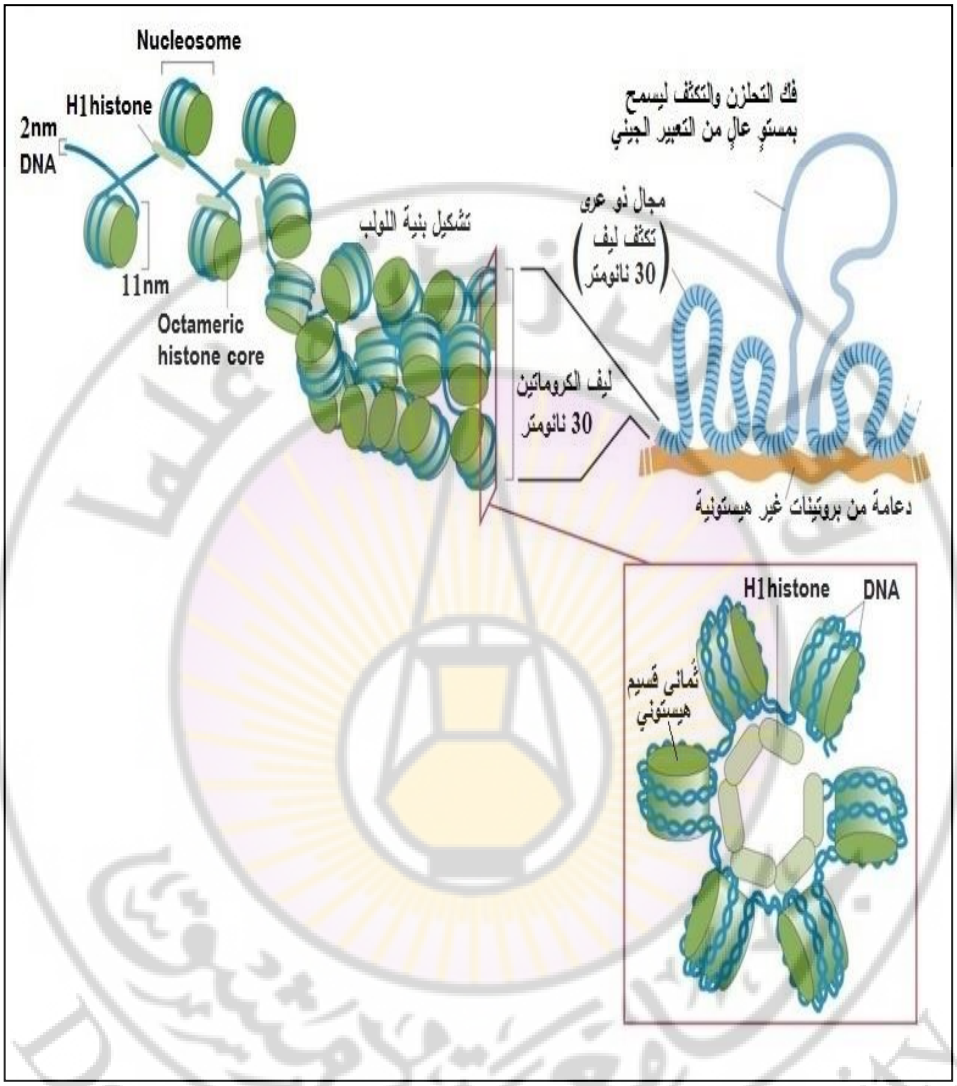
يلتف نحو 146–147 شفعاً من أسس الـ DNA (بمعدل لفة وثلاثة أرباع اللفة) حول نواة ثُمانية الوحيدات مؤلفة من اجتماع أربع مثنويات من كل من الهيستونات H2a وH2b وH3 وH4 مشكلةً وحدة تُعرف بنواة الجسيم النووي أو نواة النيوكليوزوم Nucleosome core.

يرتبط إلى نواة الجسيم النووي الهيستون H1 (الذي يسمى الهيستون الرابط والذي يرتبط بتسلسل من الـ DNA بين النيوكليوزومات يسمى الـ DNA الرابط) وبذلك يتشكل الجسيم النووي الكامل أو النيوكليوزوم Nucleosome الذي يضم لفتين كاملتين من الـ DNA بحدود 166 شفعاً أسسياً. تنتأ نهايات أو ذيول أمينية من الهيستونات خارج النيوكليوزوم فيها أحماض أمينية معينة تخضع لتعديلات كيميائية مثل الأسلة (Acetylation)، أو الفسفرة (Phosphorylation)، أو المثيلة (Methylation)، وكلها لها مساهماتها الكبيرة في عملية التعبير الجيني من خلال تغيير بنية النيوكليوزوم (أي فرد منطقة الـ DNA المرتبطة بالنيوكليوزوم وبالتالي حدوث انتساخ للجينات الموجودة وتنشيط عملية التعبير الجيني، أو إعادة رزم هذه المنطقة وبالتالي تثبيط الانتساخ وإيقاف عملية التعبير الجيني).

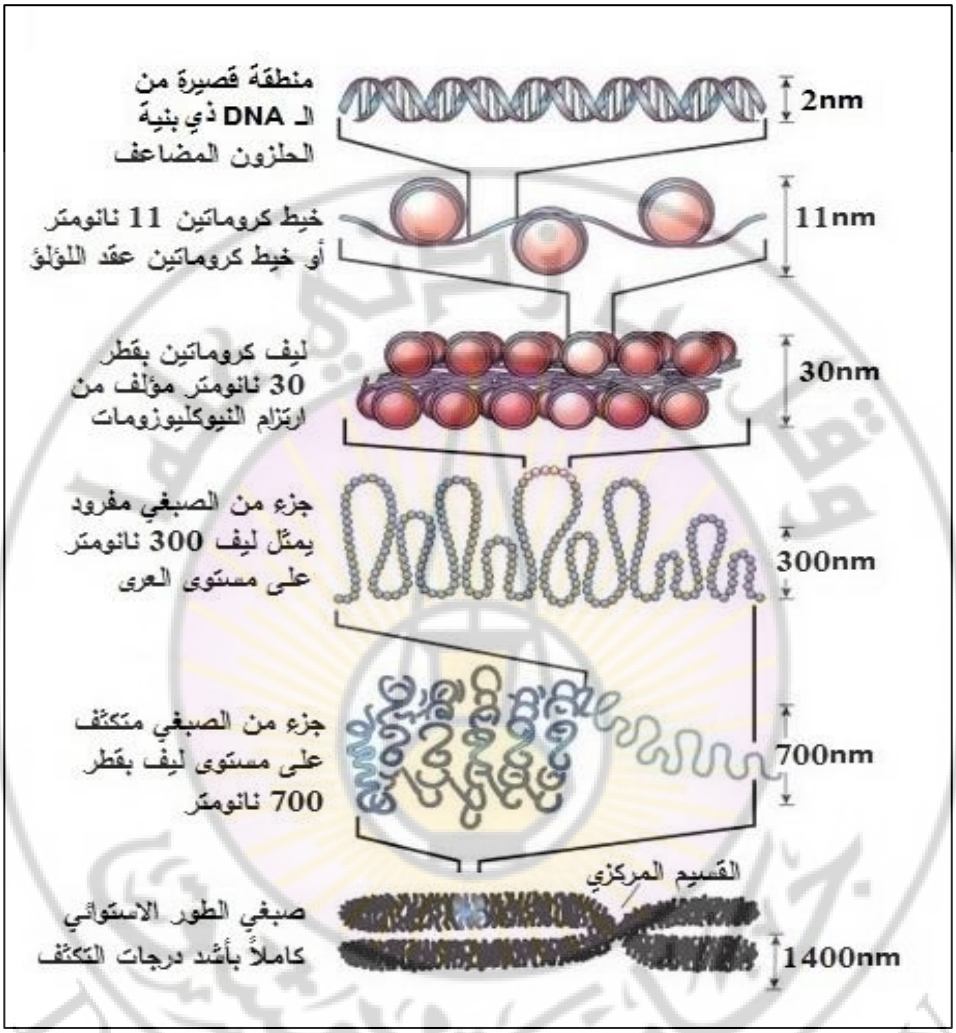
تشكل التعديلات الكيميائية على بعض الأحماض الأمينية الموجودة في ذيول الهيستونات في الجسيم النووي أساس ما يسمى بعلم مافوق الوراثة أو Epigenetics وهي التغييرات الموروثة في عملية التعبير الجيني دون المساس بتغير تسلسل نيوكليوتيدات الـ DNA في الجينات الموروثة. يشكل ارتزام الـ DNA حول النيوكليوزومات ما يسمى بليف 11 نانومتر أو عقد اللؤلؤ نظراً لمظهره تحت المجهر الإلكتروني الذي يشبه السبحة أو العقد، وهو يمثل أحد مستويات ارتزام الـ DNA في الطور البيني Interphase، الشكل 10.1. يمكن تشبيه الخيوط الصبغية أو الكروماتين في الطور البيني بكبة صوف تتشابك خيطانها مع بعضها. تتكدس النيوكيلوزومات بعضها فوق بعض بمساعدة الهيستون H1 (الذي يسمى الهيستون الرابط والذي يرتبط بتسلسل من الـ DNA بين النيوكليوزومات يسمى الـ DNA الرابط) لتشكل مع بعضها بعضاً مستوى آخر من مستويات ارتزام الـ DNA وهو ليف الكروماتين 30 نانومتر (قطره 30 نانومتر في المقطع العرضي ويظهر كملف لولبي Solenoid)، الشكل 11.1. يوجد ليف 30 نانومتر أيضاً في الطور البيني. بعدها تقوم بروتينات صبغية غير هيستونية بتشكيل دعامة يتكدس ويرتزم عليها ليف الكروماتين 30 نانومتر على عدة مستويات لتشكيل الصبغي بشكله المعروف (صبغي الطور الاستوائي) والذي يمثل أقصى درجات التكثف، ويظهر بهذا الشكل فقط في الطور الاستوائي وطور الهجرة من الانقسام الخلوي في حقيقيات النوى، الشكل 12.1.



الشكل 10.1: ارتزام الـ DNA وبنية النيوكليوزوم. A) يُظهر الارتزام الأولي لجزيء الـ DNA بمعدل لفة وثلاثة أرباع (بطول 147 زوجاً أسسياً) حول لب ثماني الهيستونات (جزيئين من كل من H2a، H2b، H3، H4). B) يتألف النيوكليوزوم الكامل من انضمام H1 جانبياً إلى المعقد السابق (نواة النيوكليوزوم) لتثبيت ارتزام الـ DNA الذي يكون طوله في هذه المرحلة 166 زوجاً أسسياً (بمعدل لفتين كاملتين حول نواة النيوكليوزوم). C) ارتباط النيوكليوزومات الكاملة مع بعضها بعضاً بوساطة تسلسل من الـ DNA يسمى الـ DNA الرابط لتشكيل بنية تظهر بالمجهر الإلكتروني على شكل عقد من اللؤلؤ (أو سبحة) وهذا ما يُعرف بخيط الكروماتين 11 نانومتر وهو الذي يمثل أحد مستويات ارتزام الـ DNA في نوى الطور البيني أو نوى الخلايا المتمايزة. D) يُظهر الذيول الهيستونية الناتئة من لب النيوكليوزوم (وهي النهايات N لكل من السلاسل الببتيدية المكونة للهيستونات في اللب) والتعديلات كالأستلة والمثيلة والفسفرة التي تطرأ على بعض الحموض الأمينية والتي لها دور كبير في عملية التعبير الجيني.



الشكل 11.1: تشكيل ليف 30 نانومتر. تتكدس النيوكليوزومات مع بعضها بمساعدة الهيستون 1، ويؤدي هذا التكثف إلى تشكيل ليف قطره 30 نانومتر وغالباً مايكون ارتزام النيوكليوزومات مع بعضها في هذا الليف على شكل لولبي Solenoid كما يظهر في المقطع العرضي لليف. يتكثف بعدها ليف 30 نانومتر بمساعدة دعامة من بروتينات غير هيستونية على شكل عرى وبمستوى ليف قطره 300 نانومتر.



الشكل 12.1: تشكيل صبغي الطور الاستوائي. يستمر ارتزام ليف 30 نانومتر بمساعدة دعامة من بروتينات غير هيستونية على عدة مستويات لتشكيل صبغي الطور الاستوائي، حيث يرتزم ليف 30 نانومتر على شكل عرى ليشكل ليف بقطر 300 نانومتر. بعدها يتكثف ليف 300 نانومتر ليشكل ليف بجزء 700 نانومتر وهكذا حتى يتشكل صبغي الطور الاستوائي بأقصى درجات التكثف والذي يكون مؤلفاً من صُبيغيين، يبلغ قطر كل صُبيغي 1400 نانومتر تقريباً.

3.4.1. بنية الصبغيات البشرية:

يتألف كل صبغي بشكل أساسي من جزيء DNA مضاعف السلسلة وبروتين، وقليل من جزيئات الـ RNA الصغيرة النووية غير المرمزة snRNA التي توجد حصراً في صبغيات الطور الاستوائي. يتم تضاعف الصبغي وانتقاله من جيل خلوي إلى آخر خلال الانقسام الفتيلي (الخيطي) Mitosis أو الانقسام الاختزالي (المنصف) Meiosis. يحوي كل صبغي ثلاث مناطق مهمة تضمن له بقاءه (الحفاظ على كينونته) وتضاعفه هي:

1- القُسَيْم المركزي (Centromere).

2- القُسيمان الطرفيان (Telomeres).

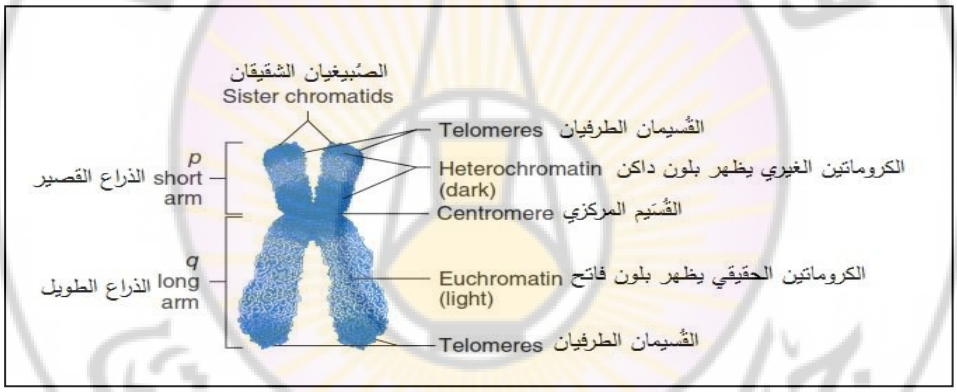
3- أماكن نسخ الـ DNA (أصول التضاعف) (Origin of replication sites).

عند تلوين الصبغيات بأصبغة وملونات خاصة تظهر مناطق بلون داكن تسمى الكروماتين المغاير أو الغيري Heterochromatin ومناطق بلون فاتح تسمى الكروماتين الحقيقي Euchromatin. تتألف مناطق الكروماتين المغاير بشكل رئيسي من تسلسلات DNA تكرارية بشكل كثيف، في حين تتألف مناطق الكروماتين الحقيقي من تسلسلات مرمزة للبروتين، الشكل 13.1.

1- القُسَيم المركزي (Centromere):

يُعَدُّ القُسيم المركزي أكبر تضيق أو تخوصر في الصبغي، وهو يَقْسِمُ الصبغي عند الإنسان إلى ذراع قصير p وذراع طويل q. يتألف القسيم المركزي من DNA وبروتين، وترتبط به بروتينات خاصة إضافية يتم تركيبها فقط عند بداية الانقسام الفتيلي أو الانتصافي لتشكل بنية تسمى الحيز الحركي Kinetochore التي ترتبط

بها ألياف المغزل مما يمكن من توزيع الصبغيات على الخليتين البنتين بالتساوي. وهنا تكمن الأهمية الكبرى للقُسيم المركزي. إذ إنَّ صبغياً من دون قسيم مركزي لا يُعَدُّ صبغياً ويختفي من الخلية حالما يبدأ الانقسام الخلوي بسبب عدم وجود بنية ترتبط بها ألياف المغزل إلى هذا الصبغي. يتضاعف القُسيم المركزي في نهاية الطور S، ويبقى شِقا الصبغي المتآخيان أو الصُبيغيان الشقيقان Sister chromatids ملتصقين بعضهما ببعض في منطقة القُسيم المركزي حتى طور الصعود Anaphase من الانقسام الخلوي حيث يفترقان.



الشكل 13.1: شكل ترسيمي يُظهر صبغي الطور الاستوائي بأقسامه المختلفة. يَقسم القسيم المركزي الصبغي إلى قسمين أحدهما يسمى الذراع p والآخر الذراع q. واصطلاحاً دائماً يتم توجيه الصبغي بحيث يكون الذراع p نحو الأعلى والذراع q نحو الأسفل بالنسبة للقسيم المركزي.

يبلغُ طولُ القُسيم المركزي عند الإنسان عدةَ مئاتِ الألوفِ من أشفاعِ أُسس الـ DNA في منطقة من مناطق الكروماتين الغيري في الصبغي. تتكون تسلسلات القُسيم

المركزي من نسخ تكرارية لتسلسل من الـ DNA يبلغ طوله 171 شفعاً أسسياً يُعرف بتسلسل α-satellite. تحتوي تسلسلات القسيم المركزي على مواقع متناثرة لارتباط بروتين خاص يسمى بروتين القسيم المركزي (CENP) Centromere protein، تؤدي تسلسلات القسيم المركزي مع البروتين CENP دوراً مهماً في وظيفة القسيم المركزي وخصوصاً في أثناء تضاعف الصبغيات قبيل الانقسام الخلوي.

2- القُسيمان الطرفيان (Telomeres):

بنى توجد في أطراف أو نهايات الصبغيات تحمي نهايات الصبغيات من التدرك أو الالتصاق مع بعضها بعضاً. وهي تتألف عند حقيقيات النوى من كروماتين غيري يحتوي على تسلسلات DNA تكرارية وبروتينات خاصة ترتبط بهذه التسلسلات. تكون تسلسلات الـ DNA التكرارية في منطقة القسيم الطرفي لدى الإنسان ومعظم الفقاريات غنيةً بالتسلسل التكراري الترادفي TTAGGG الذي يتكرر حوالي 500-3000 مرة. هذا ويَقْصُرُ طول القسيم الطرفي بعد كل دورة انقسام خلوي في معظم الخلايا الجسمية إلى أن يصل إلى طول معين يعمل كإشارة كبح للانقسام (وهو إحدى آليات ضبط الدارة الخلوية)، أما الخلايا السرطانية والخلايا المولدة للأعراس فيغزر فيها أنزيم التيلوميراز الذي يرمم القسيمات الطرفية ويحد من قصرها في كل دورة انقسامية، وهذه إحدى الآليات التي تسهم في انقسام هذه الخلايا باستمرار. ترتبط بروتينات عديدة خاصة بمنطقة القسيم الطرفي لتشكل معقداً يسمى Telosome أو معقد Shelterin، وأهم هذه البروتينات العامل الأول المرتبط بتكرار القسيم الطرفي Telomere repeat-binding factor 1 (TRF1) والعامل الثاني المرتبط بتكرار القسيم الطرفي Telomere repeat-binding factor 2

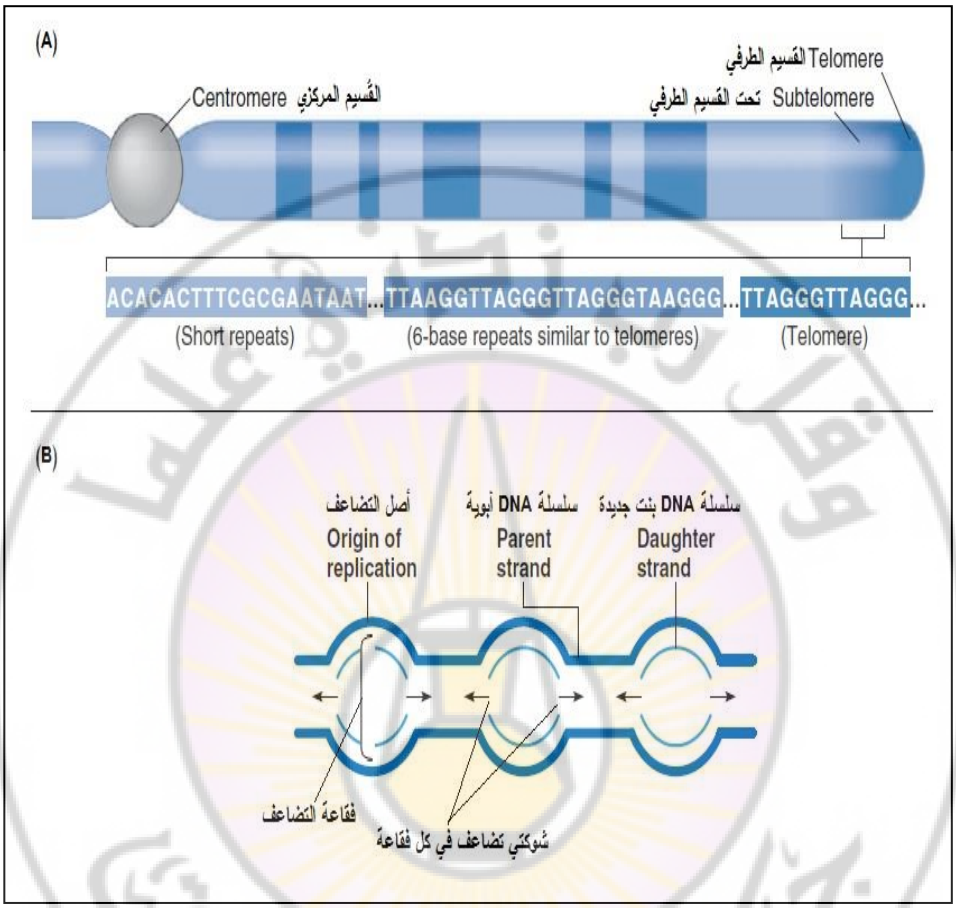
(TRF2) اللذان يرتبطان مع التسلسلات التكرارية TTAGGG في المنطقة ثنائية الطاق (التسلسلات مضاعفة الشريط) من القسيم الطرفي، حيث تنتهي معظم القسيمات الطرفية بنهاية `3 ناتئة أحادية السلسلة أو أحادية الطاق من الـ DNA غنية بأساس الغوانين تسمى النهاية `3 الناتئة (3`overhang) يتراوح طولها بين 50–500 أساس عند الإنسان. تدعى المنطقة الممتدة ما بين القسيم الطرفي والمناطق الغنية بالجينات بتحت القسيم الطرفي Subtelomere. تحتوي هذه المنطقة على بعض الجينات المرمزة للبروتينات، إذ يبلغ تعدادها 500 جين على الأقل في كل مناطق تحت القسيم الطرفي في الصبغيات كلها، الشكل 14.1 (A).

3– أماكن نسخ الـ DNA (أصول التضاعف): Origin of replication sites

عبارة عن تسلسلات معينة من الـ DNA موجودة على طول الصبغي يبدأ عندها تضاعف الـ DNA وذلك من خلال تشكيل فقاعة التضاعف (انفصال سلسلتي الـ DNA في ذلك الموضع) وتشكيل شوكتي تضاعف متعاكستين في الاتجاه في كل فقاعة (كل شوكة تضاعف هي معقد من بروتينات مع الـ DNA تستهل تضاعف الـ DNA في كل شوكة)، انظر الشكل 14.1 (B).

4.4.1. المجين أو الجينوم والحفاظ على عدد الصبغيات:

يُعَرَّفُ الجينومُ بأنه مجموعة كاملة من الجينات (الموجودة في تسلسل جزيئات الـ DNA) وتسلسلات الـ DNA الأخرى والتي تميز النوع عن غيره من الأنواع. يكون الجينوم عند حقيقيات النوى أكثر تعقيداً من مثيله في بدائيات النوى. ويتألف الجينوم البشري (الصبغيات وماعليها من جينات وتسلسلات DNA أخرى مميزة للجنس البشري) من 25 صبغياً، تحتوي نواة البيضة الملقــحة البشرية في الحالة الطبيعية



الشكل 14.1: (A) صورة ترسيمية لجزء من صبغي الطور الاستوائي وفيه منطقة القسيم الطرفي وجزء من تسلسلاتها التكرارية الترادفية التي يتغير عددها وتركيبها كلما اتجهنا نحو القسيم المركزي، كما تظهر منطقة تحت القسيم الطرفي وجزء من تسلسلاتها وذلك بالنسبة لموقع القسيم المركزي.

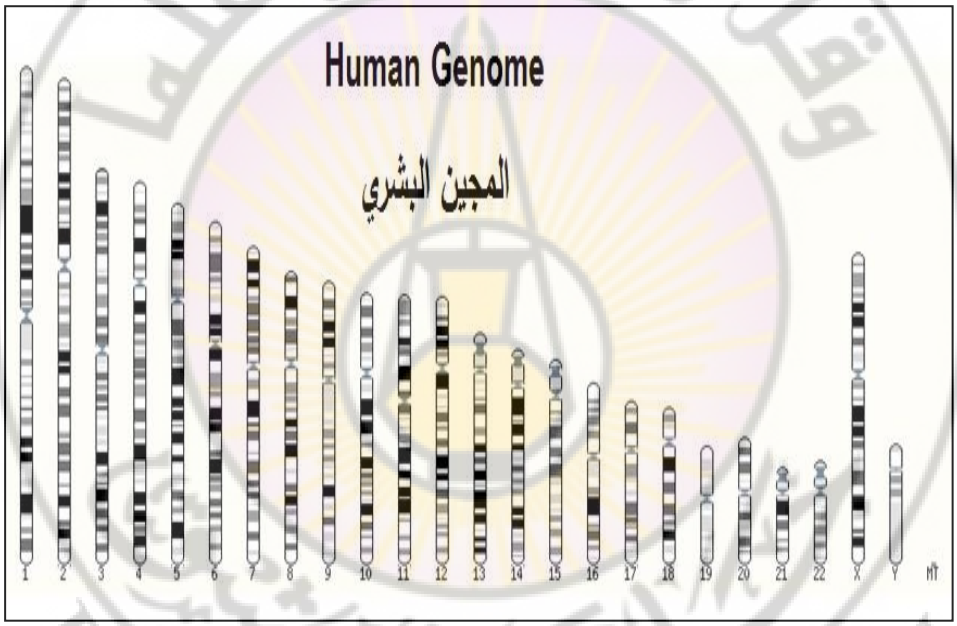
(B) الجزء الثالث المكون للصبغي هو أصول التضاعف التي هي تسلسلات من الـ DNA تنتشر على طول الصبغي يبدأ عندها استهلال تضاعف الـ DNA من خلال تشكيل فقاعة التضاعف وتشكيل شوكتي تضاعف متعاكستين في الاتجاه في كل فقاعة.

على 46 بنية مجهرية خيطية (23 شفعاً) تُسمى الخيوط الكروماتينية الصبغية أو الصبغيات. في حين يوجد في سيتوبلاسما البيضة الملقحة البشرية صبغي آخر صغير حلقي ضمن الجسيم الكوندري يُعدُّ جزءاً من الجينوم البشري، الشكل 15.1. تحتوي نواة كل خلية بنت في نهاية الانقسام الأول الذي تخضع له البيضة الملقحة على 23 شفعاً من الصبغيات، وهكذا مع تتالي الانقسامات التي تطرأ على الخلايا البنات (في أثناء التنامي الجنيني) تبقى نواة كل خلية محتوية على 23 شفعاً. إنَّ آلية الانقسام الفتيلي (الخيطي) Mitosis هي التي تضمن استقبال كل خلية بنت للعدد نفسه من الصبغيات بعد كل انقسام. أما الانقسام المنصف أو الاختزالي Meiosis، الذي يحدث في الخلايا المولدة للأعراس Germline cells مضاعفة الصيغة الصبغية Diploid أو 2N، فهو الذي يؤمن إنتاج الأعراس Gametes أو Germ cells (النطاف والبيوض) والتي تحتوي في أنويتها على 23 صبغياً فقط (نصف العدد الصبغي الموجود في البيضة الملقحة) أي إنَّ الأعراس هي فردانية أو أحادية الصيغة الصبغية Haploid أو 1N. بعد الإخصاب Fertilization يتم تشكيل البيضة الملقحة واستعادة الصيغة الصبغية المضاعفة من جديد. تسمى الخلايا التي لا تولد الأعراس بالخلايا الجسدية Somatic cells وهي مضاعفة الصيغة الصبغية Diploid أو 2N.

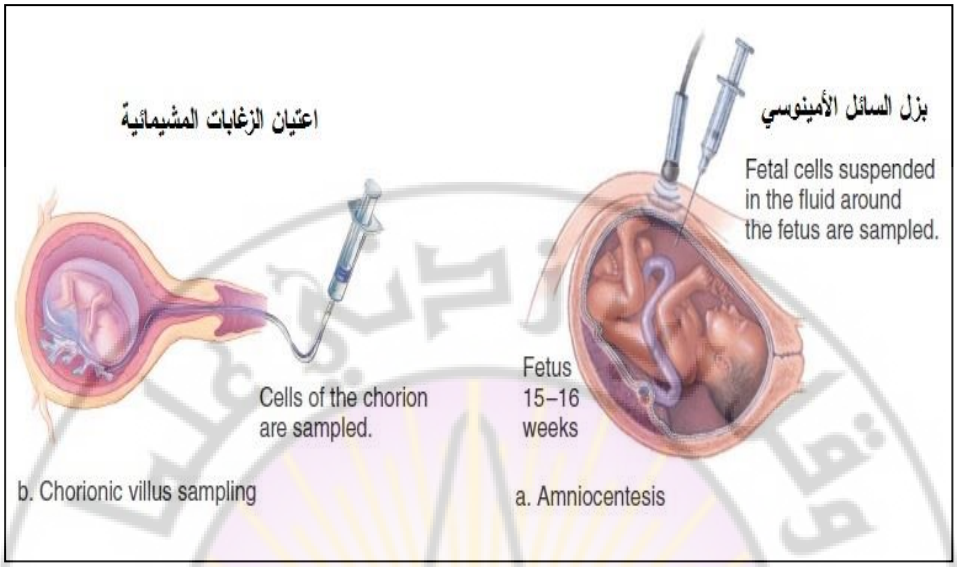
5.4.1. تمييز الصبغيات لدى الإنسان:

نستطيع تمييز صبغيات الطور الاستوائي بعضها عن بعض بإجراء تقنية النمط أو الطابع النووي Karyotype، التي تمكن من رؤية الصبغيات في الطور التالي أو الاستوائي Metaphase باستعمال المجهر الضوئي. إذا أجريت هذه التقنية كاختبار

في مرحلة سابقة للولادة Prenatal، فتؤخذ الخلايا إما من بزل السائل السلوي أو الأمينوسي Amniocentesis أو من اعتيان الزغابات المشيمائية Chorionic villus sampling، شكل 16.1. أما إذا أجريت هذه التقنية كاختبار في مرحلة تالية للولادة Postnatal، فتؤخذ عينة من الدم أو من أي نسيج يحوي خلايا منواة. تزرع العينة في وسط وشروط مناسبة، ومن ثم تُحضَّر وتُلَوَّن.



الشكل 15.1: تحتوي كل الخلايا البشرية السوية على 23 زوجاً من الصبغيات، منها 22 زوجاً صبغياً جسمياً أو جسدياً autosomal chromosomes وزوجاً صبغياً جنسياً sex chromosomes هما الصبغيان X وY وصبغي المتقدرة الحيوية Mitochondrial chromosome (MT). وبالتالي إذا أخذنا صبغياً واحداً من كل زوج من الصبغيات الجسمية مع الصبغيين الجنسيين غير المتشابهين وصبغي الجسيم االكوندري فيكون المجين مكوناً من 25 صبغياً.



الشكل 16.1: طرائق أخذ العينة في مرحلة إجراء تقنية النمط النووي Karyotype كاختبار سابق للولادة Prenatal. a) من السائل السلوي أو الأمينوسي Amniotic fluid الحاوي على خلايا جنينية، يُجرى هذا الاختبار ابتداءً من الأسبوع 15 من الحمل. b) من الزغابات المشيمائية ابتداءً من الأسبوع 10 من الحمل.

6.4.1. تلوين الصبغيات وأنماط العصائب أو العُصابات:

من ضمن مراحل تقنية النمط النووي أنْ تُعالجَ الصبغيات بإنزيم التربسين (Trypsin) أو تخضع لتمسخ حراري (Denaturation) ثم تلون بصباغ خاص بالـ DNA، وبحسب طريقة المعالجة والملون المستخدم يظهر لدينا أنماط مختلفة من العُصابات المميزة لكل نمط نووي. وتُعرف العُصابة بأنها جزء من الصبغي قابلة للتمييز بسهولة من المنطقة (أو المنطقتين) المجاورة لها إما بسبب كونها أكثر قتامة أو أكثر نصوعاً.

1- النمط أو الطابع النووي ذو العُصابات G (G bands): نحصل عليه بعد المعالجة الإنزيمية بالتربسين (Trypsin) ثم التلوين بملون غميزا Giemsa stain ومن هنا جاء اسم العُصابات G، الشكل 17.1.

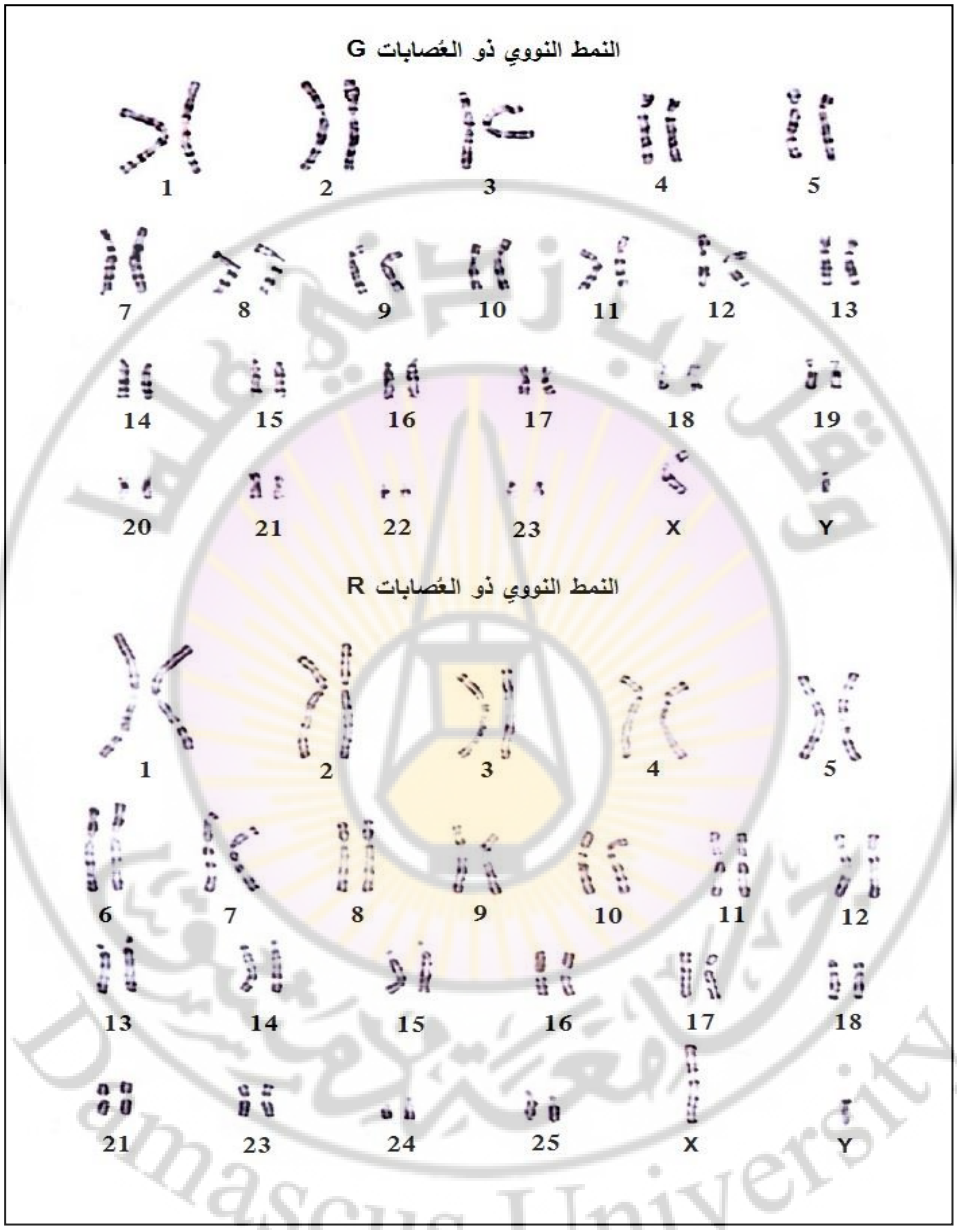
2- النمط أو الطابع النووي ذو العُصابات R (R bands): نحصل عليه بعد التمسخ الحراري ثم التلوين بملون غميزا. يكون نمط توزع العُصابات هنا معاكساً (Reverse) تماماً للعُصابات في النمط النووي ذي العُصابات G، ومن هنا جاء اسمها العُصابات R، الشكل 17.1.

3- النمط النووي ذو العُصابات C (C–banding): نحصل عليه بعد التمسخ بهيدروكسيد الباريوم متبوعاً بالتلوين بملون غميزا، ويظهر في هذا النمط مناطق الكروماتين المُغاير (Heterochromatin) خصوصاً في القسيمات المركزية من الصبغيات Centromeres ومن هنا جاء اسم العُصابات C.

4- النمط النووي ذو العُصابات Q (Q–banding): نحصل عليه باستخدام ملون تألقي (Fluorescent) مثل ملون الكيناكرين Quinacrine stain ومن هنا جاء اسم العُصابات Q. يتميز ملون الكيناكرين بعشقه للمناطق الغنية بأساسي الأدنين والثيمين أي (AT–rich DNA).

اصطلاح:

في عرض نتيجة اختبار الطابع النووي Karyotype، ترقم الصبغيات الجسدية لدى الإنسان تنازلياً بحسب طولها من الشفع 1 إلى 22 مع وضع الذراع الطويل باتجاه الأسفل. ثم يوضع الشفع الجنسي من الصبغيات (إما XX أو XY).



الشكل 17.1: النمط النووي ذو العُصابات G والنمط النووي ذو العُصابات R للفرد نفسه. نلاحظ أن نمط توزع العُصابات على الصبغيات في النمط R معاكس تماماً لتوزع العُصابات في النمط G.

وتصنف الصبغيات بالاعتماد على طولها وعلى نمط العُصابات وعلى مكان تموضع القسيم المركزي.

ملاحظة: الشفع الصبغي 22 أطول قليلاً من الشفع الصبغي 21 ومع ذلك اتفق العاملون في مجال الوراثة الخلوية Cytogeneticists على إبقاء ذلك تكريماً للعالم الذي رتبهما لأول مرة.

لمْ يُعرَف الأساس الفيزيائي لظهور العُصابات وقد وُضِعت الاحتمالات التالية:

- تباين في تسلسل الـ DNA المكون للعُصابات المختلفة، أي اختلاف تركيب النيوكليوتيدات مابين هذه العُصابات.
- وجود بنى ثانوية مثل العُرى (Loops) في مناطق معينة من الصبغيات دون غيرها.
- ارتباط بروتينات معينة مع مناطق محددة من الصبغيات دون غيرها.

7.4.1. تصنيف الصبغيات وفق توضع القسيم المركزي:

تُصنف الصبغيات بحسب توضع القسيم المركزي فيها إلى:

- صبغيات وَسطيّة القسيم المركزي Metacentric chromosomes: يتوضع فيها القسيم المركزي في منتصف الصبغي تقريباً وبذلك يكون ذراعا الصبغي p وq متساويين، وهذه الصبغيات عند الإنسان هي: 1، 2، 3، 16، 19، 20.
- صبغيات قرب وسطية القسيم المركزي (موسطانية) Submetacentric chromosomes: يتوضع فيها القسيم المركزي بالقرب من وسط الصبغي، وهذه الصبغيات عند الإنسان هي: 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 17، 18، X.

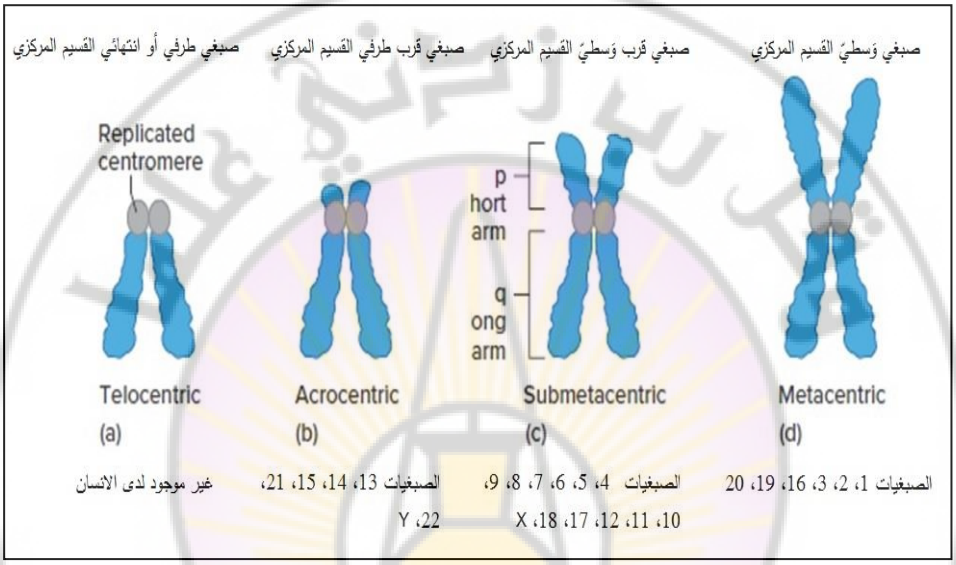
- صبغيات قرب طرفية القسيم المركزي Acrocentric chromosomes: يتوضع فيها القسيم المركزي بالقرب من إحدى نهايتي الصبغي، وهذه الصبغيات عند الإنسان هي 13، 14، 15، 21، 22، Y.
- صبغيات طرفية القسيم المركزي Telocentric chromosomes: يتوضع فيها القسيم المركزي في إحدى نهايتي الصبغي، وهنا يكون لدينا صبغي بذراع طويل فقط q. لا يوجد هذا النمط من الصبغيات عند الإنسان، الشكل 18.1.

تمتلك الصبغيات 13 و14 و15 و21 و22 نهايات صغيرة تشبه الفقاعة تسمى الساتل أو التابع Satellite. تتصل هذه الفقاعة بسويقة مع بقية الصبغي. تحتوي هذه السويقات على جينات مرمزة للـ RNA الريباسي وللبروتين الريباسي. تجتمع هذه السويقات مع بعضها لتشكل النويات داخل النواة حيث تصطنع الريباسات أو الجسيمات الريبية.

8.4.1. التسمية الاصطلاحية للصبغيات:

يمكننا أن نميز في كل صبغي نمطاً معيناً وثابتاً من العُصابات التي تسمح لنا بتمييز كل صبغي عن الآخر. مع تطور المجاهر ازدادت دقة تمييز العُصابات في ذراعي الصبغي، ووفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الإنسان فقد تم استعمال الأرقام العربية لترقيم المناطق ابتداءً من القسيم المركزي باتجاه القسيمين الطرفيين وبشكل تصاعدي. فمثلاً قُسِّمَ الذراع الطويل في الصبغي رقم 1 إلى 4 مناطق، في حين قُسِّمَ الذراع القصير في الصبغي نفسه إلى 3 مناطق. وقد حُدد الذراع القصير في كثير من الصبغيات كمنطقة واحدة. تُقسم كل منطقة بدورها إلى عدة عُصابات وإلى تحت عُصابات Subbands، ويتم ترقيم العُصابات وتحت

العُصابات بطريقة ترقيم المناطق نفسها أي بأرقام عربية وابتداءً من القسيم المركزي باتجاه القسيمين الطرفيين وبشكل تصاعدي.

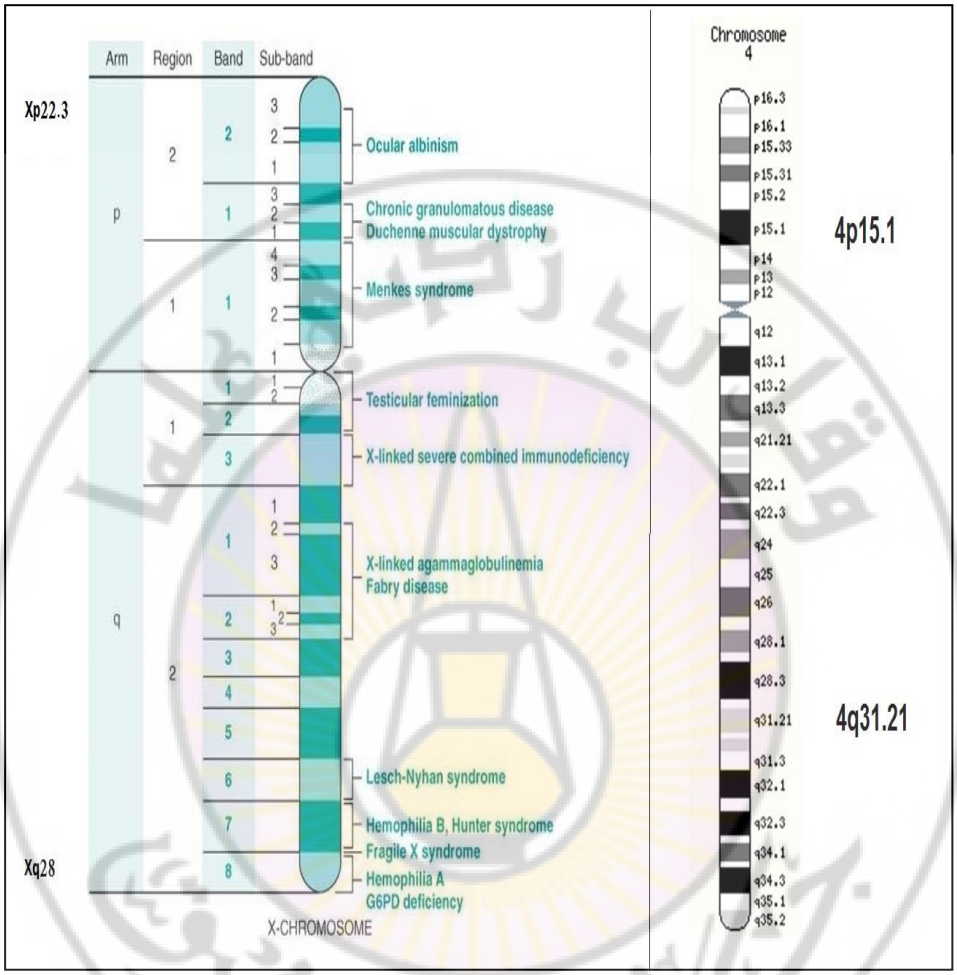


الشكل 18.1: تصنيف الصبغيات بحسب القسيم المركزي. نلاحظ وجود صبغيات يكون فيها القسيم المركزي في المنتصف (يتشكل ذراعان متساويان) وصبغيات يكون فيها القسيم المركزي قرب الوسط ويتشكل لدينا ذراعان قصير وطويل، وصبغيات يكون فيها القسيم المركزي قرب إحدى نهايتي الصبغي، وأخيراً صبغيات يكون فيها القسيم المركزي في قمة ذراع الصبغي، وبالتالي يوجد في الصبغي ذراع طويل واحد فقط. هذا النوع من الصبغيات غير موجود عند الإنسان.

وعليه يتم قراءة الرمز Xp22.3 المُشاهد في الشكل 19.1 والذي يحوي جزءاً من الجين المسؤولة عن المهق العيني أو البرص العيني (نقصان الصباغ الضروري

للرؤية في قزحية العين والشبكية) في حال طفورها كالتالي: تحت العُصابة 3 من العُصابة 2 من المنطقة 2 في الذراع القصير للصبغي X. كما توجد الجين المسؤولة عن مرض عدم تخثر الدم A أو (Haemophilia A) في حال طفورها والتي تسبب بحالتها الطافرة نقصان أو غياب عامل التخثر الثامن في العُصابة 8 من المنطقة 2 في الذراع الطويل للصبغي X. كما يحوي الشكل 19.1 ترسيماً تخطيطياً للصبغي 4 بتقسمياته الكاملة تحت عُصابات، عُصابات، مناطق. يُسمى هذا الرسم التخطيطي للصبغيات بهذا الشكل Chromosome ideogram. ويستخدم علماء الوراثة الخلوية هذا الرسم التخطيطي للصبغيات في تصنيف الصبغيات وترتيبها في أثناء إعداد النمط النووي باستخدام برامج حاسوبية خاصة.

جامعة دمشق Damascus University



الشكل 19.1: يُظهر الشكل Ideogram للصبغي X والصبغي 4. بعد التلوين واستخدام مجاهر ذات دقة عالية تم وضع مخطط ترسيمي يُقسم ذراعي الصبغي إلى تحت عُصابات محتواة في عُصابات محتواة بدورها في مناطق. يتم ترقيم تحت العُصابات والعُصابات والمناطق ابتداء من القسيم المركزي وباتجاه القسيمين الطرفيين. تتم القراءة رقماً رقماً فمثلاً: يُقرأ الرمز 4p15.1 المشاهد في الصبغي 4 كما يلي: تحت العُصابة 1 من العُصابة 5 من المنطقة 1 في الذراع القصير للصبغي 4، أو بطريقة أخرى الصبغي 4 الذراع القصير، المنطقة 1، العُصابة 5، تحت العُصابة 1 (كل شيء بعد النقطة هو تحت عصابة).

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

الوراثة المندلية

Mendelian inheritance

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

2. الوراثة المندلية: Mendelian inheritance

مقدمة وتعريفات عامة:

- علم الوراثة (الوراثيات) Genetics: هو العلم الذي يدرس طرائق ووسائل ونتائج انتقال وتوليد مكونات الموروث البيولوجي (الصفات) بين الأجيال المتعاقبة.
- الوراثة (التوريث) Inheritance: انتقال الصفات والسمات الشخصية من الآباء إلى الأبناء. إذن هناك فرق بين كلمة جيني (مورثي) Genetic وبين كلمة وراثي (موروث) Inherited، على الرغم من كثرة الاستعمال الخاطئ كأنهما كلمة واحدة. فمثلاً: مرض جيني (مورثي) Genetic disease هو المرض الذي يصيب الجينات (المورثات) وليس من الضروري أن يكون وراثياً أو موروثاً، أما مرض وراثي (موروث) Inherited disease فهو المرض الذي يتنقل من الآباء إلى الأبناء وليس من الضروري أن يكون جينياً. ولتوضيح الفكرة أكثر نعطي المثال التالي: أمراض السرطان كلها هي أمراض جينية أي تحدث بسبب خلل يصيب الجينات المسؤولة عن ضبط تكاثر الخلية، ولكن ليس كل أمراض السرطان وراثية (تنتقل من الآباء إلى الأبناء، مع وجود نسبة قليلة جداً تكون وراثية وتنتقل بين العوائل)، بالمقابل الأمراض الفيروسية مثل الإيدز والتهاب الكبد B (العامل الأسترالي) والتهاب الكبد C هي أمراض وراثية (تنتقل من الأم الحامل المصابة إلى جنينها) ولكن ليست جينية.
- كل الخلايا البشرية الجسمية (الجسدية) السوية تحوي 23 زوجاً من الصبغيات، منها 22 زوجاً صبغياً جسمياً أو جسدياً autosomal chromosomes

وزوجاً صبغياً جنسياً sex chromosomes هما الصبغيان X و Y وصبغي المتقدرة الحيوية Mitochondrial chromosome (MT).

- يضم كل صبغي جزيء DNA مؤلف من تسلسل طويل لأربع نيوكليوتيدات مختلفة هي A, T , C, G ببنية تسمح له بمضاعفة نفسه.
- الجين (المورثة): هي تسلسل من الـ DNA يحوي معلومات جينية، أو بشكل أدق هي تسلسل معين من نكليوتيدات الـ DNA (في خلايا وفيروسات الـ DNA)، أو تسلسل معين من نكليوتيدات الـ RNA (في فيروسات الـ RNA التي تنتمي إليها الفيروسات القهقرية)، والذي يُرمِّز متعدد ببتيد (سلسلة ببتيدية)، أو بشكل أدق يُرمِّزُ هذا التسلسل جزيءَ RNA ذا وظيفة اصطناع حيوية أو يُرمِّزُ جزيءَ RNA ذا وظيفة تحكمية تنظيمية ضبطية. وكل جين لها موقع مورثي locus على الصبغي وفي جزيء الـ DNA.
- الأليل Allele: أحد الأشكال البديلة (المختلفة) لجين ما في موضعها المورثي المعروف على صبغي مفرد، أو أحد الأشكال البديلة (المختلفة) لتسلسل DNA في موقع محدد على صبغي مفرد.
- في كل موقع مُحدد، كل شخص لديه أليلان لجين معينة أو واسم جيني (أحدهما من الأب والآخر من الأم)، ولكن يوجد في الجماعة أكثر من أليل لكل جين أو واسم جيني. فعلى سبيل المثال، يوجد عند البشر ثلاثة أليلات مختلفة هي A, B, O لجين الزمر الدموية ABO التي تشغل الموقع 9q34.2 لدى الإنسان. وكل شخص لديه أليلان فقط أحدهما من الأب والآخر من الأم، وقد يكون الشخص متماثل اللواقح أو الألائل Homozygous في حال كون الأليلين

نفسهما، أو متخالف اللواقح أو الألائل Heterozygous في حال كون الأليلين مختلفين.

يُعدُّ ماندل أبا الوراثة، أسست تجاربه لعلم الوراثة Genetics بشكل عام. عمل ماندل على نبات البازلاء Pea (نبات سهل الزراعة والنمو). يتمتع نبات البازلاء بالتأبير الذاتي Self–Pollination (تلقيح زهرة النبات بحبوب طلع من الزهرة نفسها) كونه ينتمي إلى الفصيلة الفراشية التي تكون فيها بتلات الزهرة حامية ومحصنة للأعضاء الجنسية في الزهرة مانعة وصول حبات طلع من نبات مجاور أو من أزهار من النبات نفسه، الشكل 1.2.

أجرى ماندل تلقيحاً أو تهجيناً متبادلاً أو متصالباً Cross–pollination وذلك لخلق تهجينات جينية جديدة محددة من خلال نزع سداة الزهرة قبل نضجها ثم تأبير المدقة الباقية بحبات طلع من اختياره. ركز ماندل على دراسة خلة (صفة) مفردة وانتقالها من جيل إلى الذي يليه. مثلاً: شكل البذور Seed shape إما مدورة Round أو مجعدة Wrinkled، لون البذور Seed color إما صفراء Yellow أو خضراء Green، طول الجذوع طويلة أو قصيرة، لون الأزهار بيضاء أو أرجوانية، شكل القرن الحاوي على البذور منتفخة أو مقعرة.

أطلق ماندل اسم (العامل) على وحدة الوراثة (الجين) المسؤولة عن ظهور الصفة المدروسة في تجاربه إذ لم تكن الجين معروفة في ذلك الوقت. اختار ماندل في تجاربه سلالات صافية لكل صفة من الصفات المدروسة مثلاً زاوج ماندل أو هجن نباتاتٍ تعطي فقط بذوراً مدورةً مع نباتاتٍ تعطي فقط بذوراً مجعدةً. حول ماندل نتائجه إلى بيانات رقمية وذلك بِعَدِّ البذور بحسب صفاتها التي ورثتها من جيل الآباء

والأجداد. لاحظ ماندل بعد قيامه بعد تزاوجات متصالبة مختلفة، نماذج من الوراثة تمثل علاقات رياضية متناسقة بسيطة.

لاحظ ماندل من تجاربه أن الوراثة Inheritance هي ظاهرة حيوية ثابتة ولم تعتمد على الصفة المدروسة.

وقبل استعراض نتائج ماندل، لابد من فهم واستعمال رموز وراثية مهمة كما يلي:

- الجيل الوالدي أو جيل الآباء Parental generation ويرمز له P_1.
- الجيل البَنَوِي الأول أو جيل الأبناء الأول First filial generation ويرمز له F_1.
- الجيل الناجم عن تزاوج يكون فيه كلا الأبوين أو أحدهما من الجيل البَنَوِي الأول بالجيل البَنَوِي الثاني Second filial generation ويرمز له F_2.

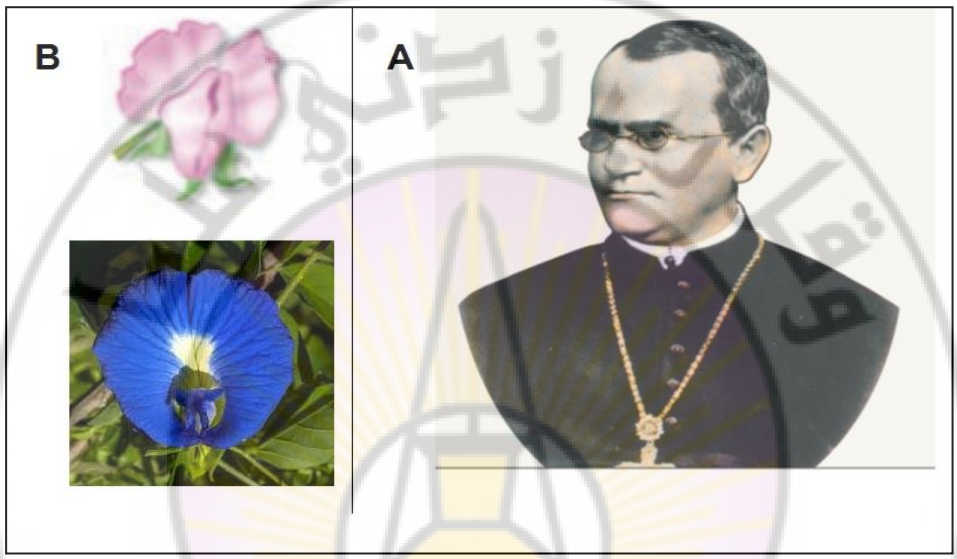
في مايلي سنستعرض قانوني ماندل الشهيرين في الوراثة.

1.2. قانون الانفصال ومفهوم السيادة والتنحي

The law of segregation

بداية عمل ماندل على تجارب هجونة أحادية Monohybrid cross، أي دراسة سمة أو خلة واحدة في النبات مثل طول الساق، لون الزهرة....الخ. كل خلة أو سمة تتضمن صفتين مختلفتين فقط، مثلاً طول الساق تتضمن نباتات طويلة الساق مقابل نباتات قصيرة الساق. كما أن ماندل راعى في تجاربه استعمال سلالات أو أصناف (كجيل أبوي أو آباء) تعطي بالتأبير الذاتي الصفة نفسها الموجودة في الآباء على مدى عدة أجيال، وتسمى هذه السلالات بأنها سلالات صافية (استيلاد حقيقي) أو True-breeding. فمثلاً يُعدُّ النباتُ طويلُ الساقِ سلالةً صافيةً إذا كانت بذوره

الناتجة عن التلقيح أو التأبير الذاتي على مدى أجيال متعاقبة تعطي دائماً نباتات طويلة الساق.

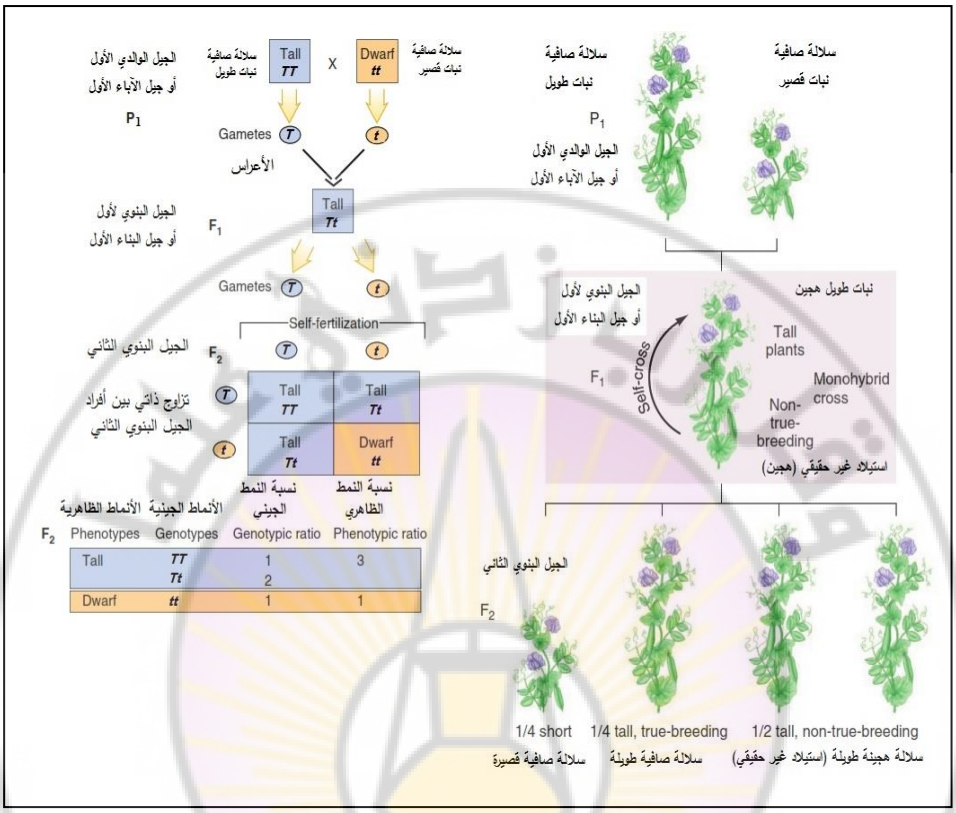


الشكل 1.2: A) صورة لمؤسس علم الوراثة، غريغور ماندل. B) صورة ترسيمية وأخرى حقيقية لزهرة نبات البازلاء Pea. نلاحظ كيف أن الأعضاء الجنسية في الزهرة محمية بشكل كامل بالبتلات وهذا يضمن التأبير الذاتي.

في تجربة نموذجية من تجاربه، صالب ماندل بين سلالتين صافيتين متباينتين من نبات البازلاء، على سبيل المثال نباتات طويلة الساق ونباتات قصيرة الساق، وهذا الجيل الأبوي أو الوالدي الأول P_1. وهذا التصالب أو التزاوج السابق يُسمى التهجين Hybridization. نتج عن هذا التهجين نباتات أبناء طويلة الساق وهي تمثل الجيل البَنَوي الأول F_1. سمح ماندل لنباتات الجيل البنوي الأول بالتأبير أو التلقيح الذاتي

أو التأبير المتبادل (المتصالب) مع نباتات أخرى من الجيل نفسه (الجيل البنوي الأول F_1) ليحصل على نباتات الجيل البنوي الثاني F_2 والتي ظهرت فيها نباتات طويلة ونباتات قصيرة بنسبة ثابتة. لاحظ ماندل أن العامل المسؤول عن قزم سوق النبات (لم تكن الجين معروفة آنذاك) كان موجوداً في نباتات الجيل البنوي الأول F_1 ، ولكنه لم يؤثر على طول سوق النبات وانتقل كوحدة مستقلة إلى نسل الجيل البنوي الثاني F_2. والتفسير لهذه الظاهرة هو أن نباتات الجيل البنوي الأول امتلكت عاملين (جينتين أو مورثتين) مسؤولين عن خلة طول سوق النبات. أدرك ماندل أن عاملاً وحيداً (جين) في نباتات الجيل البنوي الأول كان كافياً لظهور صفة طول الساق، ولم يكن للعامل الآخر (الجين) المسؤول عن صفة قصر الساق أي تأثير رغم وجودها بين الجينات المسؤولة عن خلة طول الساق في نباتات الجيل البنوي الأول. وهذا هو مفهوم السيادة والتنحي Dominance and recessiveness. ووفقاً لذلك فإن ظهور صفة ما لا يعكس بالضرورة التركيب الوراثي الضمني للكائن الحي. يسمى ظهور أي صفة بالنمط الظاهري Phenotype، أما التركيب الوراثي فيدعى بالنمط الجيني Genotype.

استنتج ماندل أن عدد العوامل المحددة لصفة ما تبقى نفسها من جيل للذي يليه، وبحتمية وجود آلية تؤمن استقبال كل من خلايا البيضة والطلع (النطاف) لعدد مفرد من زوج الجينات (العوامل) من كل أب، وهذا هو قانون الانفصال Segregation. بالرغم من أن ماندل لم يكن لديه فكرة عن الصبغيات فقد توافق حدسه حول توزع الجينات من جيل للذي يليه بدقة متناهية مع الانقسام المنصف. يوضح الشكل 2.2 تجربة ماندل على نبات البازلاء لدراسة خلة أو سمة طول الساق.



الشكل 2.2: يشرح تجربة ماندل أحادية الهجونة لدراسة خلة طول نبات البازلاء التي تتضمن صفتين: صفة نبات بازلاء طويل الساق مسؤول عنها الأليل السائد *T* وصفة نبات بازلاء قصير الساق مسؤول عنها أليل متنحٍ *t*. لدى التزاوج بين سلالات صافية تمثل كل من الصفتين (الجيل الوالدي الأول P1)، كانت نباتات الجيل البنوي الأول (F1) كلها طويلة الساق. وعند التزاوج بين نباتات الجيل البنوي الأول نتج نباتات طويلة ظاهرياً بنسبة 3 أرباع ونباتات قصيرة الساق بنسبة 1 ربع (نباتات الجيل البنوي الثاني F2)، وهذا يدل على أن نباتات الجيل البنوي الأول كانت هجينة (أي متخالفة اللواقح *Tt*). أما الأنماط الجينية لنباتات الجيل البنوي الثاني (F2)، فكانت 1 ربع طويل الساق صافٍ (متماثل اللواقح) *TT*، و2 ربع طويل الساق هجين (متخالف اللواقح) *Tt*، و1 ربع قصير الساق صافٍ (متماثل اللواقح) *tt*.

يُستخدم في الدراسات الوراثية لدى الكائنات الحية حيوانية كانت أم نباتية حرف وحيد كرمز للجين، ويُختار الحرف عادة ليدل على بعضٍ من صفات النمط الظاهري المحدد بالأليل السائد، ويكون الحرف كبيراً ومائلاً إذا كان الأليل سائداً وصغيراً ومائلاً إذا كان الأليل متنحياً. مثلاً يرمز للأليل السائد المسؤول عن صفة نباتات البازلاء طويلة الساق بـ *T* والأليل المتنحي المسؤول عن صفة نباتات البازلاء قصيرة الساق بـ *t*. وعليه فإن النمط الجيني لنباتات البازلاء طويلة الساق الأبوية (متماثلة اللواقح) هو *TT*، والنمط الجيني لنباتات البازلاء قصيرة الساق الأبوية (متماثلة اللواقح) هو *tt*، والنمط الجيني لنباتات البازلاء طويلة الساق الهجينة (متخالفة اللواقح) من الجيل البنوي الأول هو *Tt*. ولابد من التنويه إلى أن صفات التنحي والسيادة هي من صفات الأنماط الظاهرية، وليس من صفات الجينات أو الألائل وهي غير دقيقة على المستوى الجزيئي، إذ إنَّ الألائل المتنحية يمكن أن تسهم أو تعدل في النمط الظاهري رغم أن هذا التعديل قد لا يبدو للعيان دون إجراء فحوص كيميائية حيوية أو مجهرية.

زاوج ماندل في دراسته خلةَ طول ساق نبات البازلاء بين نباتات الجيل البنوي الأول (F1XF1) التي كانت تحمل النمط الجيني (*Tt* X *Tt*)، وبذلك سيكون نصف الأعراس المتولدة عن هذه النباتات يحمل الأليل *T* ونصفها الآخر يحمل الأليل المتنحي *t*.

تتحد الأعراس خلال عملية الإخصاب عشوائياً، وينتج عن ذلك تراكيب جينية عدة ويمتلك نسل الجين البنوي الثاني (F2) ثلاثة أنماط جينية مختلفة هي: *TT*، *Tt*، *tt* ونمطين ظاهريين بالنسبة لطول الساق هما: نبات طويل الساق، ونبات قصير

الساق. وبحسب قوانين الاحتمالات فإن ربع (1/4) النسل سيحمل النمط الجيني *TT* ونصف النسل (1/2) سيحمل النمط الجيني *Tt* وربع النسل (1/4) سيحمل النمط الجيني *tt*، أي إنَّ نسب توزع الأنماط الجينية ستكون 1:2:1 على التتالي. أما تكرارية الأنماط الظاهرية التي لاحظها ماندل في نباتات الجيل البنوي الثاني فكانت وفق النسب 1:3 أي 3/4 النباتات طويلة الساق (*TT, Tt*) و1/4 نباتات قصيرة الساق (*tt*).

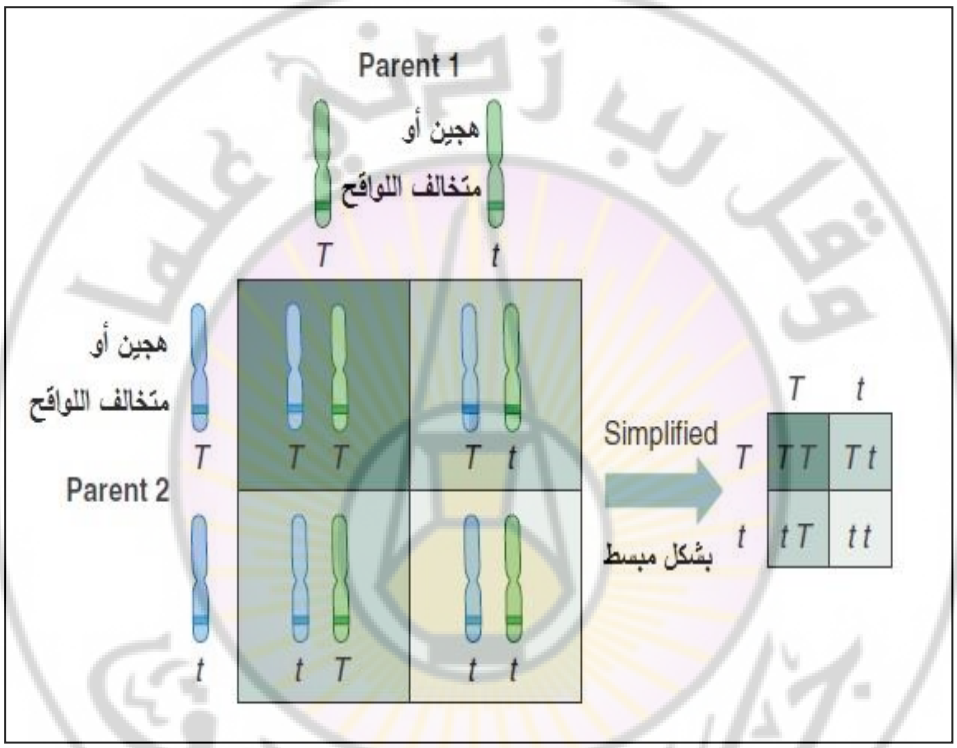
يُستعمل عادة مربع بونيت Punnett square (نسبة لعالم الوراثة Punnett من جامعة كامبريدج الذي نشر هذه الطريقة) لإظهار جميع التراكيب المحتملة لاجتماع الأعراس التي تتشكل في أثناء الإلقاح العشوائي، الشكل 3.2.

1.1.2. التصالب الاختباري Test cross

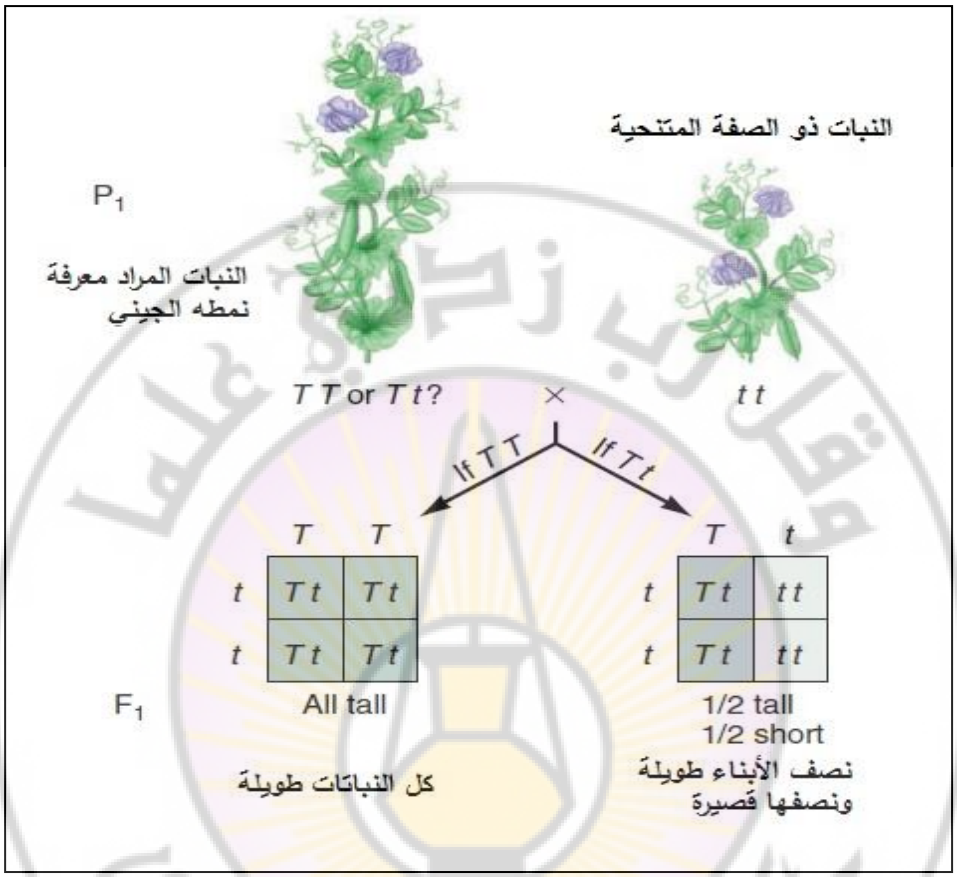
لتمييز الأنماط الجينية للنباتات طويلة الساق التي نتجت في الجيل البنوي الثاني F2 (أي لتمييز النباتات طويلة الساق ذات النمط الجيني *TT* عن النباتات طويلة الساق ذات النمط الجيني *Tt*) قام ماندل بتهجين أو تصالب أُطلق عليه التصالب الاختباري Test cross.

يتضمن التصالب الاختباري تهجين أو مزاوجة الفرد المراد معرفة نمطه الجيني (هل هو متماثل أو متخالف اللواقح للأليل السائد) مع الفرد الذي يحمل الصفة المتنحية (أي متماثل اللواقح للأليل المتنحي *tt*). فإذا نتج عن هذا التهجين أفراد جميعها تحمل الصفة السائدة (طويلة في مثالنا) أي 100% أفراد طويلة الساق، فهذا يدل على أن الفرد المراد معرفة نمطه الجيني هو متماثل اللواقح للأليل السائد *TT*، أما إذا نتج عن التهجين الاختباري أفراد تحمل الصفة السائدة (طويلة الساق) بنسبة

50% وأفراد تحمل الصفة المتنحية (قصيرة الساق) بنسبة 50% (النسبة 1:1) فهذا يدل على أن الفرد المراد معرفة نمطه الجيني هو متماثل اللواقح *Tt* ، الشكل 4.2.



الشكل 3.2: يوضح مربع بونيت كيف تتحد أليلات الأعراس في النسل. في مربع بونيت يتم وضع الأنماط المختلفة للأعراس لأحد الأبوين على طول الجزء العلوي من المربع، ووضع أعراس الأب الآخر على الجانب الأيسر للمربع. تحوي كل حجرة (أو مربع صغير من مربعات بونيت) التركيب الجيني الذي ينتج عن اتحاد الأعراس الموافقة.



الشكل 4.2: يمكن من خلال التصالب الاختباري Test cross معرفة النمط الجيني لفرد ما: هل هو متماثل اللواقح أم متخالف اللواقح للأليل السائد للصفة المدروسة.

درس الباحثون لاحقاً بعد إعادة اكتشاف أعمال ماندل عدة صفات لجينات مفردة في كائنات حية مختلفة. ووجدوا أن الذين يملكون أنماطاً جينية متخالفة الألائل غالباً ما يبدون أنماطاً ظاهرية مختلفة عن الذين لديهم أنماطاً جينية متماثلة الألائل للأليل السائد أو للأليل المتنحي. ويعود السبب في ذلك إلى أن مفهوم السيادة

Dominance ليس هو بالظاهرة الكاملة أو البسيطة، فالألائل المتنحية في الشخص متخالف الألائل يمكن أن تسهم أو تعدل في النمط الظاهري، رغم أن هذا التعديل قد لا يبدو للعيان ببساطة دون إجراء فحوص كيميائية حيوية أو مجهرية. وإنه لمن الخطأ الاعتقاد أن الأليل السائد أفضل من الأليل المتنحي، فالسيادة هي بروز تعبير أليل ما لدى الشخص متخالف الألائل. تنجم الأمراض الوراثية لدى الإنسان إما عن ألائل سائدة أو عن ألائل متنحية، كما يجب التنويه إلى أنه من المستحيل إجراء الدراسات الجينية دون وجودٍ لألائل مختلفة، فإذا كان أفراد كائن حي ما هم جميعاً من متماثلي الألائل فإننا سنكون أمام نمط جيني وحيد ولن تظهر تجارب الإخصاب شيئاً حول نمط وراثة هذا الأليل.

2.2. قانون التفارز المستقل

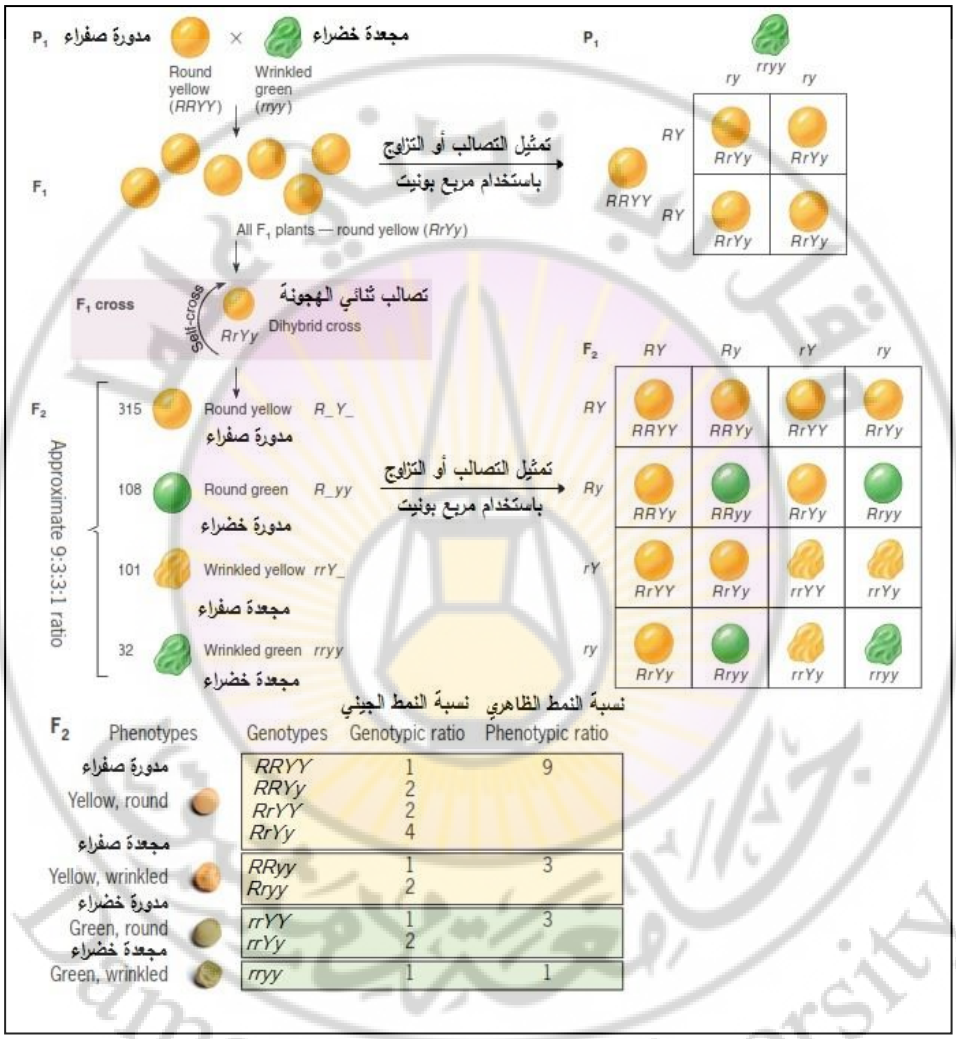
The law of independent assortment

وهو قانون ماندل الثاني وينص على أنه إذا كان هناك جينتان على صبغيين مختلفين، فإن وراثة الجين الأولى لا تؤثر على احتمال وراثة الجين الثانية، ويقال عن الجينتين إنهما في حالة تفارز مستقل لأنَّ توزيعهما على الأعراس يتم عشوائياً. ودرس ماندل بالإضافة إلى التصالب وحيد الجين (Monogenic cross) الترافق المحتوم لصفتين محددتين بزوجين من الجينات أو ما يسمى التصالب ثنائي الجين (Digenic cross). فمثلاً نظر ماندل إلى شكل البذور والتي كانت إما مدورة أو مجعدة (يحددها الأليل *R* أو الأليل *r* على التتالي المشتق من كلمة Round أي مدور)، ولون البذور التي كانت إما صفراء أو خضراء (يحددها الأليل *Y* أو الأليل *y* على التتالي المشتق من كلمة Yellow أي أصفر). وعندما صالب ماندل سلالة

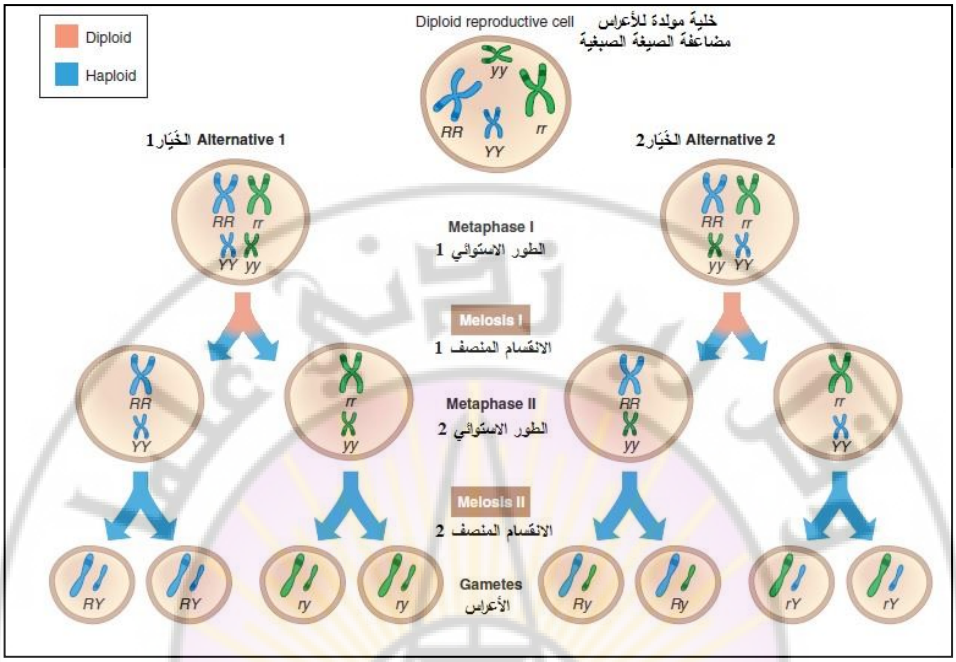
صافية (استيلاد حقيقي) من نبات بازلاء يعطي بذوراً مدورة صفراء (*RRYY*) مع سلالة صافية (استيلاد حقيقي) من نبات بازلاء يعطي بذوراً مجعدة خضراء (*rryy*) كانت نباتات الجيل البنوي الأول F1 مدورة صفراء (*RrYy*). بعدها أجرى ماندل إخصاباً بين نباتات الجيل الأول (*RrYy* X *RrYy*) وحصل على أربعةِ أنواعٍ من البذور بالأعداد التالية: 315 بذوراً مدورة صفراء، 108 بذوراً مدورة خضراء، 101 بذوراً مجعدة صفراء، 32 بذوراً مجعدة خضراء، الشكل 5.2. هذه الأعداد توافق النسبة التالية 9:3:3:1. تبدو هذه النسبة غريبة للوهلة الأولى، ولكن إذا ما أُخذ شكل البذرة لوحده فإن نسبة البذور المدورة إلى المجعدة هي (315+108) : (101+32) أو 3.2:1. وينطبق الشيء نفسه لدى النظر إلى صفة اللون لوحدها إذ إنَّ نسبة البذور الصفراء إلى الخضراء هي : (315+101) (108+32) أو 2.9:1، وهي تقارب النسبة 3:1 في كلتا الحالتين. وهذا يدل على أنه في حالة دراسة أليلين لصفتين بعضهما مع بعض يكون توزعهما في الأعراس عشوائياً، بمعنى آخر إن احتمال توزع الألائل المختلفة في الأعراس متعادل أو متساوٍ فيما بينها. وبناء على ذلك أدرك ماندل أنَّ والداً متخالف الألائل (كنبات الجيل الأول *RrYy*) يعطي أعراساً تحمل بشكل متساوٍ أربعة أنماط جينية (*RY, Ry, rY, ry*). وبالتالي فالتزاوج بين والدين *RrYy* سيعطي أنماطاً ظاهرية بنسبة 9:3:3:1 وأنماطاً جينية بنسبة 1:2:2:4:1:2:1:2:1، الشكل 5.2.

يسمى هذا النموذج من الوراثة بالتفارز المستقل. تتوافق نتائج ماندل في التفارز المستقل مع سلوك الانقسام الانتصافي لصبغيين غير متماثلين (Nonhomologous chromosomes).

يحصل التفارز المستقل عندما تتوضع جينتان على صبغيين مختلفين، الشكل 6.2.



الشكل 5.2: تجربة ماندل ثنائية الهجونة على نبات البازلاء. يظهر مربع بونيت الاتحادات العشوائية للأعراس الناتجة من النباتات الوالدية. تشير الشرْطَة (-) في النمط الجيني لأفراد الجيل F_2 إلى احتمال إمكانية وجود أليل سائد أو متنحٍ. يوضح الجدول على اليسار نسب الأنماط الظاهرية ونسب الأنماط الجينية بالتفصيل.



الشكل 6.2: قانون ماندل الثاني– التفارز المستقل. ينتج التفارز المستقل لجينات محمولة على صبغيات مختلفة من التوزع العشوائي لأزواج الصبغيات خلال الطور الاستوائي من الانقسام المنصف الأول. على سبيل المثال فرد لديه النمط الجيني *RrYy* ينتج أربعة أنواع من الأعراس هي: أعراس تحوي الألائل السائدة (*RY*)، أعراس تحوي الأليلات المتنحية (*ry*)، أعراس تحوي أليل سائد لأحد الجينتين مع الأليل المتنحي للجين الأخرى (*Ry* أو *rY*). تعتمد تركيبة أو تشكيلة الأعراس على الصبغيات التي يتم تجميعها معاً في العروس، وهذا يحدث بشكل عشوائي محض.

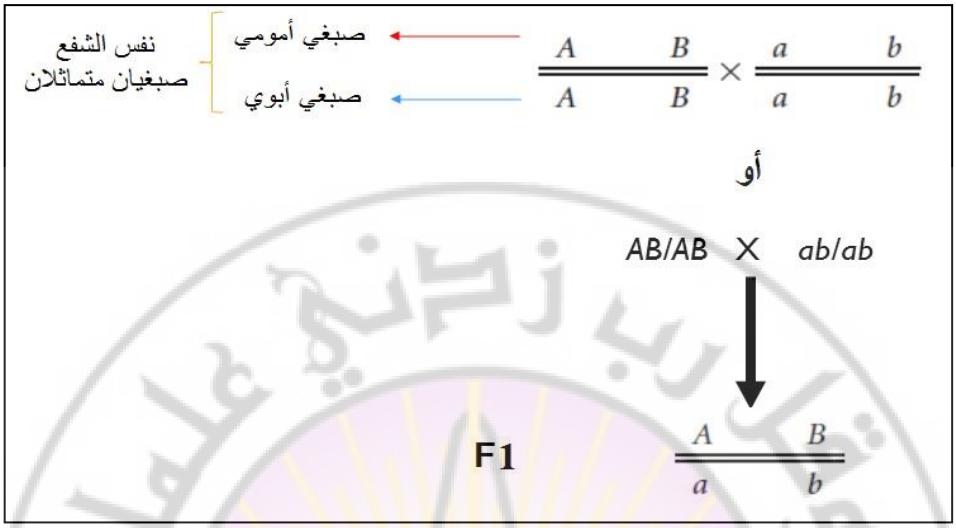
كما ظهر في تجارب ماندل ثنائية الجين في التفارز المستقل أن أنماطاً جينية جديدة يمكن أن تنشأ لا تشبه أياً من التراكيب الجينية الموجودة لدى الوالدين، كالبذور المدورة الخضراء والبذور المجعدة الصفراء في مثالنا السابق.

3.2. الارتباط الجيني Genetic Linkage

كان ماندل موفقاً في دراسة التصالبات ثنائية الجين التي كانت فيها أزواج الجينات المدروسة على زوجين صبغيين مختلفين. ولكن في الحقيقة إنَّ عددَ الصبغيات أقلُ بكثير من عدد الجينات، وبذلك نستنتج أنَّ كلَّ صبغي يحمل عدداً معيناً من الجينات. من هنا قد تتوضع بعض الجينات على الصبغي نفسه ويرتبط بعضها مع بعض بشكل خطي، وقد تورث على شكل مجموعات (لا تخضع للتفارز المستقل). أما الجينات الموجودة على صبغيات مختلفة فلن يرتبط بعضها مع بعض وسوف تخضع للتفارز المستقل. عندما تبقى جينات على صبغي ما مع بعضها بعضاً وتورث كوحدة متكاملة فإنها تكون مرتبطة ارتباطاً تاماً، وتنتقل إلى الأعراس دون تشكيل أي تراكيب جينية جديدة خلال الانقسام المنصف. يُرمز للارتباط الجيني بخط مستقيم مفرد أو بخط مائل أمامي فاصلاً الجينات التي تتوضع على صبغيين متماثلين، الشكل 7.2.

في الشكل 7.2، يحمل أفراد الجيل الأول النمط الجيني أو $\frac{A \quad B}{a \quad b}$ *AB/ab*. وهذا يعني: يتوضع الأليلان السائدان *AB* لموقعين جينيين مختلفين على الصبغي الأول، ويتوضع الأليلان المتنحيان *ab* في الموقعين الجينيين نفسهما ولكن على الصبغي الآخر المماثل. وتعني كلمة المماثل (المتشابه أو الصنو) هنا: الصبغي الأول الآتي من الأب والصبغي الأول الآخر الآتي من الأم. بمعنى آخر الصبغيان المكونان للشفع الصبغي.

رأينا في حال توضع جينتين على صبغيين غير متماثلين، ستتشكل 50% من التراكيب الجديدة التي لم تكن موجودة لدى الوالدين وهو الحد الأعلى لنسبة التراكيب الجينية الجديدة وهو يمثل التفارز المستقل.



الشكل 7.2: يوضح كيفية تمثيل الجينات المرتبطة على صبغي واحد. كما يُظهر الشكل تصالباً بين فرد متماثل الألائل (السائدين) بالنسبة لجينتين مرتبطتين على صبغي واحد وبين فرد متماثل الألائل (المتنحيين) بالنسبة للجينتين نفسهما المرتبطتين على الصبغي نفسه.

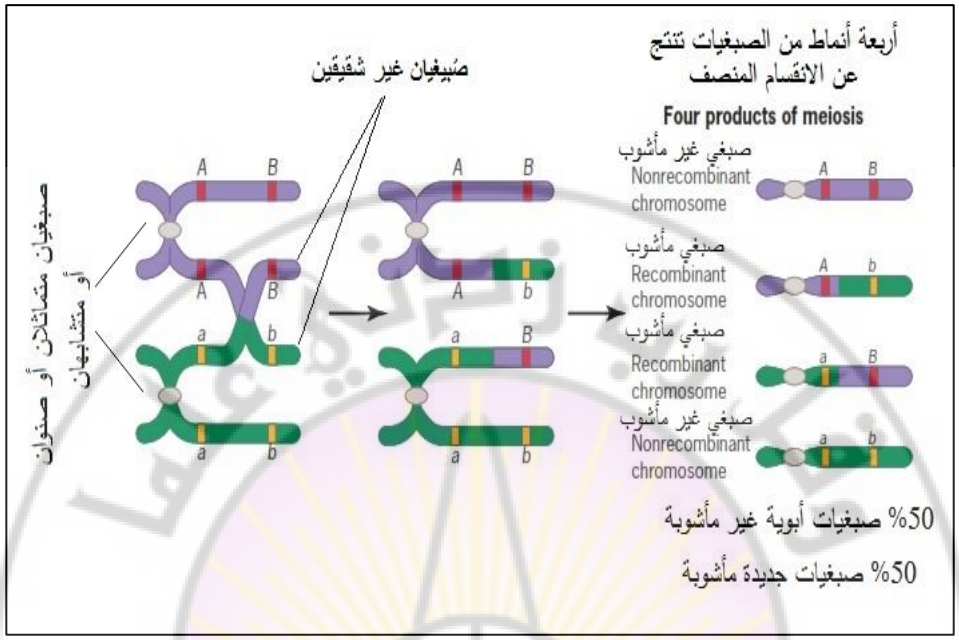
أما في ظل وجود ارتباط كامل بين الجينتين كما في الشكل 7.2 فستشكل نوعين من الأعراس فقط (½ *AB*, ½ *ab*) وسينجم عن التزاوج *AB/ab* X *ab/ab* نوعان من الأنماط الجينية هي (*AB/ab, ab/ab*) بين أفراد النسل ولن تتشكل أي تركيبات جينية جديدة. وهكذا قد يعطي التزاوج تراكيب جينية جديدة تتراوح بين 0% (في حال الارتباط الكامل أو التام) و50% (في حال توضع جينتين على صبغيين غير متماثلين، أي التفارز المستقل). وإن ظهور تراكيب جينية جديدة لا تكون نسبتها 0% أو 50% بل بينهما يعني أن الموقعين الجينيين غير متفارزين بشكل مستقل،

أي هاتان الجينتان مرتبطتان جينياً بشكل غير كامل أو جزئي على الصبغي نفسه. والسبب الرئيسي المسؤول عن تشكل التراكيب الجينية الجديدة في حال الارتباط غير الكامل أو الجزئي هو حادثة العبور بين الصُبيغيين غير الشقيقين للصبغيين المتماثلين خلال الانقسام المنصف التي تؤدي إلى خلق تراكيب جينية جديدة، وتزداد نسبة التراكيب الجينية الجديدة كلما كانت المسافة أكبر بين الموقعين الجينيين على الصبغي نفسه، الشكل 8.2.

يمكن استخدام نسب التراكيب الجينية لإعداد الخرائط الجينية وهي معرفة ترتيب الجينات والمسافة بينها على طول ذراع في صبغي ما.

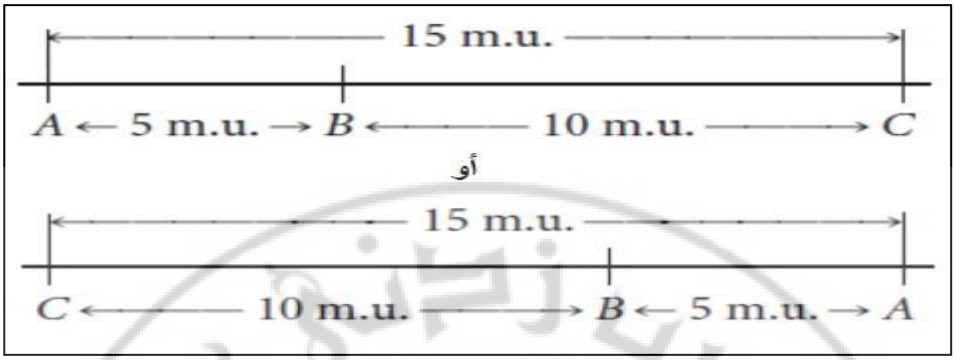
أُتُفِقَ اصطلاحياً أنَّ كلَّ 1% من التأشيب تعادل وحدة خريطة (mu) Map unit، وبالتالي إذا كانت نسبة التراكيب الجينية الجديدة 20% فإن المسافة الجينية ما بين الموقعين الجينيين هو 20 mu أي 20 وحدة خرائطية. وتكريماً للعالم مورغان الذي عمل على الخارطة الجينية لذبابة الفاكهة تم استخدام وحدة السنتي مورغان Centimorgan (cM): وهي وحدة قياس تستعمل من أجل تحديد المسافة بين جينتين على الصبغي. يكافئ 1% تأشيب Cm1 مع العلم أن نسبة التأشيب المشاهدة لا تعكس بشكل صحيح المسافة الحقيقية بين الموقعين وخصوصاً عندما يكون نسبة التأشيب بين موقعين أكبر من 10%. فمثلاً عند نسبة تأشيب 20% تقدر المسافة على الخريطة 20 mu وبـ 21.2 cM.

لا يمكن تحويل المسافة الجينية بين موقعين إلى مسافة فيزيائية أو إلى وحدات من الـ DNA. لكن دراسات كثيرة على جينتين محددتين في خريطة على صبغي ما أشارت إلى أن cM1 يعادل تقريباً مليون شفع من أسس الـ DNA.



الشكل 8.2: تُعد حادثة العبور أساس تشكيل تراكيب جينية جديدة مأشوبة بين موقعين جينيين A, B مرتبطين على ذراع الصبغي نفسه. تؤدي حادثة العبور في نهاية الانقسام المنصف إلى تبادل بين الصُبيغيين غير الشقيقين لصبغيي الشفع الواحد (الصبغيان المتماثلان أو المتشابهان). في حالة كون المسافة بين الموقعين كافية لحدوث العبور فإن ذلك يؤدي إلى تشكيل تراكيب جينية جديدة، ويكون الارتباط غير تام أو جزئي.

سوف نأخذ مثالاً لتوضيح فكرة إعداد الخرائط الجينية: إذا كان الموقع A يبعد بمقدار 15 mu عن الموقع C، والموقع B يبعد بمقدار 10 mu عن الموقع C وبمقدار 5 عن الموقع A فهذا يقتضي أن تكون الجين B متوضعة بين الجينتين A وC بإحدى حالتين إما ABC أو CBA، ونحتاج إلى جين أخرى محددة التوجيه على ذراع الصبغي تمكننا من تحديد التوضع الدقيق لهذه الجينات، الشكل 9.2.



الشكل 9.2: مثال يوضح كيفية إنشاء الخريطة الجينية لثلاثة مواقع جينية، أي معرفة ترتيبها والمسافة بينها وذلك باستخدام نسب التراكيب الجينية الجديدة (نسب التأشيب). فإذا كانت المسافة بين الجينين A, B تساوي 5mu، والمسافة بين الجينين C, B تساوي 10mu، والمسافة بين A, C تساوي 15mu فهذا يقتضي أن تكون الجين B متوضعة بين الجين A, C بخريطتين. كلتا الخريطتين صح في حال وجود 3 جينات ونحتاج إلى جين أخرى تمكننا من تحديد التوضع الدقيق لهذه الجينات.

4.2. الألائل المتعددة Multiple alleles

يوجد أليلان فقط لسمات أو خلات نبات البازلاء التي درسها ماندل، لكن معظم الجينات توجد في أكثر من أليلين بسبب اختلاف واحد من النيوكليوتيدات المكونة لتسلسل الجين وهو مايؤدي إلى نشوء الأليل. وتعتمد فقط الألائل التي تسبب تغيراً ملحوظاً (مفيداً أو ضاراً) في النمط الظاهري الطبيعي. تُرَمَّزُ الجينات البشرية اصطلاحياً بأحرف كبيرة مائلة، وتشير النجمة (*) بعد رمز الجين إلى وجود أليل ما للجين، وتعطى أرقام عربية لتمييز كل أليل عن الآخر (باستثناء جين الزمر الدموية).

فمثلاً تُرمز الجين المرمزة لنازعة أمين الأدينوزين (Adenosine deaminase gene) بـ *ADA**1 و*ADA**2. يُمثل النمط الظاهري بالأحرف نفسها المستخدمة في ترميز الجينات ولكن لا يستعمل الخط المائل ولا النجمة وإنما يستعاض عنها بفراغ، وهكذا يُرمز النمط الظاهري للزيغوت متخالف الألائل *ADA**2/*ADA**1 بالرمز ADA 1,2. تُعَدُّ جين الزمر الدموية ABO لدى الإنسان التي تشغل الموقع 9q34.2 واحدة من أفضل الأمثلة عن الألائل المتعددة. تشكل الألائل *ABO** *O*, *ABO** *B* ,*ABO** *A* الألائل الرئيسية المسؤولة عن الزمر الدموية A, B, AB, O. يُعد الأليلان *ABO** *B* ,*ABO** *A* أليلين سائدين بالنسبة للأليل *ABO** *O*، في حين أنَّ لكل منهما نمطه الظاهري الخاص به لدى اجتماعهما معاً، ويُطلق على هذه الحالة السيادة المشتركة Codominance. ينجم عن ظاهرتي السيادة والسيادة المشتركة أربعة أنماط ظاهرية ترمزها ستة أنماط جينية، الجدول 1.2.

تختلف الزمر الدموية فيما بينها بسلسلة قليل السكاريد المرتبطة على سطح الكرية الحمراء (وهذا دليل على دور الجزيئات الصغيرة في تعديل الوظيفة والنمط الظاهري). يصطنع كل إنسان المستضد H الموجود على سطح الكريات الحمراء والذي هو طليعة الزمر الدموية ABO. يُرَمِّزُ الأليل *ABO***A* إنزيم ناقلة الغليكوزيل الذي يضيف زمرة N-acetylgalactosamine إلى المستضد H ليشكل قليل السكاريد ذا النمط A أي الزمرة A. يُرَمِّزُ الأليل *ABO***B* نوعاً مغايراً من إنزيم ناقلة الغليكوزيل الذي يضيف زمرة Galactose إلى المستضد H ليشكل قليل السكاريد ذا النمط B أي الزمرة B. لا يُرَمِّزُ الأليل *ABO***O* أي بروتين يؤثر في المستضد H وبالتالي يبقى على حاله وتكون الزمرة الدموية هي O. على مستوى الـ DNA،

يختلف الأليلان *ABO*A* و*ABO*B* بعضهما عن بعض بأربعة أزواج من النيوكليوتيدات، أما الأليل *ABO*O* فينقصه زوج من النيوكليوتيدات.

الجدول 1.2: الأنماط الجينية والظاهرية لمجموعة الزمر الدموية ABO.

Genotypes	Phenotypes	
*ABO*A/ABO*A*	ABO A	الزمرة A
*ABO*A/ABO*B*	ABO AB	الزمرة AB
*ABO*A/ABO*O*	ABO A	الزمرة A
*ABO*B/ABO*B*	ABO B	الزمرة B
*ABO*B/ABO*O*	ABO B	الزمرة B
*ABO*O/ABO*O*	ABO O	الزمرة O

5.2. شجرة النسب أو العائلة Pedigree والرموز الوراثية المستخدمة في الوراثة البشرية

تختلف الطرائق المستخدمة في دراسة وراثة الخَلات (Traits) لدى الإنسان عن تلك المستخدمة في دراسة وراثة الخلات في كائنات أخرى مثل: نبات البازلاء، القمح، ذبابة الفاكهة، الديدان المدورة. إذ إنَّ المجتمع البشري يتكون من عائلات صغيرة وأزمنة أو أجيال طويلة مقارنة بالكائنات الحية المذكورة أعلاه، وبالتالي لا يمكن توقع تناسبات ماندل بين أفراد ذرية من زواج واحد. وأيضاً لا يجب إغفال الاعتبارات

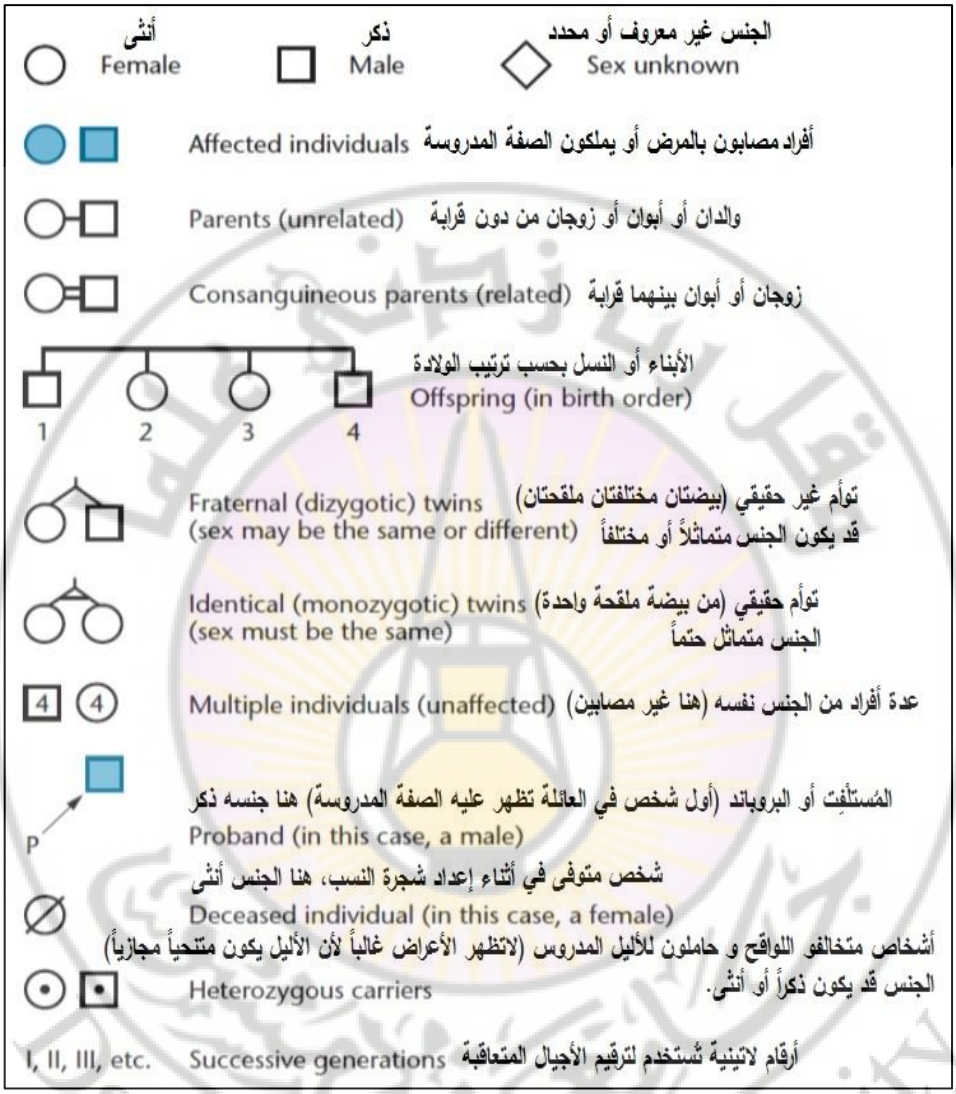
الأخلاقية والمعنوية والعملية إذ لا يمكن إجراء زيجات بناء على أساس النمط الجيني للوالدين (أي اختيار الوالدين مسبقاً) أو إجراء الزيجات بين أفراد النسل لزواج واحد.

يُمكن دراسة الوراثة البشرية للخلات من خلال منظورين:

- دراسة وتحليل بيانات أعداد كبيرة من البشر: تُجمع البيانات ثم تُطبق عليها طرائق حسابية لاستنتاج فيما إذا كانت خلة ما موروثة. تستغرق هذه الطريقة وقتاً وقد تكون مكلفة ومملة.
- يمكن أن تُدرَسَ وراثة خلة ما بين الأقارب ضمن عائلات مفردة، ويفضل أن تكون العائلات كبيرة وممتدة لأجيال عدة. تُعَدُّ هذه الطريقة أسهل مقارنة بالدراسات السكانية، وتُستخدم بشكل واسع هذه الأيام لدراسة الأمراض الوراثية عند الإنسان.

يمكننا مشاهدة نمط وراثة خلة ضمن عائلة ما عن طريق إنشاء شجرة النسب (Pedigree). تحتوي شجرة النسب المستخدمة في الدراسات الوراثية على مجموعة من الرموز بغية وصف العلاقة ما بين أفراد العائلة وتاريخ الصفة ضمنها. وتُعَدُّ أشجار النسب بيانات تجريبية ضرورية لعلماء الوراثة ويوضح الشكل 10.2 أهم الرموز المستخدمة في إعداد شجرة النسب.

تساعد مجموعة مؤكِدة من الصفات السريرية لنمط ظاهري بشري في تقييم الحالة إن كانت موروثة أم لا، وفي وضع أو تطوير المعالجة المناسبة لها. أما إذا كان وصف الحالة غير دقيق فإن اعتلالات وراثية وغير وراثية يمكن أن تتداخل بعضها مع بعض مما يسبب تشويشاً على التحليل والمعالجة.



الشكل 10.2: يوضح الرموز التي تستعمل لإنشاء شجرة النسب أو العائلة والتي تُعَدُّ أداة مهمة لدراسة وراثة الخلات عند البشر. يربط الخط الأفقي المفرد بين ذكر وأنثى لزواج، ويربط الخط الأفقي المزدوج بين ذكر وأنثى لزواج قربى (قرابة دم). تربط خطوط أفقية بين الأشقاء لوالدين وتُرسم أعلاها دوائر أو مربعات. يربط خط عاموي نازل بين الخط الأفقي الممثل للعلاقة الزوجية والخط الأفقي الواصل بين الأشقاء.

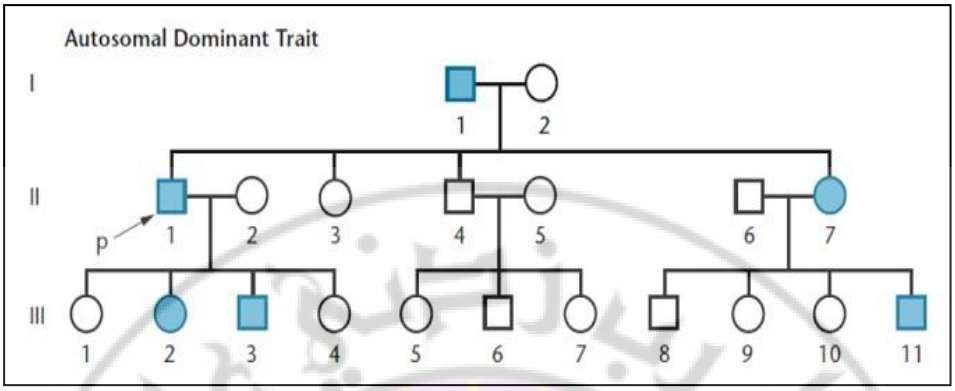
تحتاج بعض الدراسات إلى عدة أشجار نسب لجمع معلومات وراثية كاملة غير مشوشة، فيما تكفي أحياناً عائلة واحدة كبيرة متعددة الأجيال للقيام بالمهمة نفسها. وقد حدد الباحثون في مجال الوراثة البشرية أربعة نماذج مختلفة (تتدرج تحت الوراثة المندلية) يمكن أن تورث فيها خلة ما محددة بموقع جيني واحد (Monogenic) ضمن عائلة ما. تشمل هذه النماذج: الوراثة الجسدية السائدة، الوراثة الجسدية المتنحية، الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X، الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X. سنستعرض ميزات وخصائص كل نموذج على حِدَة.

6.2. الوراثة الجسدية السائدة

Autosomal Dominant Inheritance

يوجد حوالي 200 حالة وراثية سببها جينات جسدية سائدة. تحدث هذه الاعتلالات الجسدية السائدة بتواترات مختلفة. ويمكن أن تؤثر في أي عضو في الجسم. يوضح الجدول 2.2 بعض الاضطرابات الجسدية السائدة لدى الإنسان. يمثل الشكل 11.2 شجرة نسب نموذجية لوراثة جسدية سائدة ويتميز هذا النمط من الوراثة بالنقاط التالية:

- يظهر أفراد مصابون عبر أجيال متعاقبة وبشكل متساوٍ للذكور والإناث (استبعاد ارتباطها بالجنس).
- كل فرد أو ولد (ذكر أو أنثى) مصاب أحد والديه بالضرورة مصاب (لأنها سائدة).
- الآباء غير المصابين ليس لديهم أولاد مصابون.
- الفردان غير المصابين إذا ماتزوجا فمن النادر أن يولد لهما ولد مصاب.



الشكل 11.2: شجرة نسب لوراثة خلة جسدية سائدة. الأب (الفرد رقم 1) في الجيل الأول أو الجيل الوالدي مصاب. نلاحظ أن وراثة الخلة الجسدية السائدة تظهر بنسب متساوية في كلا الجنسين (الذكور والإناث) من الأبناء وتظهر دائماً تقريباً في كل جيل. الأفراد المصابون جميعهم لديهم أحد أبائهم مصاب. نلاحظ أن الفرد (الذكر) في الجيل II (جيل الأبناء) هو المستلفت (Propand) أي أول فرد من ذلك الجيل تظهر عليه الخلة السائدة المدروسة.

الجدول 2.2: بعض الاضطرابات الجسدية السائدة لدى الإنسان.

الاضطراب (Disorder)	الانتشار (Prevalence)	الوصف (Description)
داء هنتنغتون (Huntington disease)	10000/1	بدء متأخر، تنكس في قشرة المخ والعُقَد القاعدية، حَرَكَة لاإرادية أو رقص، خرف.
التصلب الحَدَبي (Tuberous sclerosis)	5800/1	متعدد الأجهزة، نمو أورام عابية في الدماغ والعيون

		والجلد والكلى والقلب والرئتين والهيكل.
حثل التأتر العضلي (Myotonic dystrophy)	8000/1	متعدد الأجهزة، تقلص عضلة مطول أو ما يُسمى تأتر العضل، هُزال وضعف عضلي متغير أو ضمور. ساد، توصيل معيب للنبضات في القلب، قصور الغدد التناسلية.
متلازمة مارفان (Marfan syndrome)	10000/1	متعدد الأجهزة، أصابع اليد والقدم طويلة أو عنكبية الأصابع، تشوهات هيكلية، تقلقل مفاصل، خلع في عدسات، اعتلال في الرؤية، اعتلالات قلبية ووعائية، تصلب، تمزق في الأبهر.
فرط كوليستيرول الدم (Hypercholesterolemia)	500/1	ارتفاع مستوى الكوليستيرول المصلي، بدء

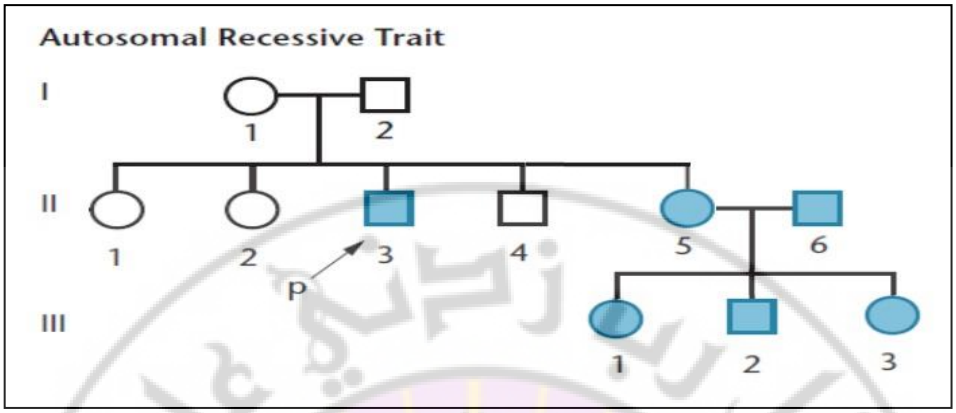
		مبكر لمرض الشريان التاجي.
متلازمة فاردينبيرغ (Waardenburg syndrome)	100000/1	ابيضاض شعر مقدمة الرأس، شيب مبكر، اختلاف في لون العينين، صمم

7.2. الوراثة الجسدية المتنحية

Autosomal Recessive Inheritance

تؤثر في طيف من الأعضاء في جسم الإنسان، تنجم عن عيب في أليلين في الموقع نفسه من الصبغيين المتماثلين أو الصنوين (لأنها متنحية). يوضح الجدول 3.2 بعض الاضطرابات الجسدية المتنحية لدى الإنسان. يمثل الشكل 12.2 شجرة نسب نموذجية لوراثة جسدية متنحية، ويتميز هذا النمط من الوراثة بالنقاط التالية:

- كل ولد مصاب يكون والداه غير مصابين.
- لايوجد فرق في عدد الإصابات بين الذكور والإناث (استبعاد ارتباطها بالجنس).
- في حال ظهور الإصابة في كل الأولاد، كلا الأبوين مصابان حتماً.
- تظهر الإصابة لدى ابن لزواج أقارب (أولاد العم أو الخال)، ومن هنا ينبع خطر زواج الأقارب.
- لا يكفي تفسير هذا النمط من الوراثة بالاعتماد على شجرة نسب واحدة.



الشكل 12.2: شجرة نسب نموذجية لوراثة خلة جسدية متنحية. الوالدان (الفرد رقم 1 ورقم 2) في الجيل الأول أو الجيل الوالدي غير مصابين، ولكنهما متخالفو اللواقح بالنسبة للأليل المتنحي. نلاحظ أن الفرد (3) في الجيل II (جيل الأبناء) هو المستلفت (Propand). عندما تكون الإصابة في كل الأولاد كما في الجيل III فيكون الوالدان أو الأبوان حتماً مصابين.

الجدول 3.2: بعض الاضطرابات الجسدية المتنحية لدى الإنسان.

الاضطراب (Disorder)	الانتشار (Prevalence)	الوصف (Description)
تليف كيسي (Cystic fibrosis)	2500/1	متعدد الأجهزة، عيب في نقل الكلور في الأنسجة الظهارية، انسداد القُنيات والمسالك الهوائية الصغيرة، داء رئوي وخيم،

		قصور معثكلي، التهاب جيوب، عقم.
سُماك صُفاحِي (Lamellar ichthyosis)	25000/1	اضطراب في الجلد: تشوه في المظهر، حراشف كبيرة، احمرارات متغيرة.
تنكس ويلسون (Wilson disease)	40000/1	مرض كبدي مزمن، تراكم النحاس في الكبد والدماغ وأعضاء أخرى، اعتلال متدرج في الجهاز العصبي.
بيلة الفينيل كيتون (Phynylketonuria)	10000/1	عوز في الأنزيم الكبدي فنيل ألانين هيدروكسيلاز، ضرر دماغي، تخلف عقلي، تراكم الفينيل ألانين في الدم.
التلاسيميا بيتا (β−Thalassemia)	20000/1	نفاد وخيم لكريات الدم الحمراء أو فقر دم، ضخامة طحال، تشوهات عظمية.

عوز مضاد التربسين ألفا واحد (α 1–Antitrypsin deficiency)	3500/1	عُسر التنفس، نُفاخ، تشمع الكبد.
داء غوشيه النمط الأول (Gaucher disease type 1)	50000/1	ازدياد تكسر كريات الدم الحمراء في الطحال أو فرط نشاط الطحال، ضخامة الكبد والطحال، هشاشة عظام.

8.2. الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X

X–Linked dominant inheritance

تحمل نصف الأعراس الذكرية (النطاف) لدى رجل كامل الخصوبة الصبغي X فيما يحمل نصفها الثاني الصبغي Y. أما البيضة غير المخصبة (العروس الأنثوية) فتحمل كلها الصبغي X. نظرياً ستكون نصف المواليد إناث ونصفهم ذكور 1:1. يرث كل الذكور الصبغي Y من آبائهم الذي يحمل الجين Sex determining region of the Y chromosome (SRY) المتوضعة في الموقع Yp11.3 والضرورية لتشكيل الخصى.

لا تتشارك الصبغيات X, Y بالمواد الصبغية فيما بينها عدا عدة شدف تسمى المناطق الجسدية الكاذبة (Pseudoautosomal) يحدث فيها عمليتا التشابك والعبور، ويؤمن هذا التشابك هجرتهما بشكل دقيق خلال الانقسام المنصف.

تم تحديد موقع نحو 23 جيناً في القسم الجسدي غير الكاذب وتسمى بالجينات المقتصرة على الذكور. أما الجينات الموجودة على الصبغي X فهي معروفة بشكل جيد إذ تم تحديد أكثر من 285 جيناً تحدث فيها اضطرابات.

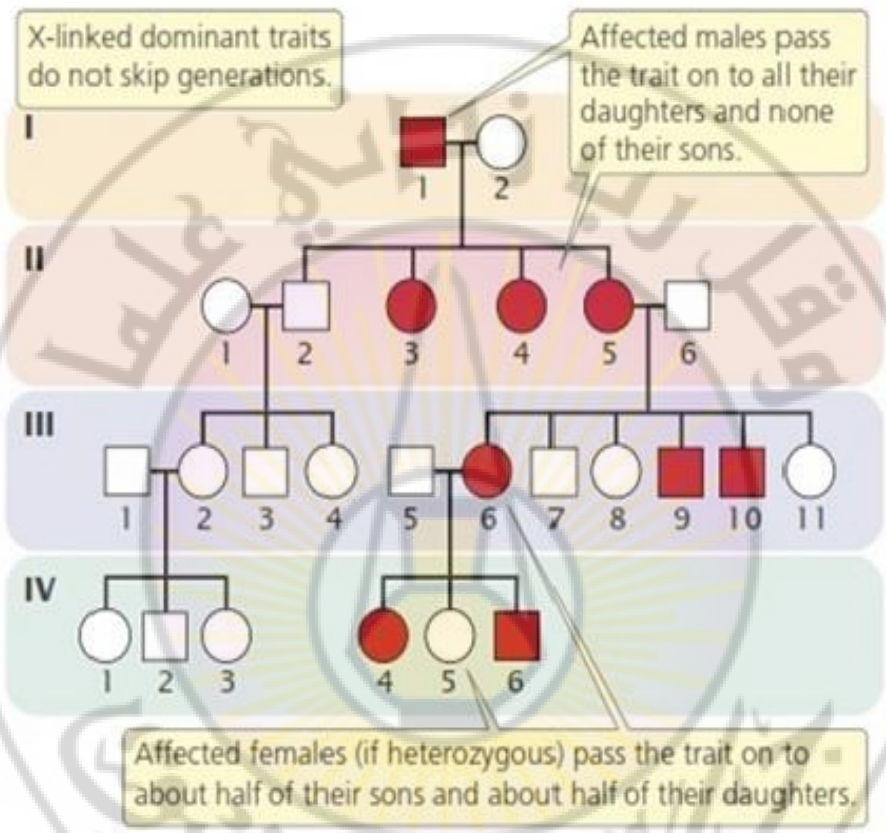
وهكذا يتميز وجود أليل سائد مرتبط بالصبغي X أو ما يسمى الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو X-Linked dominant trait بالنقاط التالية:

- ظهور النمط الظاهري المرتبط بهذا الأليل لدى الذكور والإناث في شجرة النسب.
- كل ذكر مصاب يجب أن تكون أمه مصابة.
- يظهر أفراد مصابون عبر أجيال متعاقبة.
- الذكر المصاب يمرر الأليل السائد إلى كل بناته ولا يمررها إلى أي أحد من أبنائه الذكور.
- الأنثى المصابة (إذا كانت متخالفة اللواقح) تمرر الأليل إلى نصف أبنائها الذكور ونصف أبنائها الإناث.

يوضح الشكل 13.2 شجرة نسب نموذجية لوراثة سائدة مرتبطة بالصبغي X، كما يوضح الجدول 4.2 أهم الاضطرابات السائدة المرتبطة بالصبغي X لدى الإنسان.

الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X تصيب الذكور والإناث على حد سواء

X-linked dominant traits affect both males and females.



الشكل 13.2: شجرة نسب نموذجية لوراثة خلة سائدة مرتبطة بالصبغي الجنسي X. الأب (الفرد رقم 1 في الجيل I) مصاب، وهو يمرر الأليل السائد (الخلة المدروسة) إلى كل بناته ولكن ليس إلى أي أحد من أبنائه الذكور. لا تتخطى الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X الأجيال (أي لابد من ظهورها في كل جيل). نسبة الإصابة تكون متساوية بين الذكور والإناث.

الجدول 4.2: أهم الاضطرابات السائدة المرتبطة بالصبغي X لدى الإنسان.		
الاضطراب (Disorder)	الانتشار (Prevalence)	الوصف (Description)
متلازمة الصبغي X الهش (Fragile X syndrome)	ذكور 1/ 1500 إناث 1/ 2500	تأخر عقلي، طول في الرأس، بروز في الفك والجبهة، أذنان طويلتان، تقلقل مفاصل، ضخامة في الخصيتين عند الذكر.
متلازمة ألبورت (Alport syndrome)	ذكور 1/ 5000 إناث نادر	عيب في السلسلة α5 من الكولاجين ذي النمط الرابع، تغاير سريري، تنكس متدرج في الكلى، صمم، عيوب في الرؤية.
متلازمة نقص فوسفات الدم (Hypophosphatemia)	ذكور 1/ 20000 إناث نادر	عوز الفوسفات، تلين عظام، تأخر نمو، تشوهات هيكلية، عدم استجابة للمعالجة بالفيتامين D.

9.2. الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X

X–Linked recessive inheritance

في حالة وجود أليل متنحي مرتبط بالصبغي X فإننا نلاحظ ما يلي:

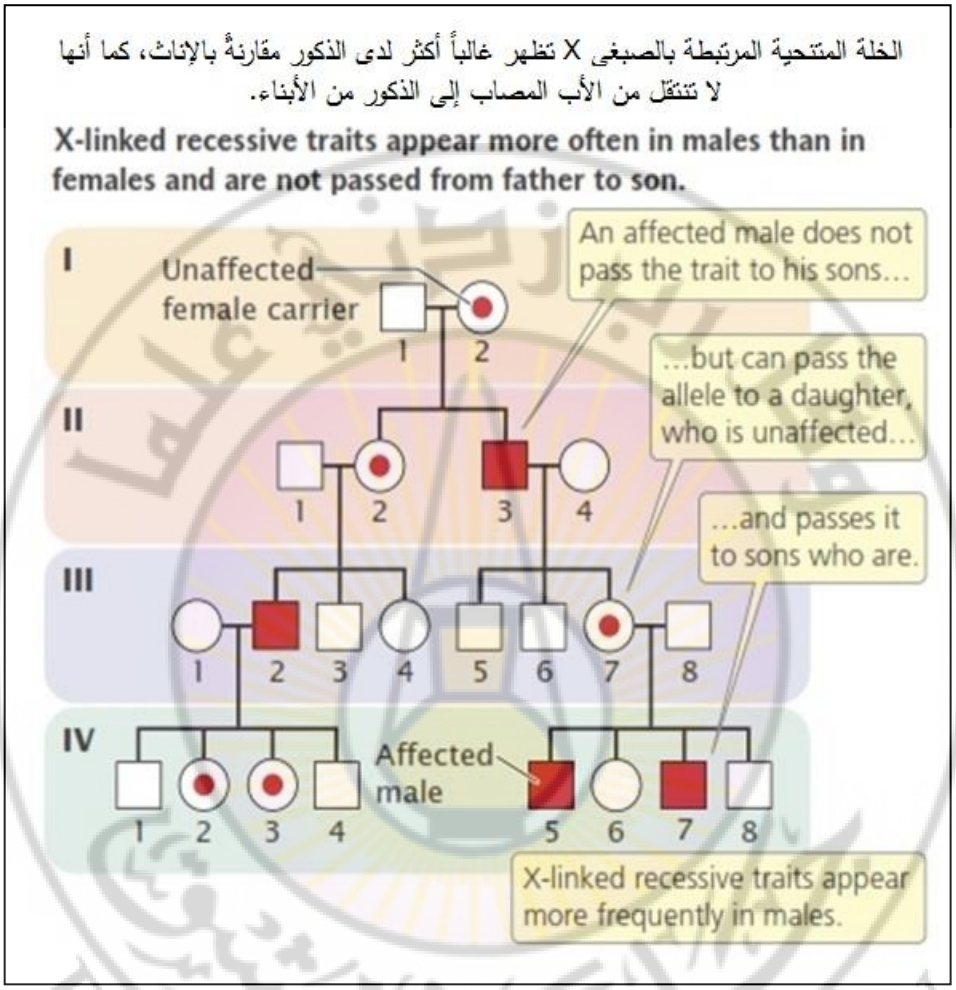
- كل الذكور لأم مصابة سيكونون مصابين.
- معظم المصابين من الذكور مقارنة مع الإناث.
- لا يمكن أن تنتقل من الأب إلى الابن.

أما إذا كان الأب مصاباً فإنَّ المرض أو النمط الظاهري لا يظهر لدى الذكور أو الإناث في شجرة النسب، يوضح الشكل 14.2 شجرة نسب نموذجية للوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X. كما يوضح الجدول 5.2 أهم الأمراض البشرية التي تتبع هذا النمط من الوراثة.

10.2. التأثيرات البيئية Environmental influences

الكائن الحي هو نتيجة للتآثر بين جينومه (بما يحويه من جينات) والبيئة التي يعيش فيها (ويفضل أن نقول عوامل لا جينية والتي تتضمن مفهوماً أوسع من البيئة). إذاً فالكائن الحي هو نتاج للجينوم والعوامل اللاجينية. إذ إنَّ النمط الجيني يحدد النمط الشكلي عند الإلقاح ولكن العوامل اللاجينية هي التي تسمح للمقدرة الجينية الكامنة في التعبير عن نفسها. والمثال التالي يوضح الدور الذي تؤديه البيئة في التعبير عن الجينوم في الكائن الحي: لون الفراء في أرنب الهيمالايا أبيض في بعض أجزاء الجسم وأسود في أجزاء أخرى، وقد لوحظ أنَّ لون الفراء يتأثر بدرجة حرارة منطقة الجلد التي تنبت منها هذه الفراء.

الخلة المتنحية المرتبطة بالصبغي X تظهر غالباً أكثر لدى الذكور مقارنةً بالإناث، كما أنها لا تنتقل من الأب المصاب إلى الذكور من الأبناء.



الشكل 14.2: شجرة نسب نموذجية لوراثة خلة متنحية مرتبطة بالصبغي الجنسي X. الأب المصاب (الفرد رقم 3 في الجيل II) لا يمرر الأليل المتنحي (الخلة المدروسة) إلى أي من أبنائه الذكور ولكن يمرر الأليل المتنحي إلى بناته اللواتي (لن يكن مصابات) ولكن سيحملن هذا الأليل ويمررنه إلى أبنائهن الذكور (مصابون حتماً). تظهر الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X بشكل أكثر في الذكور مقارنةً مع الإناث.

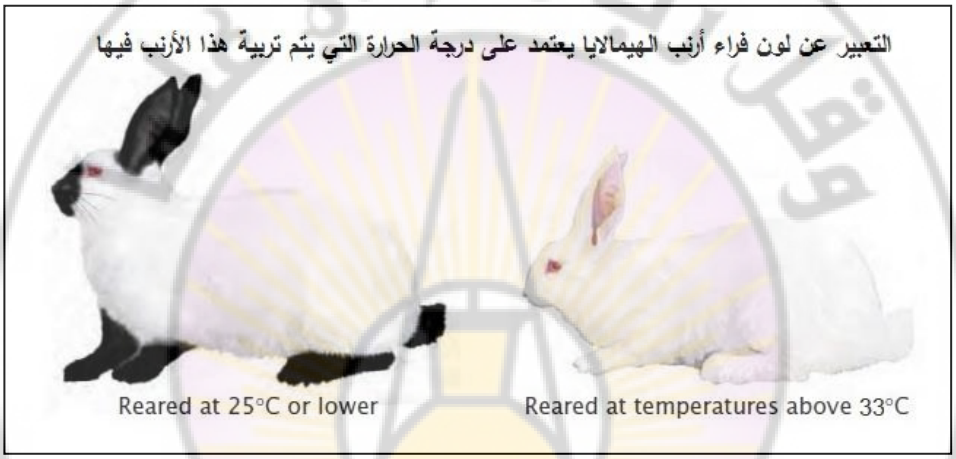
الجدول 5.2: أهم الاضطرابات المتنحية المرتبطة بالصبغي X لدى الإنسان.		
الاضطراب (Disorder)	الانتشار (Prevalence)	الوصف (Description)
حثل دوشين العضلي (Duchenne muscular dystrophy)	ذكور 3500/1 إناث نادر	بدء مبكر، ضعف عضلي متدرج، تنكس وخيم في العضلات الهيكلية.
الناعور A (Hemophilia B)	ذكور 1 /5000 إناث نادر	عوز في العامل الثامن لتخثر الدم، نزف مفرط بسبب الرضوح الصغيرة، نزف داخلي.
عيوب الرؤية اللونية (Color vision defects)	ذكور 8/ 100 إناث 1/ 100	عوز في رؤية اللون الأحمر أو الأخضر أو كليهما.
سُماك (Ichthyosis)	ذكور 1/ 6000 إناث نادر	عوز في إنزيم الستيروئيد سلفاتاز، جفاف الجلد، منظر الجلد يشبه جلد السمكة.
داء نوري (Norrie disease)	ذكور نادر إناث نادر جداً	عمى منذ الولادة بسبب تكاثر غير طبيعي لأنسجة الشبكية، ظهور متأخر للصمم، تخلف عقلي.

فجين الفراء الأسود تعبر عن نفسها فقط عندما تكون درجة حرارة الجلد أقل من 33 مْ، وبالتجربة تبين أن حلق الفراء الأبيض ووضع قطعة جليد مكانها يؤدي إلى نمو فراء أسود اللون، انظر الشكل 15.2. كما أن لون زهرة نبات Hydrangea يكون أزرق عندما تنمو في تربة حامضية ووردياً عندما تنمو في تربة قلوية للنبات نفسه. وهذا يدل على أنَّ أيَّ نقصٍ في إمداد هذه العوامل المحددة سيمنع الجين المسؤولة عن الطول أو لون الزهرة من ممارسة تأثيرها الكامل، أي إن كلاً من الوراثة والبيئة يؤثران في المظهر الشكلي للخلة، كما التنوع الشكلي المستمر هو المفعول التراكمي لعوامل بيئية متنوعة تفعل نمطاً جينياً قابلاً للتنوع. في تطور صفات بشرية مثل الشخصية والذكاء والمزاج هناك دليل على أن كلاً من العوامل الجينية والبيئية هي التي تعطي إنتاج فروق نمطية شكلية بين الأفراد، إلا أنه لا يوجد حتى الآن دليل قاطع على وجود عامل أكثر تأثيراً من الآخر بشكل عام، والشيء المهم هو أنَّ البيئة لا تستطيع مطلقاً زيادة مدى النمط الشكلي إلى أبعد ما هو محدد له في النمط الجيني.

11.2. النفاذية Penetrance والتعابرية Expressivity

النفاذية: النسبة المئوية للأشخاص الذين يظهرون النمط الظاهري المتوقع لنمط جيني ما، أو النسبة المئوية للأشخاص الذين يمتلكون نمطاً جينياً معيناً يُعبِّرُ عن النمط الظاهري المتوقع. مثال: فحصنا 42 شخصاً لديهم النمط الجيني (*Pp*) الحاوي على أليل سائد يؤدي إلى زيادة عدد الأصابع (العَنَش) Polydactyly عن النمط الطبيعي (*pp*) فوجدنا 38 شخصاً لديهم زيادة في عدد الأصابع، لذلك تكون النفاذية 38 ÷ 42 = 0.90 أي النفاذية 90%.

التعابرية: هي مدى اختلاف التعبير للنمط الجيني المعني، إذ يمكن لجين ما رغم انتفاذها أن تُعبِّرَ عن نفسها بدرجات مختلفة. فمثلاً عن صفة العنش من الممكن أن يظهر لدى بعض الأشخاص ستة أصابع كاملة وظيفية أو أكثر في اليدين أو القدمين وعند بعضهم الآخر يظهر نتوء أو برعم غير كامل.



الشكل 15.2: لون فراء أرنب الهيمالايا يعتمد على درجة حرارة البيئة (وبالتالي درجة حرارة جلد الأرنب) التي يُربى فيها هذا الأرنب وهذا يدل على التأثير المتبادل بين الجينات والبيئة. فعندما يترعرع هذا الأرنب في درجة حرارة أعلى من 33 درجة مئوية (كما في فصل الصيف) تعبر جين الفراء الأبيض عن نفسها، في حين عندما تكون درجة الحرارة 25 درجة مئوية أو أقل (كما في فصل الشتاء) تعبر جين الفراء الأسود عن نفسها في مناطق عديدة من جسم الحيوان.

الفصل الثالث

الوراثة اللامندلية

Non-Mendelian inheritance

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

3. الوراثة اللامندلية: Non-Mendelian inheritance

تبين أنَّ كثيراً من الخلات (الصفات) تتحكم بها أكثر من جين أو عدة جينات. وأثبتت دراسات عديدة أنَّ القليل من الأمراض الوراثية لدى الإنسان تتبع قانون الوراثة المندلية (أي كل صفة تحكمها جين واحدة). وبذلك نكون أمام التعريفات التالية:

الوراثة المندلية أو الوراثة وحيدة الصبغي (Monogenic inheritance): الخلة (الصفة) التي تتحكم بظهورها جين واحدة.

أما الوراثة عديدة الجينات (Polygenic inheritance): فهي الخلة (الصفة) التي يتحكم بظهورها عدة جينات.

وفي كلا النمطين يجب عدم تجاهل تأثير العوامل اللاجينية (العوامل البيئية).

1.3. الوراثة عديدة الجينات (Polygenic inheritance)

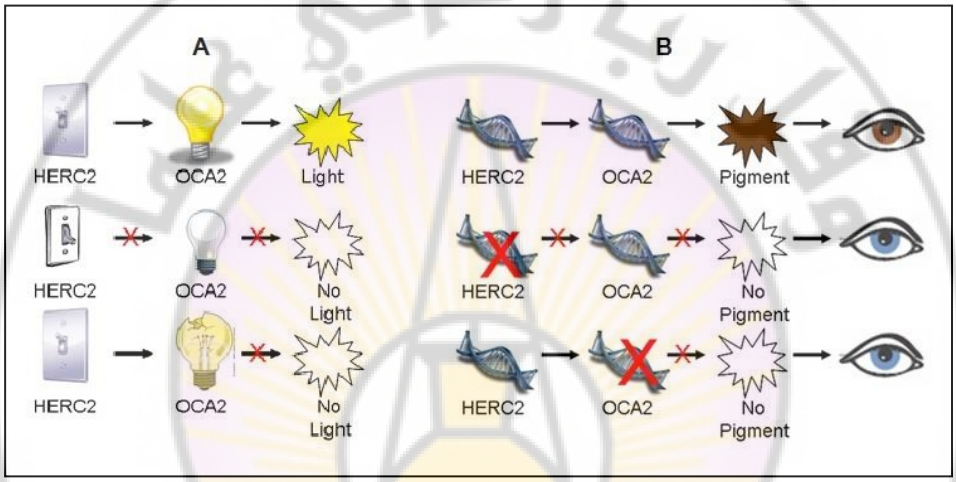
هي الصفة التي يتحكم بها جينات متعددة واقعة في مواضع مختلفة. تسمى أحياناً بالوراثة الكمية Quantitative inheritance لأن أثر الجينات المشاركة في هذه الصفة يكون تراكمياً إذ تسهم كل جين بجزء من ظهور الصفة، وتتبع كل جين على حدا قوانين ماندل ولكن الجينات مجتمعة لا تعطي نسب قوانين ماندل الخاصة بالنمط الظاهري لجين مفردة. وبذلك تسهم الجينات المشاركة في الوراثة عديدة الجينات كلها في ظهور النمط الظاهري. ومن الأمثلة البسيطة على الوراثة متعددة الجينات لون الجلد ولون العيون حيث تتوضع الجين *OCA2* (Oculocutaneous albinism) على الصبغي 15 وهي مسؤولة عن اصطناع الميلانين ويسبب غيابها المهق Albinism. تتوضع على الصبغي 15 قريباً من الجين *OCA2* جينٌ أخرى تدعى *HERC2* تؤثر في تعبير الجين *OCA2* لإعطاء

النمط الظاهري النهائي للون العيون. تعطي الألائل السائدة معاً من الجين *OCA2* والجين *HERC2* لون العيون البنية، في حين تعطي اللألائل المتنحية من *OCA2* لون العيون الزرقاء بغض النظر عن حالة ألائل الجين *HERC2*. لكن تعيق اللألائل المتنحية للجين *HERC2* تأثير الأليل السائد للجين *OCA2* مما يؤدي إلى ظهور العيون الزرقاء، وهذا يفسر الأثر المتبادل بين الجينات المشاركة في الوراثة عديدة الجينات لإظهار النمط الظاهري النهائي للصفة المدروسة الخاضعة لهذا النمط من الوراثة، الشكل 1.3.

2.3. الوراثة عديدة العوامل (Multifactorial inheritance)

يُسمى هذا النوع من الوراثة بالوراثة المعقدة Complex inheritance (علماً أن تسمية الوراثة عديدة العوامل أكثر دقة). تصف الوراثة عديدة العوامل خلات (صفات) تتحكم بها عدة جينات بالإضافة إلى تأثير العوامل البيئية (العوامل اللاجينية). تتضافر في هذا النمط عدة جينات بعضها مع بعض بالإضافة إلى العوامل اللاجينية (البيئية كالتدخين – التعرض للسموم والملوثات–تناول الكحول–ممارسة الرياضة – نوعية القوت الغذائي– الحرارة كما في مثال فراء أرانب الهيمالايا.....) لإعطاء نمط ظاهري معين مع غياب لملامح السيادة والتنحي. وكمثال عن هذا النمط من الوراثة نذكر سرطان الرئة Lung cancer الذي تتضافر في ظهوره جينات مع العوامل البيئية. وبفرض أن شخصاً لديه جينات مؤهبة لحدوث السرطان ولكنه لا يدخن ويستنشق هواء نقياً طوال حياته فإنه من النادر أن يظهر لديه سرطان الرئة. تكون تأثيرات الجينات تراكمية أيضاً (تسهم كل جين بجزء من النمط الظاهري النهائي، وليس من الضروري أنْ تكون مساهمة الجينات متساوية). مثال مرض

السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) Type 2 diabetes: تسهم بعض الجينات بشكل كبير في تطور المرض، في حين أنَّ بعض الجينات الأخرى تكون مساهمتها قليلة. وفيما يلي أمثلة على الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance.



الشكل 1.3: يُعد لون العيون من نمط الوراثة عديدة الجينات، إذ يُسهم في إظهار النمط الظاهري النهائي جينتان هما: *OCA2* و*HERC2*. A) شكل ترسيمي يوضح آلية التآثر بين الجينتين حيث تم تمثيل الأليل السائد للجين *HERC2* بقاطع كهربائي على وضع التشغيل يمد الأليل السائد للجين *OCA2* بالطليعة اللازمة لعمله لإعطاء اللون البني للعيون، في حين أنَّ الأليل المتنحي للجين *HERC2* الممثل بقاطع كهربائي على وضع الإطفاء لا يمد الأليل السائد للجين *OCA2* بالطليعة اللازمة لعمله، وبالتالي لا يكون لون العيون بنياً وإنما أزرق. في الحالة الأخيرة الأليل السائد للجين *HERC2* الممثل بقاطع كهربائي على وضع التشغيل يمد الأليل المتنحي للجين *OCA2* بالطليعة اللازمة ولكن لا يكون قادراً على العمل، وبالتالي يظهر اللون البني للعيون. B) شكل ترسيمي يوضح الآلية في الشكل A ولكن على مستوى الأليلات.

1.2.3 نمط أو طراز البصمة Fingerprint pattern:

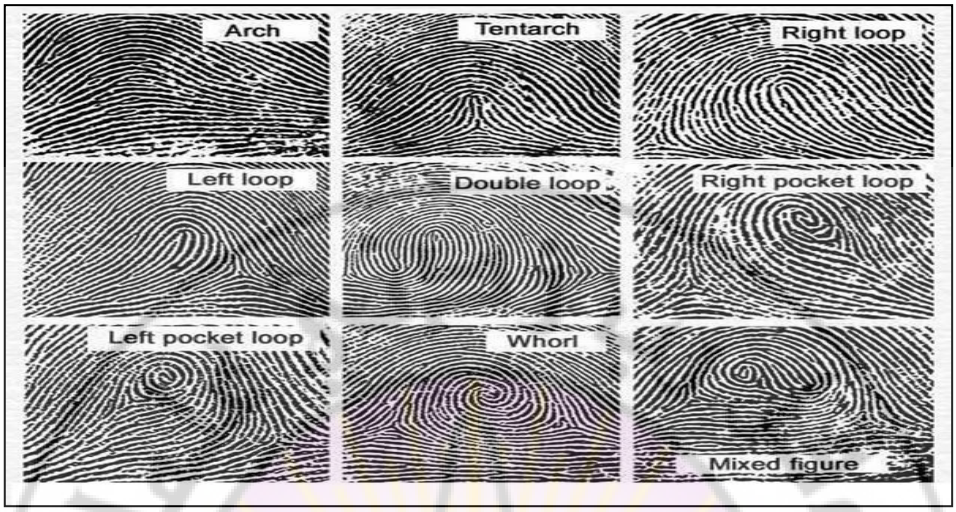
تتحكم جينات معينة مع مشاركة عوامل لا جينية أخرى في طراز البصمة الذي هو انثناءات الجلد على أطراف الأصابع في أنماط بارزة تسمى الحروف الجلدية Dermal ridges. ترتصف هذه الحروف لتشكيل عُرى أو دورات أو أقواس تميز الأنماط الرئيسية للبصمات، شكل 2.3. تتحكم الجينات بشكل كبير في عدد الحروف في البصمة وقد تشاركها العوامل اللاجينية في ذلك، إذ إنَّ البصمة تتغير في أثناء الحمل بين الأسبوع 6 و13 بسبب ملامسة أصابع الجنين للكيس السلوي. وهذا ما يُفسر عدم تطابق البصمة بين التوأمين الحقيقيين (من بيضة واحدة) رغم تطابق جيناتهما تطابقاً كاملاً.

2.2.3 الطول Height:

يوجد حوالي 50 جيناً تتحكم بصفة الطول. ويتجلى دور العوامل اللاجينية في وراثة الطول بشكل واضح، ففقر التغذية وخصوصاً في مراحل بناء الطفولة الباكرة يؤدي إلى نقص في القامة رغم امتلاك هؤلاء الأفراد الجينات المؤهبة للطول.

3.2.3 الوزن Weight:

تتحكم فيه جينات عدة تؤثر في الشهية، وعوامل لاجينية (بيئية) تتعلق بكمية الطعام ونوعيته، إضافة إلى النشاط الفيزيائي للفرد والحالة النفسية. ويُظهر الجدول 1.3 البروتينات المصنعة في الجسم والتي تؤثر في الشهية.



الشكل 2.3: الطُرز أو الأنماط الرئيسية لبصمات الأصابع. تُسهم فيها جينات خاصة بالإضافة إلى عوامل أخرى لا جينية كملامسة أصابع الجنين في الرحم للكيس السلوي. تكون الحروف الجلدية على شكل أقواس أو عُرى أو دوامات كما يظهر في الأنماط المعروضة.

الجدول 1.3 البروتينات التي يصنعها الجسم وتؤثر في الشهية

البروتين	تأثيره في الشهية
Leptin	يُنقص الشهية
Leptin transporter	يُنقص الشهية
Leptin receptor	يُنقص الشهية
Neuropeptide Y	يزيد الشهية
Melanocortin −4 receptor	يُنقص الشهية

Ghrelin	يزيد الشهية
PYY	يُنقص الشهية
Stearoyl-CoA desaturase	يزيد الشهية

3.3. الطرائق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل

لإثبات خضوع صفات إلى الوراثة متعددة العوامل يجب اتباع استراتيجيات مثل:

1. الاختطار التجريبي Empiric risk:

وهو إحصاء يعتمد على ملاحظات علماء الوراثة لتوقع نسبة حدوث صفة متعددة العوامل لدى شخص ما، ويتضمن: معدل الحدوث Incidence rate: عدد الحالات الجديدة من الاضطرابات المشخصة المسجلة في كل عام في مجتمع سكاني ذي حجم معلوم.

معدل الانتشار Prevalence rate: عدد الأفراد ضمن مجتمع سكاني الذين يملكون اضطراباً ما خلال فترة محددة من الزمن.

يزداد الاختطار التجريبي كلما ازدادت القرابة بين الأفراد ضمن العائلة الواحدة.

2. قابلية الانتقال بالوراثة Heritability:

تعني تقدير نسبة تنوع النمط الظاهري لخلة ما بسبب اختلافات جينية وذلك في مجتمع سكاني ما ضمن فترة زمنية محددة.

الفرق بين الاختطار التجريبي وقابلية الانتقال بالوراثة:

- تركز قابلية الانتقال بالوراثة على الاختلافات الجينية كسبب للتنوع في حين أنَّ الاختطار قد ينجم عن تأثيرات بيئية.

- يُعزى التنوع الجيني (الاختلافات الجينية) في الصفة متعددة العوامل إلى تراكم تأثير ألائل متنحية لجينات مختلفة، وقد تؤثر ثلة من الألائل السائدة في النمط الظاهري لبعض الخلات ولكن بسبب ندرة هذه الألائل السائدة فإنها لا تسهم بشكل كبير في قابلية الانتقال بالوراثة.
- تتأثر قابلية الانتقال بالوراثة بالتقنع (الروكبة) Epistasis وهي التفاعل مابين ألائل لجينات مختلفة.
- تُعد دراسة قابلية الانتقال بالوراثة صعبة لدى الإنسان بسبب صعوبة تثبيت تأثير العوامل البيئية وتحييدها (وهذا أسهل لدى النباتات والحيوانات). ولتفادي هذه المشكلة لدى الإنسان جاءت دراسة التبني والتوائم.

3. التبني Adoption:

يتشارك المتبنى العوامل البيئية دون الجينية مع العائلة المتبنية، في حين يتشارك الشخص المتبنى العوامل الجينية دون البيئية مع الوالدين البيولوجيين. يفترض علماء الوراثة أنَّ التشابه إذا وجد بين الشخص المتبنى والعائلة المتبنية مرده إلى العوامل البيئية، وأنَّ التشابه إذا وجد بين الشخص المتبنى والوالدين البيولوجيين مرده إلى العوامل الجينية.

4. التوائم Twins:

نميز بين نوعين من التوائم، توائم متماثلة أو متطابقة Identical twins: تنشأ من انقسام بيضة ملقحة إلى مضغتين، وبذلك تسمى التوائم وحيدة الزيغوت Monozygotics أو MZ وتكون متطابقة جينياً. وتوائم أخوان Fraternal twins: تنشأ عن تلقيح بيضتين مختلفتين بنطفتين مختلفتين بالوقت نفسه، أي يكون لدينا

بيضتان ملقحتان لذلك تسمى التوائم ثنائية الزيغوت Dizygotics أو DZ. تشترك بنصف جيناتها (أي من الناحية الجينية متشابهان تشابه الأخوة والأخوات). وجد أن معدل حدوث التوائم DZ يزيد مع زيادة عمر الأم ومع زيادة عدد مرات الحمل وقصة حدوث توءمة في العائلة، كما أنها تترافق مع النساء الطويلات ذوات البنى الضخمة. درس علماء الوراثة معدلات التوافق Concordance rate والتوائم. ومعدل التوافق مصطلح لوصف معدل احتمال إصابة شخصين لهما جينات مشتركة بالمرض العضوي نفسه.

فقد لوحظ أنه إذا كانت الخلة مسؤولاً عنها جين واحدة فإن نسبة ظهورها عند التوائم المتماثلة MZ تبلغ 100% إذا كانت سائدة، وينخفض معدل ظهورها إلى 50% بين التوائم الأخوة DZ، وهذا يحاكي الوراثة المندلية.

أما في حال كانت الخلة محكومة بجينات عدة فإن معدل التوافق بين التوائم المتماثلة MZ يكون أعلى بشكل واضح من المُشاهد بين التوائم الأخوة DZ.

أظهرت دراسة أجريت على توائم متماثلة MZ تم الفصل بينهم منذ الولادة (لأسباب مختلفة) أن معدلات التوافق كانت عالية بالرغم من الظروف المختلفة التي عاشها كل من التوأمين، وهذا ما يؤكد الأثر الجيني الكبير مقارنة بالبيئي.

5. دراسات الارتباط الواسع للمجين

Genome-Wide Association Studies (GWAS)

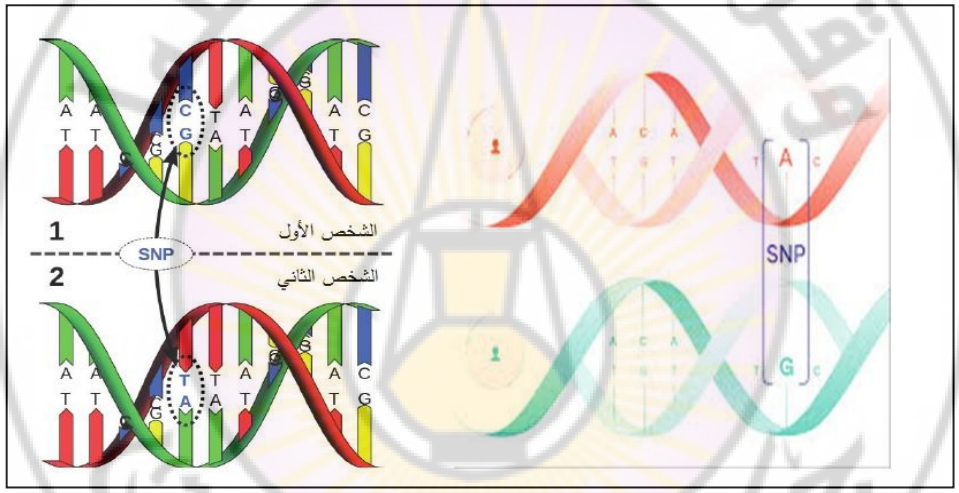
تُعَدُّ طريقة جديدة لتحليل الخلات وتعتمد على مقارنة الواسمات الجينية Genetic markers في كامل المجين، وذلك بين مجموعتين كبيرتين من الأفراد، الأولى لديها خلة محددة أو مرض ما والثانية خالية من تلك الخلة أو المرض.

أهم الواسمات الجينية:

1. التعدد الشكلي وحيد النيوكليوتيد:

Single Nucleotide polymorphism (SNP)

تغير في شفع واحد من الأسس ضمن تسلسل ما، وهذا التغير موجود لدى 1% على الأقل من السكان، الشكل 3.3.



الشكل 3.3: يوضح مفهوم التعدد الشكلي أحادي النيوكليوتيد SNP.

تتم طريقة دراسة الارتباط الواسع للمجين (GWAS) باستخدام التعدد الشكلي أحادي النيوكليوتيد (SNP) كما يلي:

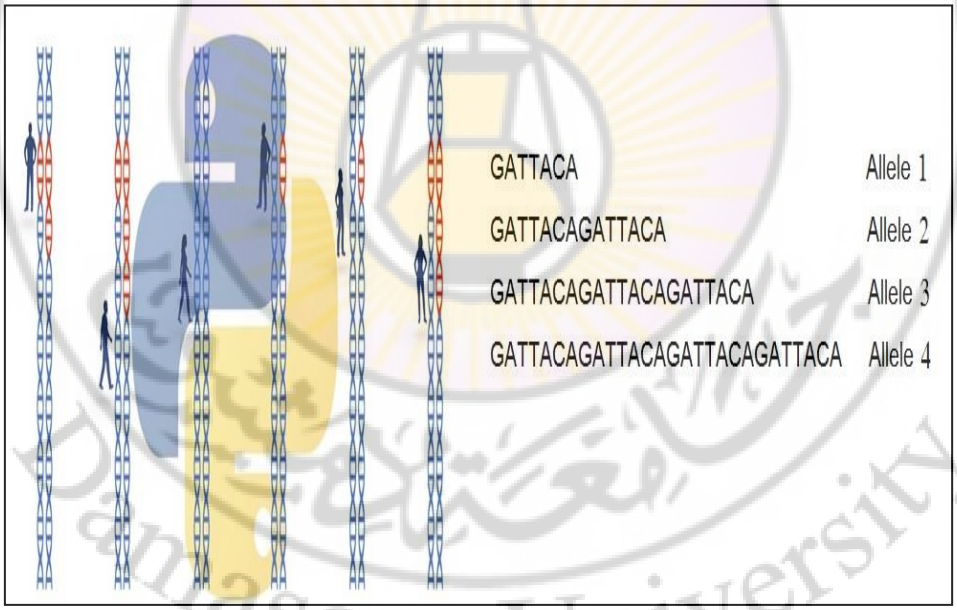
a) يجري سلسلة Sequencing لكامل المجين لكل من مجموعة أولى أسوياء ومجموعة ثانية أفراد لديهم الصفة أو المرض لاكتشاف SNPs.

b) تقارن بعدها الـ SNPs المكتشفة بين المجموعتين، وتحدد تلك المشتركة مابين أفراد المجموعة الثانية (المدروسة).

c) فقد يكون أحد هذه SNPs أو بضعة منها على علاقة بالصفة أو المرض المدروس، أو أنها قريبة من الجين أو الجينات المسؤولة أو عن الاعتلال والتي يطلق عليها اسم الجينات المُرَشَّحَة (Candidate genes).

2. اختلافات عدد النسخ CNVs (Copy Number variations):

وهو تسلسل من الـ DNA يتكرر عدد متباين من المرات بين الأفراد المختلفين، وقد يكون هذا التسلسل قصيراً أو طويلاً وقد يكون جيناً كاملة، شكل 4.3.



الشكل 4.3: اختلافات عدد النسخ CNVs (Copy Number variations). يمكن لتسلسل معين في الـ DNA أن يتكرر عدد متباين من المرات مما يعطي آلائل مختلفة (الجزء على اليمين) موزعة ومنتشرة بين أفراد المجتمع (الجزء على اليسار).

3. التعبير الجيني التفاضلي (Differential Gene Expression):

وذلك لمعرفة فيما إذا كانت زيادة أو نقص التعبير عن جينات معينة لدى الأفراد هو المسؤول عن ظهور الخلة أو الإصابة بالمرض (وهو يساعد أيضاً على تأكيد CNVs).

يرتبط ضبط التعبير الجيني مع التغييرات مافوق الوراثية Epigenetic changes التي تؤثر في التعبير الجيني دون المساس بتسلسل الـ DNA (مثل المثيلة – الأستلة.....).

4.3. وراثة جينوم المتقدرات هو أحد أمثلة الوراثة اللامندلية

يعود تسمية المتقدرات Mitochondria ومُفرَدها متقدرة Mitochondrion إلى الكلمتين الإغريقيتين (Mito) وتعني خيطاً، (Chondrion) وتعني حبيبة. توجد مئات المتقدرات في هيولى كل خلية، وتملك كل متقدرة من 2–10 صبغيات حلقية. تورّث المتقدرات وصبغياتها جميعاً من الأم حصراً، وبذلك فإن اضطرابات المتقدرات بسبب طفرات في صبغياتها تبدي طرازاً خاصاً للتوريث إذ يتم الانتقال للأولاد عن طريق الأم المصابة، ولا يوجد أي خطورة على نسل الرجل المصاب. تحتوي الخلية البيضية على 100000 متقدرة تقريباً، وعند نضج الخلية البيضية ينخفض العدد ليتراوح بين 10– 100 متقدرة بآلية سميت الاختناق الجيني للمتقدرات Mitochondrial genetic bottleneck إذ تخفض هذه الآلية عدد المتقدرات في الخلية البيضية في أثناء عملية نضجها، وتسهم هذه العملية بإزالة كثير من المتقدرات الحاوية على تشوهات بنيوية في المجين المتقدري. يتضاعف عدد المتقدرات خلال الأيام الأولى لانقسام الخلايا المضغية في كل خلية ليصل عددها إلى 10000 أو

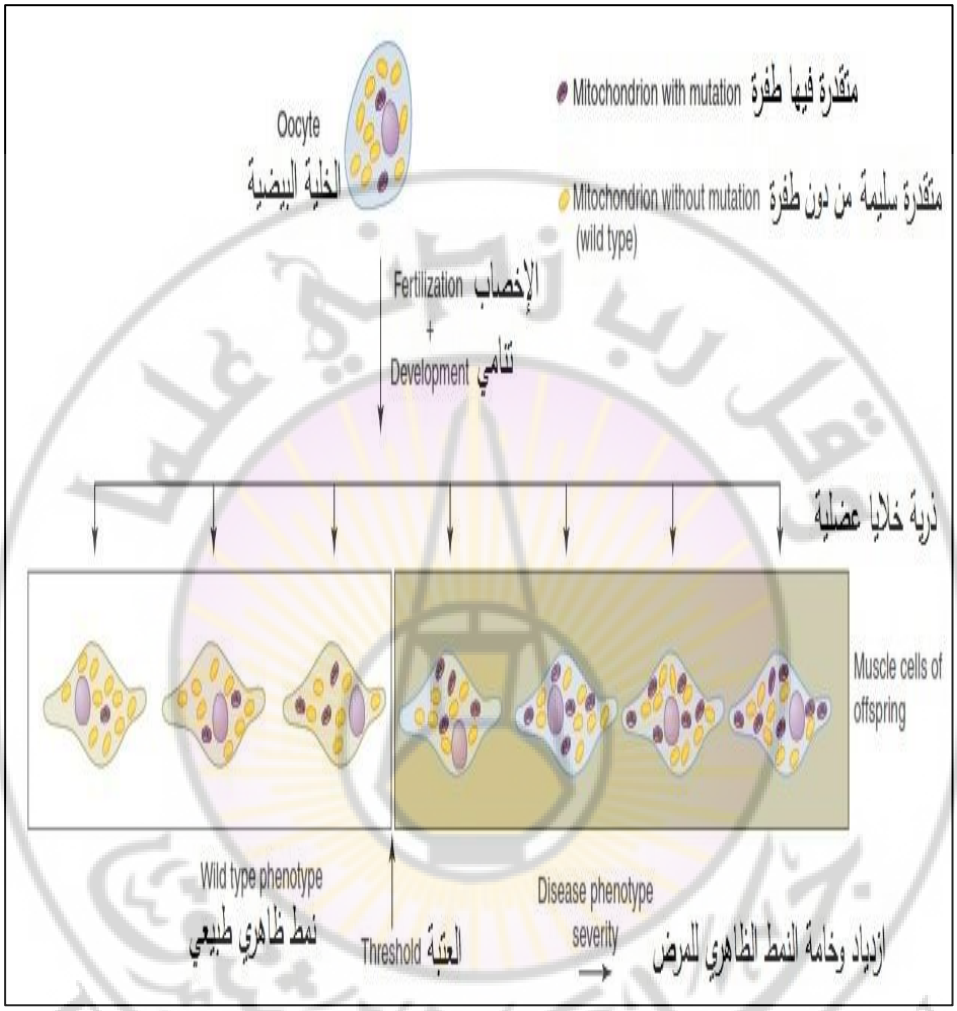
أكثر في كل خلية. تتوزع المتقدرات عشوائياً خلال التخلق وتشكيل الأنسجة الجنينية في الرحم. إذا حدثت طفرة في مجين إحدى المتقدرات، فإن الصدفة هي التي سَتُحدد جهة توزع هذه المتقدرات في الخلايا البنات الناتجة وفي الأنسجة. وهكذا قد ترث بعض الخلايا عدداً قليلاً أو كثيراً من المتقدرات الحاملة للطفرة أو من المتقدرات الحاملة للمجين المتقدري الطبيعي. وإذا كانت الغلبة للمتقدرات الطافرة على الطبيعية في بعض الأنسجة التي تحتاج في عملها إلى مستويات عالية من الطاقة وتتطلب فيها عدداً كبيراً من المتقدرات مثل أنسجة العضلات والدماغ والكبد والقلب، فإن تأثير الطفرة المتعلقة بإنتاج الطاقة سيكون جلياً وواضحاً على وظائف تلك الأنسجة، الشكل 5.3.

يُدعى معدل الـ DNA المتقدري الطافر إلى معدل الـ DNA المتقدري الطبيعي بحمل الطفرة المتقدري Mitochondrial mutation load.

يشير مصطلح الهيولى المثلية Homoplasmy إلى الخلايا التي تحتوي المتقدرات فيها على المجين نفسه، سواء كلها متقدرات سليمة أو متقدرات حاوية على مجين فيه الطفرة نفسها، في حين يشير مصطلح الهيولى المتغايرة Heteroplasmy إلى الخلايا التي تحتوي على نوعين من المتقدرات بحسب المجين التي تحتويها، أي متقدرات حاوية على مجين طبيعي ومتقدرات حاوية على مجين طافر.

تم التعرف حتى الآن إلى حوالي 59 طفرة في المجين المتقدري مرتبطة باعتلالات نادرة، إذ تبلغ تكراريتها 1/ 10000 من المواليد الأحياء. ترتبط وخامة (شدة) المرض الناتج عن طفرات في مجين المتقدرات بعوامل عدة هي:

- نوع الجين الطافر، ومكان الطفرة.



الشكل 5.3: وراثة المتقدرات. تنتقل المتقدرات وجيناتها من الأم إلى الأبناء فقط، أي إنَّ نمط وراثة المتقدرات هو أمومي. تحوي الخلايا كثيراً من المتقدرات، فإذا كانت البويضة غير متجانسة بالنسبة لنمط المتقدرات التي تحويها (أي متغايرة الهيولى) ، فستنتقل أعداد مختلفة من المتقدرات طافرة المجين إلى خلايا الأنسجة المشتقة من البيضة وبنسب متفاوتة، وهذا ينعكس على النمط الظاهري بحسب نسبة المتقدرات التي تحمل الطفرة في كل نسيج.

- كيفية توزع المتقدرات الطافرة بين الأنسجة خلال مراحل الانقسام المبكرة للتطور الجنيني.
- حِمْل الطفرة المتقدري في نسيج ما واللازم لظهور الأعراض السريرية.

بما أن الخلايا يمكن أن تضم نسباً متفاوتة من الـ DNA المتقدري السليم والطافر بعد الانقسامات الخلوية المتلاحقة خلال المرحلة الجنينية لذا سيتنوع النمط الظاهري ضمن أفراد العائلة الواحدة.

أهم اعتلالات المتقدرات مايلي:

1. اعتلال ليبر الذي يصيب العصب البصري (Leber optic neuropathy) يرمز له بـ LHON.
2. الاعتلال العصبي المترافق مع الرنح والتهاب الشبكية الصباغي (Neuropathy, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa) NARP.
3. الاعتلال الدماغي العضلي المتقدري المترافق مع الحُماض اللاكتيكي ونوبات سكتة دماغية (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke like Episodes) MELAS.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع

تضاعف الـ DNA

DNA replication

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

4. تضاعف الـ DNA: DNA replication

تُعدُّ عملية تضاعف (تنسخ أو نسخ) الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA) مهمة لتأمين انتقال المعلومات الوراثية من جيل إلى آخر. وقد توضحت هذه العملية بعد اكتشاف واتسون وكريك لبينة الحلزون المضاعف Double helix لجزيء الـ DNA عام 1953. وتُعّرف عملية تضاعف الـ DNA بأنها عملية اصطناع جزيئة DNA جديدة ابتداء من جزيئة DNA موجودة تعمل كمرصاف (Template) لبناء الجزيئة الجديدة. وتُوصف عملية تضاعف الـ DNA بالتضاعف نصف المحافظ (Semiconservative replication) وذلك لأن كل جزيئة DNA جديدة تحوي طاقاً أو سلسلة من جزيئة الـ DNA المرصافة، أي كل جزيئة DNA جديدة هي نصف جزيئة الـ DNA المرصافة الأصلية التي حدثت عليها عملية التضاعف، الشكل 1.4.

1.4. مراحل تضاعف الـ DNA: Steps of DNA replication

يحدث تضاعف الـ DNA في طور التركيب S من الدارة الخلوية في كل من الانقسام الفتيلي (الخيطي) والانقسام المنصف. ويدخل في عملية التضاعف عدد كبير ومتنوع من البروتينات والإنزيمات وذلك بدءاً من فك طاقي الـ DNA وانتهاء بتحري الأخطاء الناجمة عن عملية الانتساخ وإصلاحها. يبدأ التضاعف في مناطق عدة على طول الصبغي تسمى أصول التضاعف origin of replication ويتقدم باتجاهين متعاكسين من كل نقطة، الشكل 2.4. في حقيقيات النوى، تبدأ عملية التضاعف بإبعاد البروتينات المرتبطة بالـ DNA أو تعديلها بحيث تسمح للبروتينات والإنزيمات الداخلة في التضاعف بالقيام بوظيفتها. وتعود البروتينات التي ترتبط مع

الـ DNA (الهيستونات وغيرها) للارتباط من جديد بالـ DNA حالما تنتهي عملية التضاعف وتشكل جزيء DNA جديد.

الشكل 1.4: عملية تضاعف الـ DNA نصف محافظة Semiconservative replication. وفقاً لهذا النموذج يتم انفصال سلسلتي جزيء الـ DNA المتتامتين الأصليتين، وتخدم كل سلسلة كقالب لبناء سلسلة DNA جديدة (تظهر باللون الأخضر في الشكل). وهذا يعني أن كل جزيء DNA جديد (تم تصنيعه حديثاً) يتألف من سلسلة DNA قديمة أبوية وسلسلة جديدة تم اصطناعها. هذا النموذج من التضاعف يتفق مع بنية الحلزون المضاعف ومبدأ التتامية بين الأسس الآزوتية.

ومن الجدير بالذكر أن عملية اصطناع جزيئات الهيستونات تتم بالتزامن مع تضاعف الـ DNA في الطور S من الدارة الخلوية. وفي مايلي نستعرض أهم الخطوات في تضاعف الـ DNA والتي يلخصها الشكل 3.4.

- تبدأ عملية التضاعف بتحطيم جزئي للروابط الهيدروجينية مابين الأسس الآزوتية المتقابلة في سلسلتي أو طاقي الـ DNA بوساطة إنزيم الهليكاز Helicase وتدعى المنطقة التي تنفصل فيها الأسس الآزوتية المتقابلة عن بعضها بعضاً شوكة التضاعف Replication fork. وهذا يؤدي إلى فك طاقي الـ DNA عن بعضهما بعضاً وترتبط بكل طاق بروتينات خاصة تسمى البروتينات الرابطة للطاق المفرد من الـ DNA Single–strand DNA–binding protein (SSB) لتبقيهما متباعدين. يُسبب فك طاقي الـ DNA عن بعضهما في منطقة أصول التضاعف زيادة في توتر الطاقين والتفافهما، وتشكل عقدة في منطقة قريبة من شوكة التضاعف، لذلك يقوم إنزيم Topoisomerase بقطع طاقي الـ DNA وحل العقدة أو الالتواء المتشكل عن فك الارتباط بين طاقي الـ DNA ثم وصل الطاقين مع بعضهما كما كانا في الأصل.
- يقوم إنزيم الـ Primase باصطناع بادئات (مرئسات–مشارع) من الـ RNA ترتبط مع طاق الـ DNA المفرد في أماكن بدء التضاعف. يبلغ طول البادئة الواحدة 5–10 نوكليوتيد ويبدأ اصطناع الطاق الجديد من الـ DNA من النهاية `3 للبادئة (اصطناع شريط الـ DNA الجديد دائماً من الاتجاه `5 إلى`3). المرئسات عبارة عن عكازات يرتكز عليها الـ DNA بوليميراز لاصطناع شريط الـ DNA الجديد وهي تؤمن نهاية `3 حرة يرتبط إليها النوكليوتيد ثلاثي الفوسفات

الذي سيدخل في تركيب الـ DNA . السلسلة القائدة Leading strand لها مرئسة واحدة في مقدمتها، في حين تمتلك كل قطعة من قطع أوكازاكي في السلسلة المتلكئة Lagging strand مرئسة في بداياتها. تزال المرئسات وتستبدل بنوكليوتيدات DNA بوساطة إنزيم الـ DNA البوليمراز من النمط الأول DNA polymerase I وذلك قرب انتهاء تضاعف الـ DNA .

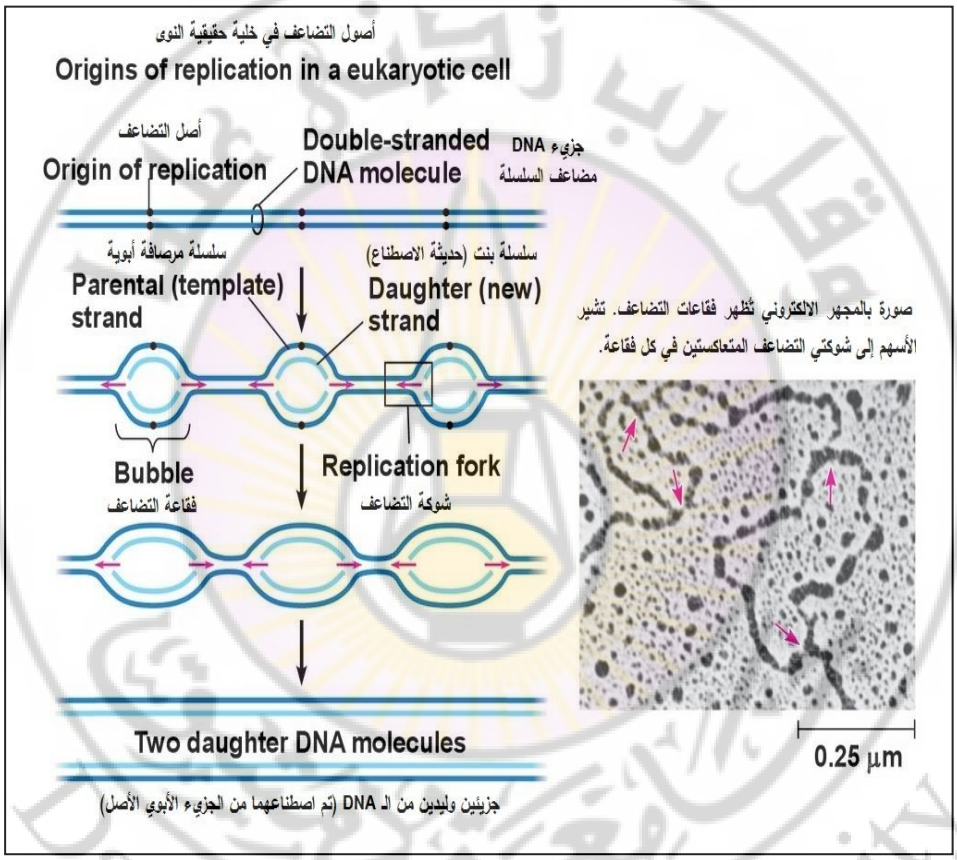
- يرتبط إنزيم الـ DNA بوليميراز من النمط الثالث DNA polymerase III مع بادئات الـ RNA ويقوم بجلب النيوكليوتيدات ورصفها بشكل متمم للطاق المرصاف template وربطها مع بعضها بعضاً. ترتبط زمرة الفوسفات للنوكليوتيد القادم مع زمرة الهيدروكسيل OH–`3 الموجودة في النوكليوتيد السابق في طاق الـ DNA النامي مشكلة رابطة فوسفاتية ثنائية الايستر.
- جهة اصطناع طاق الـ DNA الجديد هي `5 ⟵ `3. بما في ذلك قطع أوكازاكي التي يبلغ طولها 1000–2000 نوكليوتيد عند بدائيات النوى، و100–200 نوكليوتيد عند حقيقيات النوى. حيث يقوم إنزيم الليغاز بربط شدف أوكازاكي مع بعضها بعضاً.

2.4. تدقيق الـ DNA وإصلاحه:

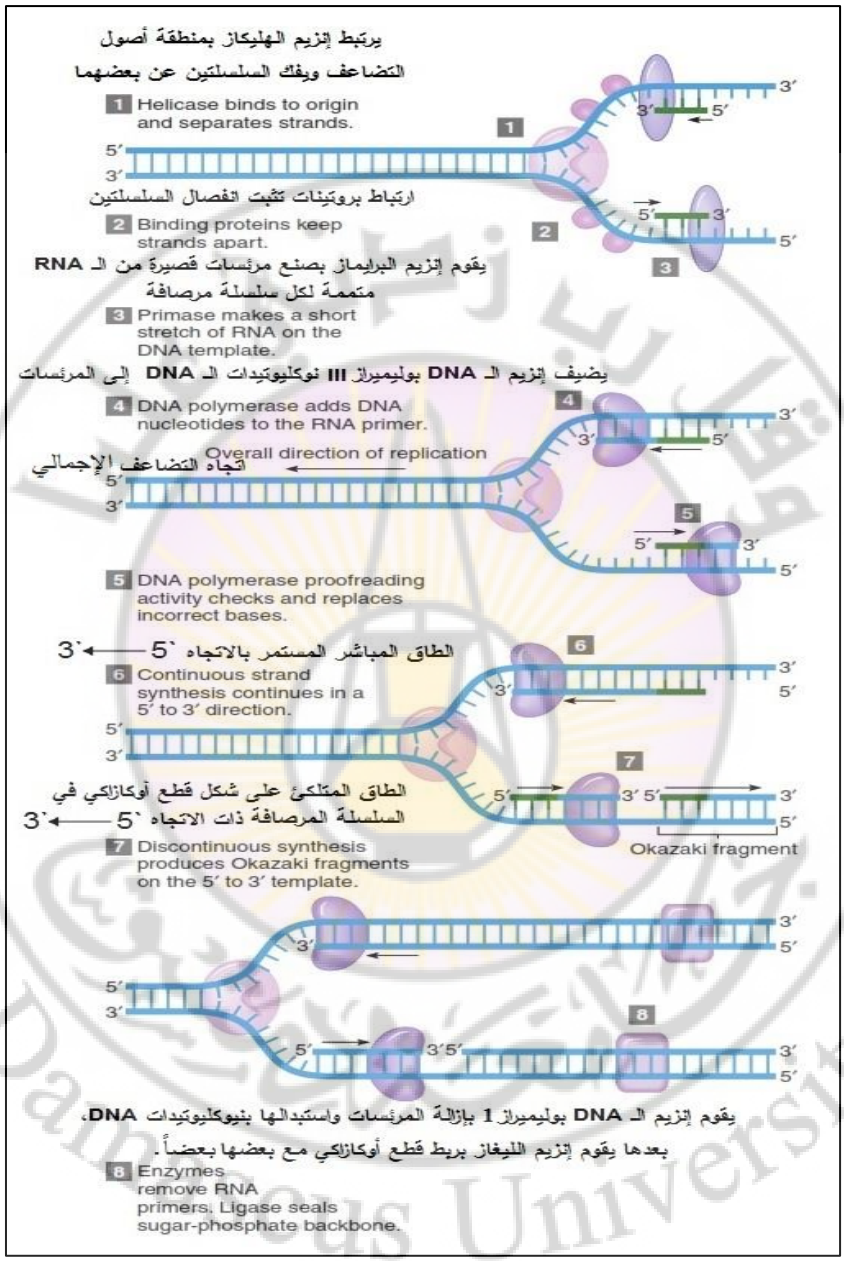
Proofreading and repairing DNA

قد تحصل بعض الأخطاء مع أنها نادرة (1 من 10^5) في أثناء عملية تضاعف الـ DNA، وتسبب غالباً تغيراً في زوج واحد من الأسس أو قد يحدث أحياناً حذف أو تضاعف لشدف من الـ DNA. يقوم إنزيم بوليميراز الـ DNA بإصلاح (Repair) وتنقيح (Proofread) كل نوكليوتيد يتم رصفه مقابل النوكليوتيد الآخر المتمم

الموجود على السلسلة المرصافة. وإذا ما دخل نوكليوتيد بشكل خاطئ يقوم إنزيم بوليميراز الـ DNA بإزالته ووضع النوكليوتيد الصحيح مكانه.



الشكل 2.4: يوضح أن تضاعف الـ DNA يبدأ في مناطق عدة تسمى أصول التضاعف على طول الـ DNA، حيث يتشكل في كل منطقة فقاعة تضاعف (وهي مكان انفصال سلسلتي الـ DNA عن بعضهما بعضاً). يتقدم التضاعف على شكل شوكتين باتجاهين متعاكسين في كل فقاعة.

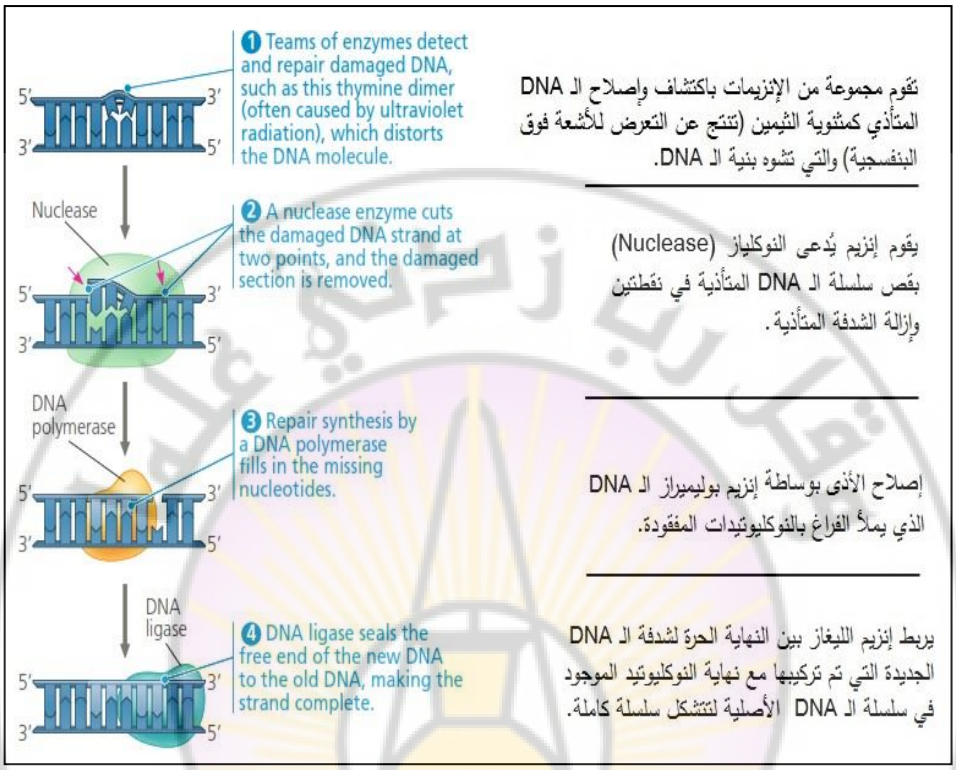


الشكل 3.4: مراحل تضاعف الـ DNA والأنزيمات الرئيسية المساهمة في عملية التضاعف.

يشير مصطلح عدم تطابق النيوكليوتيدات Mismatched nucleotides إلى النيوكليوتيدات التي يقابل بعضها بعضاً بشكل خاطئ في طاقي أو سلسلتي الـ DNA، كأن يتقابل السيتوزين مع الثيمين. يمكن لبعض النيوكليوتيدات المتقابلة بشكل خاطئ (غير المتطابقة) أن تتفادى إصلاحها من قبل إنزيم بوليميراز الـ DNA، ومع ذلك تقوم مجموعة أخرى من البروتينات والإنزيمات بمهمة إصلاح هذا الخلل وتسمى هذه المجموعة بمنظومة إصلاح الـ DNA (DNA repair system).

تقوم هذه المنظومة بإصلاح الخلل الحاصل في أثناء تضاعف الـ DNA وأيضاً إصلاح أذيات الـ DNA (DNA damage) الناتجة عن عوامل كيميائية أو فيزيائية وذلك لمنع تشكل الطفرة Mutation. ويلخص الشكل 4.4 عملية إصلاح أذيات الـ DNA والتي تتم بحسب الخطوات التالية:

- اكتشاف الأذية في جزيء الـ DNA.
- يقوم إنزيم يُدعى النوكلياز (Nuclease) بقص الـ DNA المتأذي في نقطتين وإزالة الشدفة المتأذية .
- يملأ إنزيم بوليميراز الـ DNA مكان النيوكليوتيدات التي تمت إزالتها بالنيوكليوتيدات المناسبة.
- يربط إنزيم الليغاز تكافئياً (أي يشكل رابطة فوسفاتية ثنائية الإيستر) بين النهاية الحرة لشدفة النيوكليوتيدات التي تم تركيبها مع نهاية النوكليوتيد الموجود في سلسلة الـ DNA.



الشكل 4.4: مراحل إصلاح أذيات الـ DNA عبر استئصال النوكليوتيدات غير المتطابقة أو ذات البنية غير الصحيحة مثل مثنوية الثيمين التي تحدث بفعل تعرض الـ DNA للأشعة فوق البنفسجية.

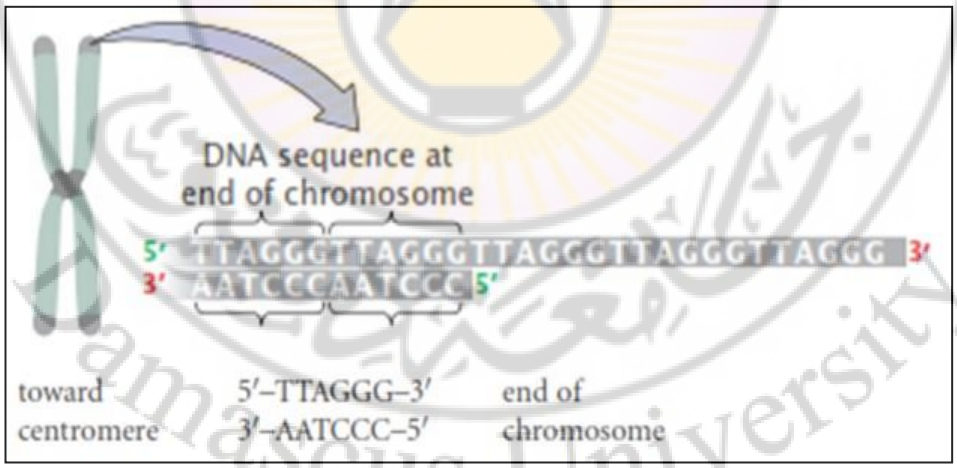
4.4. تضاعف الـ DNA في القُسيمات الطرفية:

Replication at the telomeres

كما ذُكِرَ سابقاً في فصل المادة الوراثية والصبغيات، تتوضع القسيمات الطرفية في أطراف الصبغي وهي عبارة عن نهايات طبيعية للصبغي لها دور كبير في ثباتية

الصبغي والحفاظ على كينونته إذ إنَّ الصبغيات التي ليس لها قسيم طرفي تتكسر وتلتصق مع بعضها.

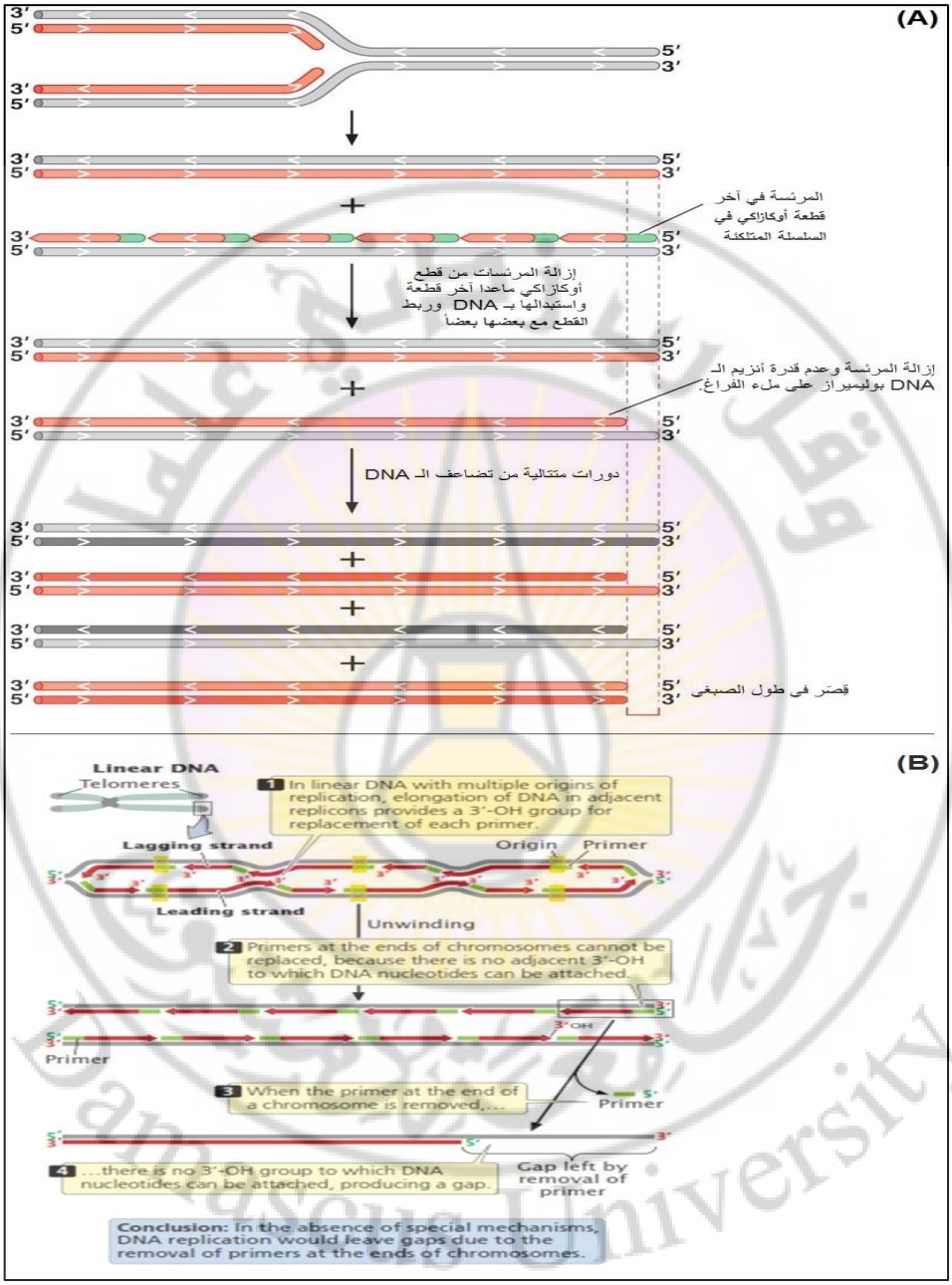
تتكون القسيمات الطرفية من DNA تكراري ترادفي لوحدات معينة يكثر فيه عند الثدييات التسلسل TTAGGG في أحد طاقي أو سلسلتي الـ DNA، وبالتالي سيكون التسلسل على الطاق المقابل متمماً أي AATCCC. يسمى الطاق الأول بالطاق الغني بالغوانين والثاني الطاق الغني بالسيتوزين. تنتأ أو تبرز غالباً النهاية الغنية بالغوانين على النهاية الغنية بالسيتوزين، وتسمى النهاية `3 الناتئة وطولها بحدود 50–500 نكليوتيد في الثدييات. وبما أن بنية الصبغيات البشرية خطية، فإن نهاية الصبغي تمثل نهاية طاقي الـ DNA، أي ينتهي (أو يبدأ) الصبغي بطاق `5 وبطاق `3، الشكل 5.4.



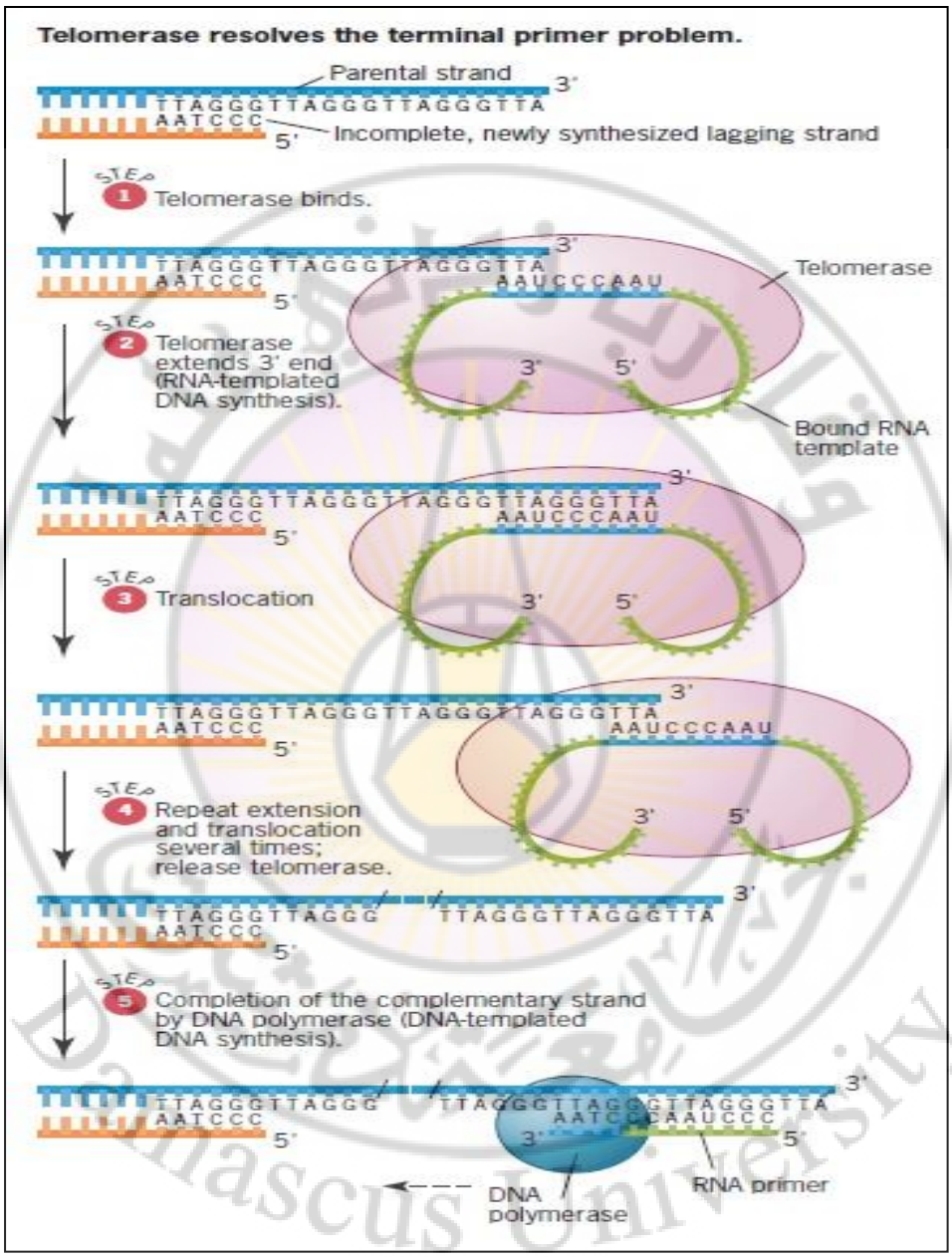
الشكل 5.4: يوضح الشكل بنية القسيمات الطرفية في الصبغيات. تنتأ أو تبرز النهاية الغنية بالغوانين على النهاية الغنية بالسيتوزين، وتسمى النهاية `3 الناتئة وهي في الحقيقة مرصاف الطاق المتلكئ.

عندما يحدث التضاعف فإن الطاق الغني بالسيتوزين والذي يبدأ بـ `3 وينتهي بـ `5 في إحدى طرفي أو نهايتي الصبغي سيكون هو الطاق المرصاف لتصنيع الطاق المباشر. أما بالنسبة للطاق المقابل (الطاق الغني بالغوانين) الذي يبدأ بـ `5 وينتهي بـ `3 فهو الطاق المرصاف لتصنيع الطاق المتلكئ. وكما ذكرنا سابقاً يتم تصنيع الطاق المتلكئ عن طريق قطع أوكازاكي بشكل متقطع، ولكن المشكلة تكمن في أنه عندما يتم إزالة المرئسة أو البادئة المتوضعة عند النهاية `3 فلن يتم ملء الفراغ وستبقى فجوة (Gap)، أي إنَّ الطاق المتلكئ المصنع حديثاً سيكون أقصر من الطاق المرصاف بحسب طول بادئة أو مرئسة RNA. وكلما حدث انقسام خلوي واجهت الصبغيات المعضلة نفسها، الشكل 6.4. وبذلك ستصبح الصبغيات أقصر في الخلايا البنات (Daughter cells) المتولدة عن الانقسام حتى يطال النقص في طول الصبغيات المنطقة القريبة من القسيم الطرفي الحاوية على جينات، ويحدث حذف لهذه الجينات.

اكتشف العالمان Carol Greider و Elizabeth Blackburn إنزيم التيلوميراز Telomerase لدى حقيقيات النوى، وهذا الذي ساعد على فهم حل مشكلة قِصَر الصبغيات (Shortening) وتجاوزها في الخلايا الجذعية وفي الخلايا السرطانية. إذ وُجِدَ أنَّ الطاق الغني بالغوانين (G-rich strand) يمتد بشكل طاق مفرد يُطلق عليه ذيل أحادي الطاق الناتئ (Single-stranded tail). يحوي الذيل أحادي الطاق الناتئ عند الانسان عدة تكرارات من التسلسل `3-TTAGGG-`5 والتي تستخدم في عمل أنزيم التيلوميراز Telomerase، الشكل 7.4.



الشكل 6.4: يوضح معضلة القسيم الطرفي وكيفية قِصَر الصبغيات في كل انقسام تمر فيه الخلية.



الشكل 7.4: يوضح آلية عمل إنزيم التيلوميراز الذي يمنع القسيمات الطرفية عند الإنسان من القِصَر في كل انقسام خلوي.

يحتوي إنزيم التيلوميراز على سلسلة RNA مرصافة فيها تسلسل من جزيء الـ RNA (3`–AAUCCC–5`) متمم للتسلسل التكراري السابق الموجود في الذيل أحادي الطاق الناتئ، تكون وظيفة هذا الجزء المتمم من الـ RNA إرشاد إنزيم التيلوميراز إلى مكان ارتباطه في القسيم الطرفي، كما أنه يُستَخدَم كمرصاف لإطالة الذيل أحادي الطاق الناتئ من الجهة `3 من خلال زيادة عدد تكرارات التسلسل الناتئ 5`–TTAGGG–3` في هذا الطاق.

وتسمى عملية اصطناع الـ DNA باستخدام مرصاف من الـ RNA بالانتساخ العكسي Reverse transcription. بعد عملية إطالة الذيل أحادي الطاق الناتئ، تقوم إنزيمات الـ Primase والـ DNA polymerase والـ Ligase باصطناع وملء الفجوة في السلسلة المتلكئة وكأنها عملية تضاعف أو نسخ لـ DNA.

لا بد من التذكير أن فاعلية إنزيم التيلوميراز غائبة في الخلايا الجسدية (Somatic cells) وبالتالي فإن هذه الخلايا تفقد القدرة على البقاء بعد عدة انقسامات، في حين تمتلك الخلايا السرطانية الخبيثة (Malignant cells) والخلايا الجذعية (Stem cells) فاعلية عالية لإنزيم التيلوميراز يُمكنها من الانقسام بشكل لا محدود أي تصبح الخلايا خالدة (Immortalized cells).

5.4. الفرق بين تنسخ الـ DNA في حقيقيات النوى (Eukaryotes) وفي بدائيات النوى (Prokaryotes)

- تنسخ الـ DNA أعقد في حقيقيات النوى منه في بدائيات النوى، بسبب احتواء خلايا حقيقيات النوى على كمية DNA أكبر مقارنة مع بدائيات النوى ووجود الهيستونات في DNA حقيقيات النوى.

- سرعة اصطناع الـ DNA بوساطة أنزيمات الـ DNA بوليميراز أبطأ بـ 25 مرة في حقيقيات النوى مقارنة مع بدائيات النوى، ولتفادي هذا التأخير في عملية تنسخ الـ DNA تمتلك حقيقيات النوى كثيراً من مواقع أصول التضاعف (مواضع منشأ التنسخ) قد تصل في مجين الثدييات إلى 25000 موضع.
- تحتوي بدائيات النوى مثل الإشريكية القولونية حوالي 15 جزيئة من إنزيم الـ DNA بوليميراز الثالث، فيما يصل عدد جزيئات الـ DNA بوليميراز في خلايا حقيقيات النوى إلى 10000 جزيئة.
- تستعمل خلايا حقيقيات النوى أنواعاً مختلفة من إنزيم الـ DNA بوليميراز (يصل عددها لدى الإنسان إلى 14 نوعاً)، في حين يكون عدد أنواع الـ DNA بوليميراز أقل في بدائيات النوى.
- طول شدف أوكازاكي أصغر في حقيقيات النوى مقارنة مع مثيلاتها في بدائيات النوى.

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الخامس

الطفرات وإصلاح المادة الوراثية

Mutations and DNA repair

5. الطفرات وإصلاح المادة الوراثية:

Mutations and DNA repair

يستخدم مصطلح الطفرة Mutation ليشير إلى تبدل أو تغير موروث (دائم) في المادة الجينية، وأحياناً يستعمل للدلالة على العملية التي يحدث بها هذا التغير أو التبدل. والطفرة على المستوى الجزيئي هي تغير موروث في تسلسل نوكليوتيدات جزيء الـ DNA. قد تحدث الطفرات بغياب العوامل المُطَفِّرة وفي هذه الحالة تسمى الطفرات التلقائية Spontaneous mutations، إذ إنَّ عملية تضاعف الـ DNA لا يمكن إنجازها بدقة مطلقة على الرغم من وجود كثيرٍ من آليات التدقيق والإصلاح، وبالتالي فإن احتمال حدوث تغير في أحد النيوكليوتيدات وارد. وإذا ما أضفنا العوامل الخارجية مثل العوامل الكيميائية والإشعاعية كالأشعة فوق البنفسجية فإن احتمال التغير في تسلسل النيوكليوتيدات يزداد بشكل ملحوظ. تسمى الطفرات التي تحدث بتأثير عوامل خارجية مُطَفِّرة بالطفرات المُحَرضَة Induced mutations. يدعى العامل الذي يسبب الطفرة بالعامل المُطَفِر Mutagen. يتراوح حجم الطفرة من تغير في نوكليوتيد واحد، وتسمى عندها بالطفرة النُقَطِية Point mutation، إلى أذية كبيرة تصيب الصبغي كالحذف والإضافة وتسمى بالزيغ الصبغي Chromosome abberation.

يمكن أن تحدث الطفرة في أي مكان من المجين البشري، وبما أن الـ DNA البشري في معظمه لا يرمز أي منتج (DNA غير مرمز)، فإن كثيراً من الطفرات قد لا تحمل أي تأثير على النمط الظاهري أو وظائف الخلية. وعلى العكس من ذلك فإن الطفرات التي تصيب إكسوناً ما في جين ما قد تغير من منتج تلك الجين، مما قد

يسبب تبدلاً كبيراً في النمط الظاهري. يعتمد فهم الأساس الحيوي لاعتلال وراثي على معرفة الجين المسؤولة عن ذاك الاعتلال وتحديد النتائج المترتبة على الطفرات في تلك الجين. عندما تحدث الطفرات في خلايا الجسم يطلق عليها اسم الطفرات الجسدية أو الجسمية Somatic muations، وهذا النوع من الطفرات لا ينتقل إلى الذرية ويفنى بموت الشخص الحامل للطفرة، في حين تنتقل الطفرات التي تحدث في الخلايا المولدة للأعراس Germ–line cells من جيل لآخر وتسمى بطفرات الخط المنشئ Germinal muations أو طفرات الخلايا الجنسية.

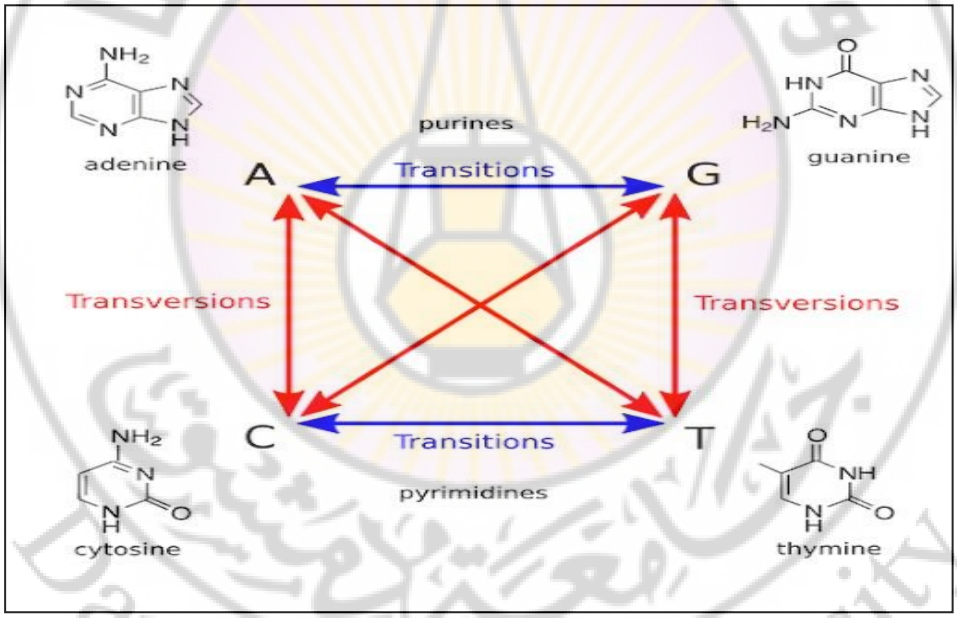
1.5. تصنيف الطفرات في الجينات البنيوية

1.1.5 التصنيف الجزيئي للطفرات

يعتمد التصنيف البسيط لطفرات استبدال النيوكليوتيدات على المجموعة التي ينتمي إليها النوكليوتيد المُستَبْدَل. وتصنف الأسس النوكليوتيدية الداخلة في تركيب الـ DNA (انظر الفصل الأول) إلى أسس بيورينية (Purines) وتضم الأدنين والغوانين، وأسس بيريميدينية (Pyrimidines) وتضم السيتوزين والثيمين. يُطلق على الطفرة التي تستبدل أساس بيريميديني بأساس بوريني أو بالعكس اسم الطفرة التبادلية Tranversion mutation. أما الطفرة التي تستبدل أساس بيريميديني بأساس بيريميديني (أي السيتوزين بثيمين)، أو تستبدل أساس بيوريني بأساس بيوريني (أي الأدنين بغوانين) فتسمى بالطفرة الانتقالية Transition mutation، الشكل 1.5. وتجدر الإشارة إلى أن تكرار الطفرة الانتقالية هو أكثر من الطفرة التبادلية.

يؤدي استبدال نوكليوتيد بآخر ضمن المنطقة المُرمزة في جين ما إلى استبدال الرامز بآخر في الـ RNA المرسال الذي قد يؤدي إلى إدخال حمض أميني مكان آخر في

البروتين. يشير مصطلح الرامز Codon إلى النيوكليوتيدات الثلاثة في الـ RNA المرسال التي تحدد حمضاً أمينياً أو تحدد إيقافاً للترجمة. يقابل النيوكليوتيدات الثلاثة في الـ RNA المرسال ثلاثة نوكليوتيدات على مستوى الـ DNA تعمل كمرصاف من أجل انتساخ الـ RNA المرسال. تعتمد نتائج الاستبدال في رامز ما على: نوع النوكليوتيد المُستبَدَل ونوع الرامز الجديد الناتج ومكانه في تسلسل الـ RNA المرسال وعوامل أخرى.



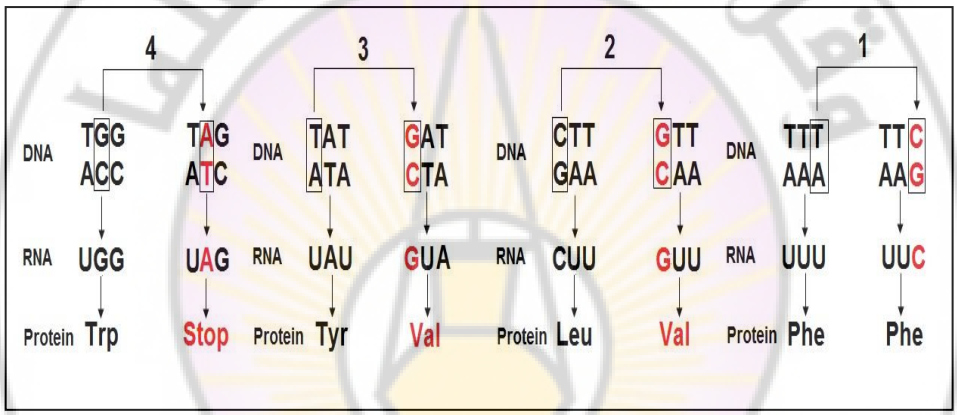
الشكل 1.5: بنية الأسس الآزوتية الداخلة في الـ DNA والطفرات التي تحدث فيما بينها.

تستبدل الطفرة الانتقالية Transition mutation أساساً بأساس من النوع نفسه (بيورين – بيورين، بيريميدين – بيريميدين)، في حين تستبدل الطفرة التبادلية Transversion mutation أساساً بأساس من نوع مغاير (بيورين – بيريميدين، بيريميدين – بيورين).

وبشكل عام يمكن تصنيف الطفرات على المستوى الجزيئي إلى:

- الطفرة الصامتة Silent mutation: وهي استبدال نيوكليوتيد في رامز الـ DNA دون أن يكون هناك استبدال أو تغير للحمض الأميني على مستوى البروتين، شكل 2.5. وهذا يُفسر أنَّ حمضاً أمينياً معيناً يمكن أن يُرَمَزَ بأكثر من رامز (كودون) في بعض الأحيان.
- الطفرة المحايدة Neutral muation: وهي استبدال نيوكليوتيد بآخر على مستوى الـ DNA وبالتالي على مستوى الـ RNA المرسال يتبعه استبدال حمض أميني بآخر على مستوى البروتين. لكن هذا الاستبدال لا يؤدي إلى فقد ملحوظ في وظيفة البروتين، شكل 2.5. غالباً ما يكون هذا الاستبدال في الجزء غير المهم وظيفياً بالنسبة للبروتين، أو إذا ما كان الحمض الأميني المُستَبدَل يملك خواص فيزيائية وكيميائية مشابهة للحمض الأميني الطبيعي كما هي الحال لدى استبدال الفالين Valine باللوسين Leucine.
- الطفرة المُغَلِّطَة Missense mutation: وهي استبدال نيوكليوتيد بآخر على مستوى الـ DNA وبالتالي على مستوى الـ RNA المرسال يتبعه استبدال حمض أميني بآخر على مستوى البروتين، شكل 2.5. تعتمد خطورة الطفرة المُغَلِّطَة على طبيعة الحمض الأميني المُستَبدَل وفيما إذا كان هذا الحمض الأميني يشغل موقعاً مهماً في بنية البروتين أم لا. يمكن عَدُّ الطفرة المحايدة طفرة مُغَلِّطَة ولكن من دون عواقب ملحوظة.
- الطفرة الهُرائِيَّة Nonsense mutation: وتحدث عندما يتم استبدال نيوكليوتيد بآخر مما يؤدي إلى تحول الرامز المحدد لحمض أميني ما إلى رامز توقف

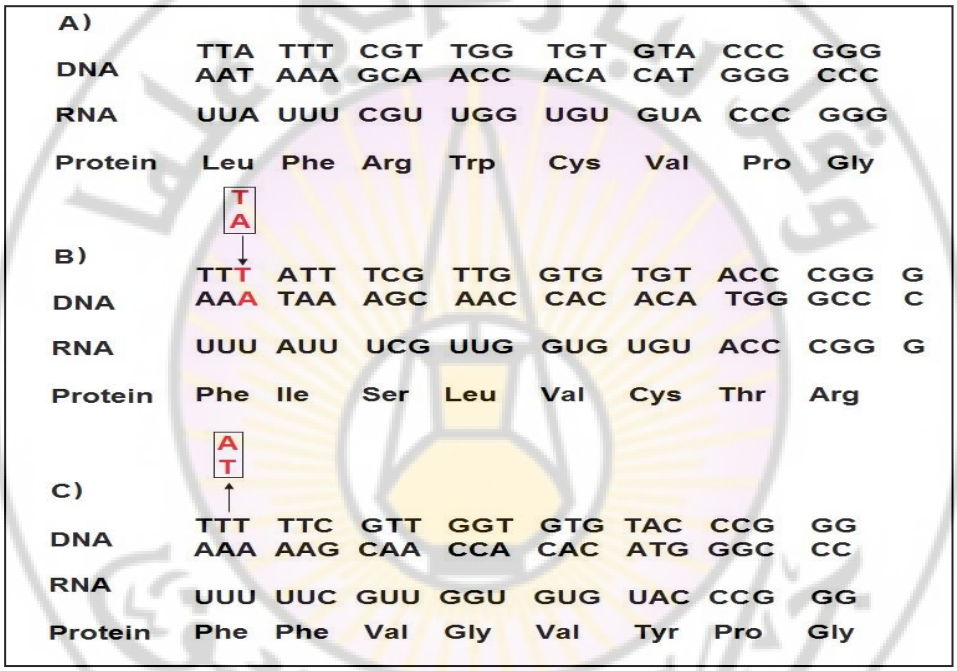
Stop codon (رامز إنهاء الترجمة)، شكل 2.5. يسبب وجود رامز توقف الترجمة في موضعه غير الطبيعي تدرك الـ RNA المرسال بوساطة آلية تسمى NMD (Nonsense–Mediated Decay)، ومن ثم لن يكون هناك منتج لتلك الجين الحاملة لمثل هذه الطفرة. قد تؤدي الطفرة الهُرائِيَّة في حالات قليلة إلى إنتاج بروتين مبتور وذلك إذا كان مكان حدوث الطفرة في الإكسون الأخير.



الشكل 2.5: أنواع الطفرات النقطية. 1: طفرة صامتة، 2: طفرة محايدة، 3: طفرة مُغَلِّطَة، 4: طفرة هُرائِيَّة. يشير اللون الأحمر إلى النيوكليوتيدات الجديدة المُستَبْدَلَة. تم ترميز الأحماض الأمينية بنظام الأحرف الثلاثية.

- طفرة انزياح الإطار Frameshift mutation: تحدث عندما يتم حذف أو إقحام زوج واحد من الأسس (نيوكليوتيد واحد في أحد سلسلتي الـ DNA مع مقابله في السلسلة المتممة) في منطقة مُرَمِزة من تسلسل الـ DNA. وبذلك يتغير تسلسل الرامز (الكودون) التالي لمنطقة الحذف أو الإقحام بسبب تغير تتالي الثلاثيات

النيوكليوتيدية، وينتج لدينا تسلسل جديد من الأحماض الأمينية على مستوى البروتين لا تشبه أبداً البروتين الأصلي، شكل 3.5. ينشأ في هذا النوع من الطفرات عاجلاً أم آجلاً طفرة هُرائِيَّة بعد مكان الحذف أو الإقحام تؤدي إلى إنتاج بروتين مبتور، شكل 4.5.

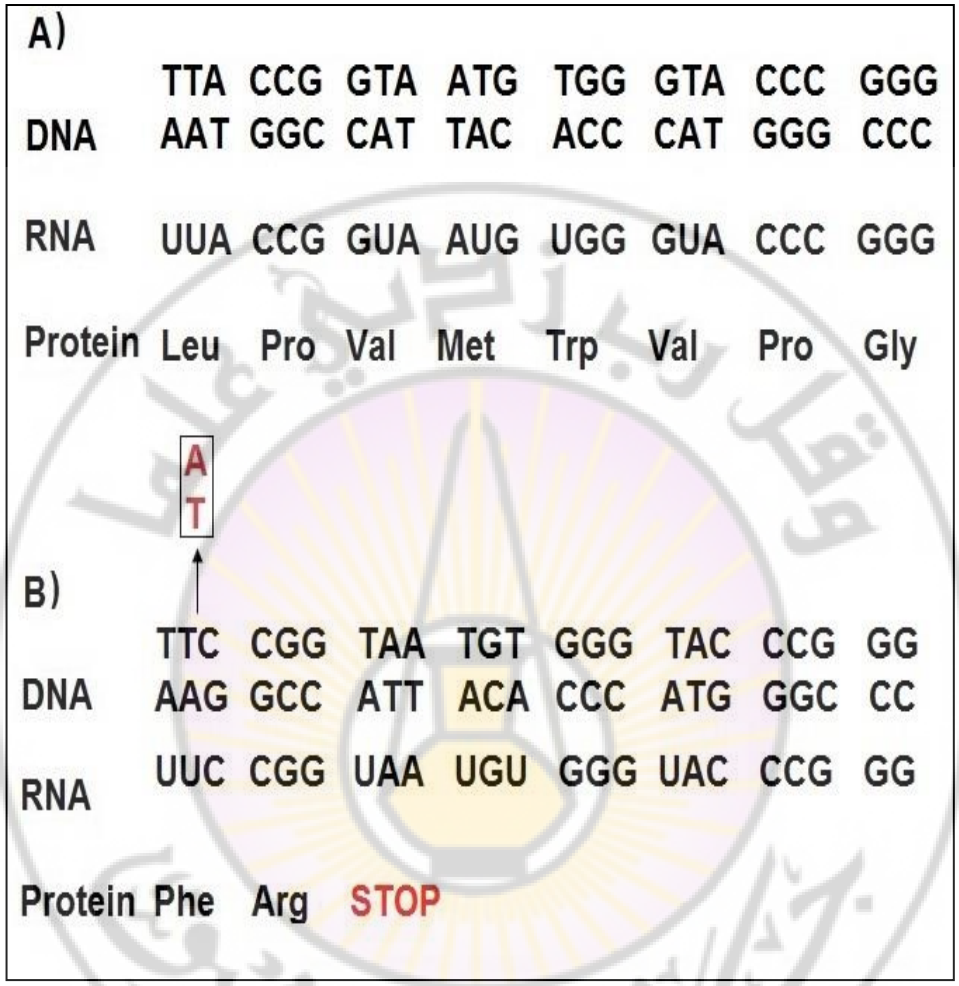


الشكل 3.5: طفرة إنزياح الإطار ونتائجها.

A) الحالة الطبيعية. نلاحظ تسلسل الأحماض الأمينية بحسب الروامز الموافقة.

B) طفرة إنزياح الإطار ناجمة عن إقحام زوج من الأسس. نلاحظ تغير تسلسل الأحماض الأمينية بسبب تغير الروامز في الـ DNA والـ RNA المرسال.

C) طفرة إنزياح الإطار ناجمة عن حذف زوج من الأسس. نلاحظ تغير تسلسل الأحماض الأمينية بسبب تغير الروامز فى الـ DNA والـ RNA المرسال.



الشكل 4.5: إنتاج بروتين مبتور نتيجة حدوث طفرة إنزياح الإطار.

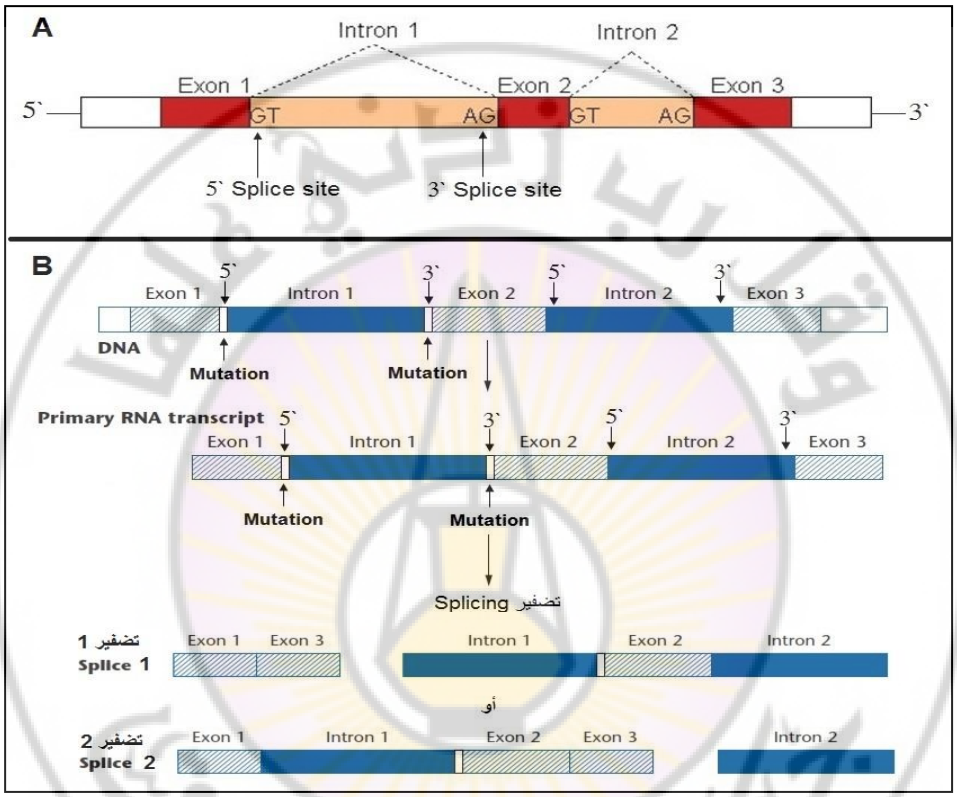
A) الحالة الطبيعية. نلاحظ تسلسل الأحماض الأمينية بشكل موافق للروامز في الـ RNA المرسال.

B) حالة حدوث طفرة إنزياح الإطار ناجمة عن حذف زوج من الأسس، وتشكل رامز توقف بشكل مبكر (UAA). نلاحظ تغيراً في تسلسل الأحماض الأمينية قبل توقف الترجمة عند الرامز (UAA).

تؤدي طفرة إنزياح الإطار إلى آثار مريعة بالنسبة لوظيفة البروتين، إذ إنها تُنتِج بروتيناً مبتوراً ومختلفاً عن البروتين الطبيعي. وفي بعض الأحيان عندما تحدث الطفرة قرب النهاية الكربوكسيلية للبروتين فقد يحتفظ البروتين الجديد الناشئ ببعض الفاعلية الحيوية.

- طفرة الموقع التضفيري Splice site mutation: تعتمد إزالة الإنترونات من تسلسل الـ RNA المرسال البدئي Primary mRNA على وجود نيوكليوتيدات معينة في مواقع محددة تدعى مواقع التضفير Spliec sites. يتألف موقع التضفير `5 من النيوكليوتيدين GT، ويقع في بداية الإنترون بعد الإكسون. يتألف موقع التضفير `3 من النيوكليوتيدين AG ويقع في نهاية الإنترون قبل الإكسون التالي، الشكل 5.5. تعتمد عملية التضفير بشكل كبير على هذه المواقع. وهكذا إذا ما تغير تسلسل تلك النيوكليوتيدات في مواقع التضفير بسبب طفرة فإن آلية التضفير سوف تخطئ وسيحدث تضفير غير طبيعي لـ RNA المنتسخ. فعند حدوث طفرة في الموقع التضفيري `3 فإن آلية التضفير قد تتخطى هذا الموقع إلى الموقع الذي يليه وسيتم حذف كامل الإكسون المحاط بالإنترونين من الـ RNA المنتسخ والنتيجة النهائية هي RNA منقوص الإكسون، الشكل 5.5. يسمى هذا الشكل الشاذ من عملية التضفير بتخطي الإكسون Exon skipping. وبشكل مماثل إذا ما حدثت طفرة في الموقع التضفيري`5 فإن آلية التضفير قد تتجاهل هذا الموقع مما يؤدي إلى إبقاء الإنترون في الـ RNA المنتسخ الناضج، والنتيجة النهائية هي RNA مرسال يحوي إنتروناً كجزء منه، الشكل 5.5. وفي كلتا الحالتين عندما تحدث الطفرات في المواقع `3 ,`5 فإن الـ RNA المرسال

الناضج سيحتوي على تسلسل مختلف عن التسلسل الطبيعي المُرمز للبروتين الحقيقي.



الشكل 5.5: طفرة الموقع التضفيري.

A) رسم تخطيطي لمواقع التضفير الطبيعية في جين ما. نلاحظ موقع التضفير `5 في الإنترون الحاوي على نيوكليوتيدين مصانين GT والموقع التضفيري `3 الحاوي على نيوكليوتيدين مصانين هما AG.

B) عقابيل تأثير الطفرات في المواقع التضفيرية `3 ,`5 على عملية التضفير التي يخضع لها الـ RNA المرسال الأولي. تضفير 1: قد تؤدي الطفرة في موقع التضفير `3 إلى خطأ في التضفير وفقدان الإكسون الثاني، في حين تؤدي الطفرة في موقع التضفير `5 إلى خطأ في التضفير وكسب للإنترون الأول.

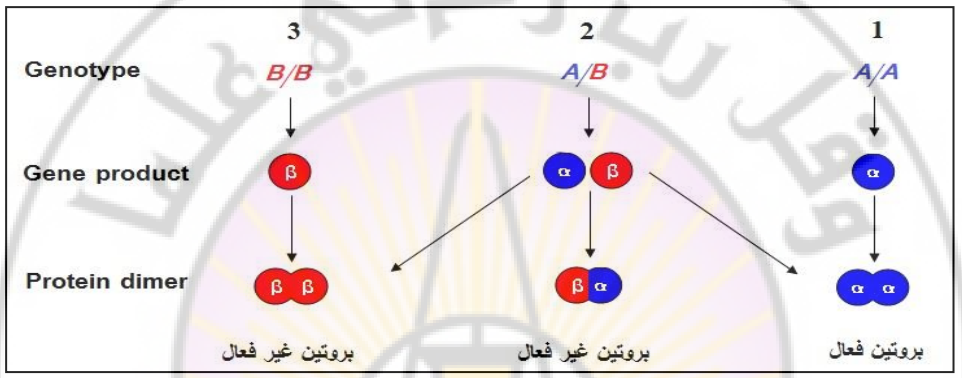
يمكن أن تؤدي الطفرات إلى خلق مواقع تضفيرية إضافية جديدة مما قد يتسبب في إدخال جزء من الإنترون أو حذف جزء من الإكسون في تسلسل الـ RNA المرسال، يتبعه إنزياح في إطار القراءة وفي نهاية المطاف سينتج بروتين شاذ أو مبتور.

2.1.5 تصنيف الطفرات بناء على تأثيرها

تُصنف الطفرات بناء على تأثيرها في الخلية أو على النمط الظاهري للكائن الحي إلى:

- طفرة فقد الوظيفة Loss of function mutation: وهي إصابة الجين بأي نوع من الطفرات المذكورة سابقاً والتي تؤدي إلى تناقص وظيفة منتج تلك الجين أو حتى زوال الوظيفة نهائياً. وفي حال زوال الوظيفة بالكامل تسمى الطفرة بطفرة العدم Null mutation. قد يؤدي النقص في كمية منتج أحد الأليلين في الكائنات الحية مضاعفة الصيغة الصبغية Diploid – على افتراض أن كل أليل ينتج 50% من البروتين الذي تُرمزه تلك الجين – إلى عدم ظهور النمط الظاهري البري Wild–type phenotype وهذا يسمى قصور الفردانية Haploinsufficiency.
- طفرة كسب الوظيفة Gain of function mutation: هي طفرة تؤدي إلى إنتاج بروتين جديد ذي فاعلية أكبر أو مغايرة للبروتين الأصلي. أو طفرة تصيب المنطقة المُنظِّمة للجين مما يؤدي إلى زيادة في التعبير عن تلك الجين ومن ثم إنتاج بروتين بكميات أكبر من المستوى الطبيعي، أو إنتاج بروتين في فترات زمنية غير ملائمة.

- الطفرة السائدة السلبية Dominant-negative mutation: تصيب الطفرة أحد الأليلين ولكن الذي يحدث أن المُنتج البروتيني الطافر لا يعمل بمفرده، فإما أنه يرتبط مع منتج الأليل الثاني الطبيعي ومن ثم يُنقص من فاعليته، أو أنه يدخل في ارتباطات مع بروتينات أخرى ومن ثم يُنقص من فاعليتها، شكل 6.5.



الشكل 6.5: مثال عن التأثير السائد السلبي Dominant-negative effect.

1) **شخص نمطه الجيني طبيعي *A/A* يُنتج وحيدات Subunits طبيعية (α) تشكل لدى اجتماع بعضها مع بعض بروتين فعال مكون من مثنوي (Dimer).**
2) **شخص نمطه الجيني متغاير الألائل *A/B*، إذ يُمثل الأليل *B* الأليل الطافر. يُنتج الأليل *B* وحيدات طافرة (β). تشكل الوحيدات لدى اجتماع بعضها مع بعض إما بروتيناً فعالاً مكوناً من مثنوي (α,α)، وإما بروتيناً غير فعال مكوناً من اجتماع وحيدتين (α) ,(β)، وإما بروتيناً غير فعال مكوناً من اجتماع وحيدتين (β).**
3) **شخص نمطه الجيني متماثل الألائل *B/B* يُنتج وحيدات طافرة (β) لا يتشكل لديه إلا بروتينات غير فعالة.**

نستنتج أن البروتين β مُنتَج الأليل *B* الطافر هو المسؤول عن التأثير السائد السلبي (Dominant-negative effect) لأن نسبة البروتين الفعال نظرياً أقل من 50% وهي غير كافية لإنتاج نمط ظاهري طبيعي.

- الطفرة المُمِيتة Lethal mutation: وهنا تسبب الطفرة توقفاً لعملية حيوية أساسية لحياة الكائن الحي مما يؤدي إلى موته. تُلاحظ مثل هكذا طفرات في المرحلة الجنينية.

3.1.5 مفهوم السيادة والتنحي للطفرات وعلاقته بالأمراض الوراثية

إن التنحي والسيادة هما صفتان للنمط الظاهري وليس للجين مع أنه من الشائع استخدام هاتين الصفتين لوصف الجينات. تملك معظم الطفرات تأثيراً متنحياً، أي إنَّ الأشخاص لديهم أليل سائد فعال وأليل متنحي غير فعال، ومن ثم تُصطَنع كمية مناسبة من منتج الجين الوظيفي ويبقى النمط الظاهري طبيعياً. أما في حال كان الأشخاص متماثلي الألائل (Homozygous) أي لديهم أليلان طافران أو متنحيان، فإن غياب منتج الجين الوظيفي سيؤدي إلى ظهور نمط ظاهري شاذ. مع ذلك يوجد كثير من الأمراض الوراثية التي هي بالأساس ناجمة عن أليل واحد سائد. وهنا يطرح السؤال التالي نفسه: كيف يمكن لأليل واحد أن يسبب تأثيراً مؤذياً في ظل وجود أليل آخر طبيعي؟ يمكن الإجابة عن هذا السؤال من محاور عدة:

- إن الطفرة التي تُغير من كمية منتج جين ما زيادةً أو نقصاناً، وعندما تكون كمية محددة من ذاك المُنتج مطلوبة من أجل الحصول على فاعلية طبيعية في الخلية، تملك تأثيراً سائداً. يمكن للطفرات بأنواعها المختلفة التي ذكرناها سابقاً أنْ تقلل من المنتج الوظيفي للجين. كما قد تُنقص التغيرات الجينية الحاصلة في العناصر المنظمة للتعبير عن الجين من معدل الانتساخ والنتيجة خفض المُنتج الوظيفي للجين. إنَّ حذف الأليل كاملاً (Null allele) في حالة الأشخاص متخالفي الألائل Heterozygous سيؤدي إلى امتلاك هؤلاء الأشخاص نصف كمية

المنتج مقارنة بالأشخاص الذين يمتلكون أليلين طبيعيين. وفي حالات أخرى قد تسبب التغيرات الجينية في العناصر المؤثرة في انتساخ الجين زيادة في الانتساخ وفي كمية المُنتج الوظيفي.

- قد نحصل على التأثير السائد عندما تؤدي الطفرة إلى اصطناع منتج جديد يملك تأثيراً ضاراً.
- تتألف بعض البروتينات الفعالة من اتحاد وحيدات عدة (Multiple subunits). قد تُرَمَّزُ هذه الوحيدات من قبل موقع جيني واحد أو من قبل مواقع جينية عدة. هنا تُعزى الحالة السائدة إلى وجود طفرة في إحدى الوحيدات، مما سيؤثر بشكل مباشر في وظيفة البروتين الداخلة هذه الوحيدات في تكوينه. وبحساب نظري لدى الشخص متخالف الألائل فإنَّ الأليل الطبيعي سيُنتج بروتيناً طبيعياً والأليل الطافر سيُنتج بروتيناً طافراً، ولدى اجتماع بعضهما بعضاً ليكونا البروتين الوظيفي فإن ما نسبته أقل من 50% فقط سيشكل البروتين الوظيفي الفعال، الشكل 6.5.
- قد ينجم التأثير الضار بسبب طفرة في أليل يُنتج بروتيناً شاذاً لا يتدرك بسهولة أو لا ينحل بالماء، ومن ثم سيؤدي تراكمه في الخلية بالضرورة إلى أذيتها.
- تؤدي بعض حوادث الإزفاء (الانتقال) ما بين الصبغيات إلى اندماج جزأين من جينتين مختلفتين بعضهما عن بعض إلى تشكيل بروتين خيمري (Chemiric protein) يملك وظائف مختلفة عن البروتينات الطبيعية لتلك الجينتين كل على حدا.

4.1.5 التسمية الاصطلاحية للطفرات

لقد أتاح توفر التسلسل الكامل لكل من الجينات الطبيعية والطافرة والبروتينات الفرصة لوضع نظام عام وموجز من أجل تسمية الطفرات وتمييزها عن التسلسل الطبيعي على مستوى جزيء الـ DNA والبروتين.

تمت تسمية البروتين وترقيمه ابتداءً من الحمض الأميني الأول في السلسلة الببتيدية وهو المثيونين (Methionine) وانتهاءً بالحمض الأميني الأخير في النهاية الكربوكسيلية من السلسلة نفسها.

و أما ترقيم النيوكليوتيدات في جزيء الـ DNA والـ RNA المنتسخ فهو ليس بالوضوح الذي عليه بالنسبة لجزيء البروتين، ذلك أن النيوكليوتيد الأول (ذا الرقم +1) في بداية الانتساخ ليس هو دائماً النيوكليوتيد الأول المترجم. كما يجب التمييز بين النيوكليوتيدات الموجودة في الإكسونات وتلك الموجودة في الإنترونات.

تحمل عادة النيوكليوتيدات الموجودة في الإكسونات أرقاماً تسلسلية ابتداءً بالرقم +1 للنيوكليوتيد الأول المنتسخ حتى آخر نيوكليوتيد في الإكسون الأول، ثم تُعطى بقية النيوكليوتيدات في الإكسونات الباقية في الجين أرقاماً تسلسلية. أما النيوكليوتيدات في الإنترونات فتعطى في ترقيمها رقمين اثنين، يشير الأول إلى رقم النيوكليوتيد في الإكسون في المنطقة المُرمِّزة والرقم الثاني إلى رقم النيوكليوتيد في الإنترون الذي يليه، فمثلاً يشير الرقم 100+7 إلى النيوكليوتيد السابع في الإنترون الذي يلي النيوكليوتيد رقم 100 في المنطقة المُرمِّزة. وقد تستخدم الإشارة (−) في بعض الأحيان للدلالة على موقع النيوكليوتيد في الإنترون الذي يسبق موقع النيوكليوتيد

في المنطقة المُرمِّزة، فمثلاً يشير الرقم 201−12 إلى النيوكليوتيد 12 في الإنترون الذي يسبق النيوكليوتيد رقم 201 في المنطقة المُرمِّزة.

يُشار إلى الطفرة في المنطقة المُرمِّزة بحروف وأرقام.

- طفرة الاستبدال: يدل الرمز التالي A ⟵ T عند 279 (تكتب أحياناً A279T بالإنكليزية) على أن نيوكليوتيد الأدنين في الجين الطبيعية في الموقع 279 قد تم استبداله بالثيمين في الجين الطافرة. لابد من التنويه إلى أن الترقيم هذا يُعطى فقط للطاق المُرمِّز. كما يمكن أن يستعمل جزء من اسم الجين لدى استخدام الترقيم. فمثلاً يعني الترميز *FGFR3*1138A* أن هذا الأليل من جين المستقبل 3 لعامل نمو خلايا الأرومة الليفية يمتلك الأدنين في الموقع 1138.
- طفرة إنزياح الإطار: أيضاً هنا يكون الترقيم فقط للطاق المُرمِّز من الـ DNA. فمثلاً يُشير الرمز 351delAT إلى أنَّ خبناً (حذف Deletion) حدث في المنطقة المُرمِّزة للجين طال الأدنين في الموقع 351 والنيوكليوتيد التالي له وهو الثيمين. أما الرمز 106insT فيشير إلى أن ثُمالة (بقية) ثيمين قد أُقحمت بعد النيوكليوتيد الحامل للرقم 106. وإذا ماكان الخبن أو الإقحام الحاصل كبيراً عندها تستخدم أرقام للدلالة على مدى التغيير الحاصل، فمثلاً الرمز: 109del27 يعني أنَّ 27 نيوكليوتيداً (أو 27bp) حُذفت بعد النيوكليوتيد ذي الرقم 109.
- الطفرات التي تصيب مواقع التضفير: يُشير الرمز IVS20+5T ⟶ G إلى أنَّ النيوكليوتيد تبدل من غوانين إلى ثيمين عند الموقع 5 من الإنترون 20 للجين المدروسة. وإن الاختصار IVS يكافئ كلمة Intron InterVening =IVS) (Sequence. ويمكن استعمال الرمز التالي للدلالة على الحالة السابقة كما

يلي: 711+5G ⟶ T والذي يعني أن النيوكليوتيد الخامس من الإنترون الذي يتبع النيوكليوتيد 711 في المنطقة المُرمِّزة قد تبدل من غوانين إلى ثيمين. تتطلب تسمية الطفرات على مستوى البروتين ثلاثة عناصر هي: الحمض الأميني الأصلي (باستعمال ترميز الحرف الواحد للأحماض الأمينية)، موقع الحمض الأميني الطافر، الحمض الأميني الجديد المُستَبْدَل (باستعمال ترميز الحرف الواحد للأحماض الأمينية).

- طفرة استبدال الأحماض الأمينية: يدل الرمز D89G على أنَّ الطفرة أدت إلى استبدال حمض الأسبارتيك (Aspartic acid) بالغليسين (Glycine) عند موضع الحمض الأميني 89 في البروتين. كما يمكن استخدام الترميز ثلاثي الأحرف للأحماض الأمينية لتصبح اسم الطفرة في المثال السابق Asp89Gly.
- الطفرة الهُرائية: يُشار إليها بالرمز X. فمثلاً يُشير الرمز R81X أو Arg81X إلى أنَّ الرامِز الذي يُرَمِّز الحمض الأميني أرجينين في الموقع 81 قد أصيب بطفرة حولته إلى رامز توقف. وقد يُستعمل الرمز ter بدلاً من X في بعض الحالات للدلالة على رامز التوقف مثل: G136ter أو Gly136ter.

2.5. آليات إصلاح المادة الوراثية (DNA)

DNA Repair Mechanisms

تحتوي الكائنات الحية على العديد من الإنزيمات التي تمسح الـ DNA الخاص بها وتكشف الضرر أو الأذى وتبدأ عمليات الإصلاح عندما يتم الكشف عن ذلك. تعدد آليات الإصلاح التي تطورت في الكائنات الحية من البكتيريا إلى البشر يوثق بشكل قاطع أهمية الاحتفاظ بالطفرة في مستوى معين محمول.

على سبيل المثال، تمتلك خلايا الإشريكية القولونية خمس آليات معروفة جيداً لإصلاح العيوب في الـ DNA: (1) الإصلاح المعتمد على الضوء أو التنشيط الضوئي Photoreactivation، (2) الإصلاح بالاستئصال Excision repair، (3) إصلاح عدم تطابق النيوكليوتيدات Mismatch repair، (4) إصلاح ما بعد التضاعف Postreplication repair، (5) نظام إصلاح التعرض للأخطاء The error–prone repair system أو استجابة الإصلاح العاجلة (SOS response). علاوة على ذلك، هناك نوعان مختلفان على الأقل من الإصلاح بالاستئصال Excision repair، ويمكن بدء مسارات الإصلاح بالاستئصال بوساطة إنزيمات عدة مختلفة، يعمل كل منها على نوع معين من الأذى في الـDNA. ويبدو أن الثدييات تمتلك كل آليات الإصلاح الموجودة في *E. coli* باستثناء التنشيط الضوئي، وذلك لأن معظم خلايا الثدييات ليس لديها إمكانية الوصول إلى الضوء، وبالتالي فإن التنشيط الضوئي سيكون ذا قيمة قليلة نسبيًا بالنسبة لها. إن أهمية مسارات إصلاح الـ DNA لصحة الإنسان واضحة. فمثلاً الاضطرابات الوراثية مثل جفاف الجلد المُصطبِغ يوثق بوضوح العواقب الخطيرة لعيوب أنظمة إصلاح الـ DNA أو خللها.

1.2.5 آلية إصلاح الـ DNA بالاستئصال Excision repair

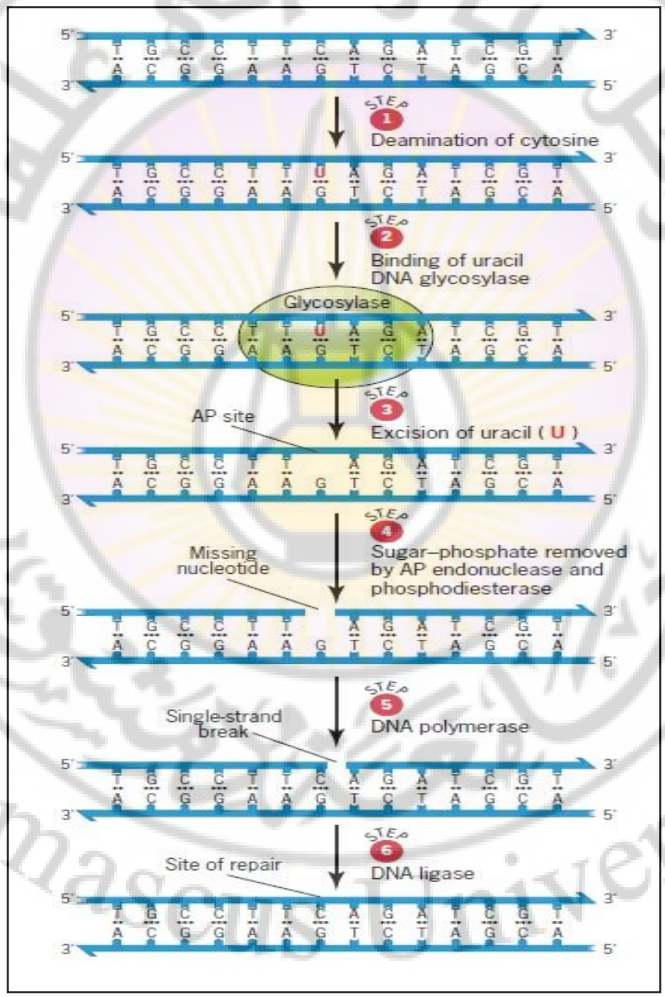
يتضمن الإصلاح باستئصال الـ DNA التالف ثلاث خطوات على الأقل. في الخطوة 1، إنزيم اقتطاع داخلي (Endonuclease) لإصلاح الـ DNA، أو معقد إنزيمي حاوٍ على ذاك الإنزيم يتعرف ويرتبط ويقطع الأساس أو الأسس المتأذية في الـ DNA. في الخطوة 2، يملأ إنزيم بلمرة الـ DNA الفضوة أو الفراغ باستخدام الشريط

المتمم غير التالف من الـ DNA كقالب. في الخطوة 3، يقوم إنزيم DNA ligase بإكمال عملية الإصلاح وغلق الكسر أحادي الطاق الذي خلفه DNA polymerase (أي تشكيل الرابطة الفوسفاتية ثنائية الإيستر بين النيوكليوتيد المضاف والنيوكليوتيد المجاور له). هناك نوعان رئيسيان من إصلاح الـ DNA بالاستئصال:

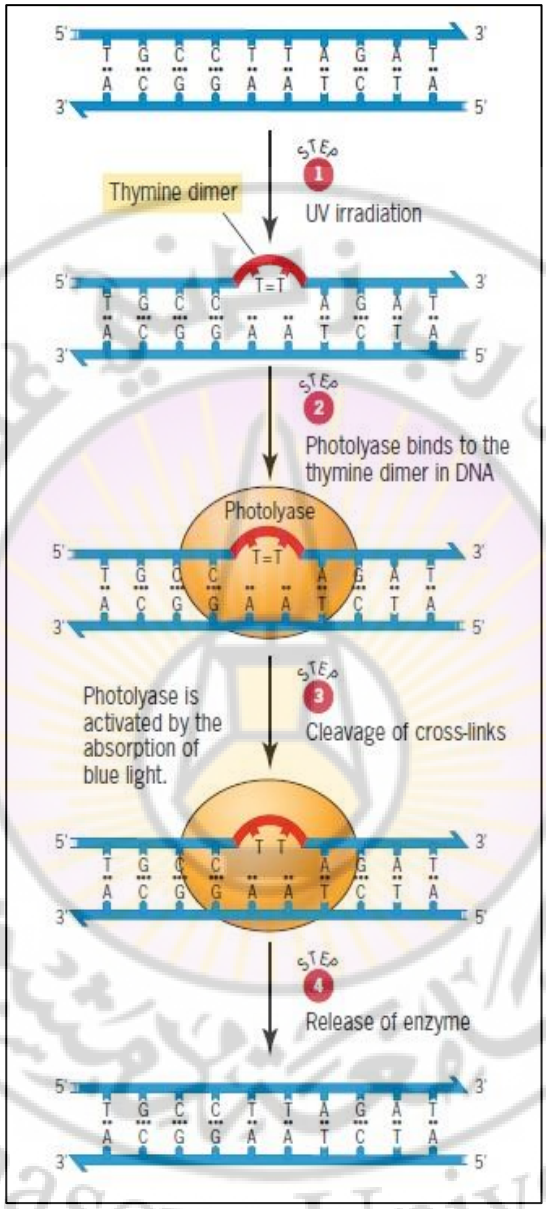
1) أنظمة إصلاح باستئصال الأسس غير الطبيعية أو المعدلة كيميائيًا في الـ DNA. تبدأ عملية الإصلاح من هذا النمط بتعرف واحد من إنزيمات عديدة متخصصة تسمى DNA glycosylases إلى الأسس غير الطبيعية في الـ DNA (الأسس منزوعة الأمين، الأسس المتأكسدة)، حيث يقوم الإنزيم بشطر الرابطة الغلوكوزيدية (Glycosidic bond) بين الأساس وسكر الريبوز منقوص الأكسجين مشكلاً ما يُعرف بالمواقع منزوعة البيورين أو المواقع منزوعة البيريميدين apurinic or apyrimidinic sites (AP sites). بعد هذه الخطوة، تتعرف إنزيمات اقتطاع داخلية خاصة تُسمى AP endonucleases إلى مواقع النيوكليوتيدات منزوعة الأسس (AP sites) وتقوم باستئصالها من خلال تحطيم الرابطة الفوسفاتية ثنائية الإيستر. بعدها يقوم إنزيم بلمرة الـ DNA (DNA polymerase) بملء الفضوة أو الفراغ باستخدام الشريط المتمم غير التالف من الـ DNA كقالب، ومن ثم يتدخل إنزيم الليغاز بإنهاء عملية الإصلاح وغلق الكسر أحادي الطاق الذي خلفه DNA polymerase (أي تشكيل الرابطة الفوسفاتية ثنائية الإيستر بين النيوكليوتيد المضاف والنيوكليوتيد المجاور له)، انظر الشكل 7.5.

2) مسارات إصلاح باستئصال النيوكليوتيدات والتي تقوم بإزالة العيوب والأضرار الكبيرة في الـ DNA مثل مثنوية الثيمين، انظر الشكل 8.5.

كلا نوعي الإصلاح بالاستئصال يعملان في الظلام (لا تحتاج إلى ضوء)، وكلاهما يحدث بآليات متشابهة جدًا في الإشريكية القولونية والبشر.



الشكل 7.5: إصلاح الـ DNA باستئصال الأسس غير الطبيعية أو المعدلة كيميائيًا Base excision repair.



الشكل 8.5: إصلاح مثنوية الثيمين في جزيء الـ **DNA**.

يتحرض إنزيم الفوتوليز Photolyase بالضوء الأزرق ويقوم بعمله في استئصال مثنوية الثيمين المعيبة والتي تؤدي إلى خلل في بنية الـ DNA.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السادس

الانتساخ والترجمة واصطناع البروتينات

Transcription, translation, and protein synthesis

6. الانتساخ والترجمة واصطناع البروتينات:

Transcription, translation, and protein synthesis

تُعد هذه العمليات المتسلسلة أساس عملية التعبير الجيني Gene expression. وسندرس بالتفصيل كل منها على حدا.

1.6. المُسَلَّمَة الأساسية في البيولوجيا

The Central Dogma

تنص المُسَلَّمَة الأساسية في البيولوجيا The Central Dogma على أنَّ المعلومات الجينية تنتقل عادة من الـ DNA إلى الـ DNA عبر توريثه بين الأجيال المتعاقبة (عِبرَ منحىً أفقي)، ويمكن للمعلومات الجينية أن تنتقل من الـ RNA إلى الـ RNA وذلك خلال تضاعف الفيروسات التي تكون مادتها الوراثية أساساً هي الـ RNA (RNA viruses). كما تنتقل المعلومات الجينية (عِبرَ منحىً شاقولي) من الـ DNA إلى البروتين الذي يتجلى بالنمط الظاهري في الكائن الحي، وتسمى عملية انتقال المعلومات الجينية (عِبرَ منحىً شاقولي) من الـ DNA إلى البروتين بعملية التعبير الجيني Gene expression، انظر الشكل 1.6.

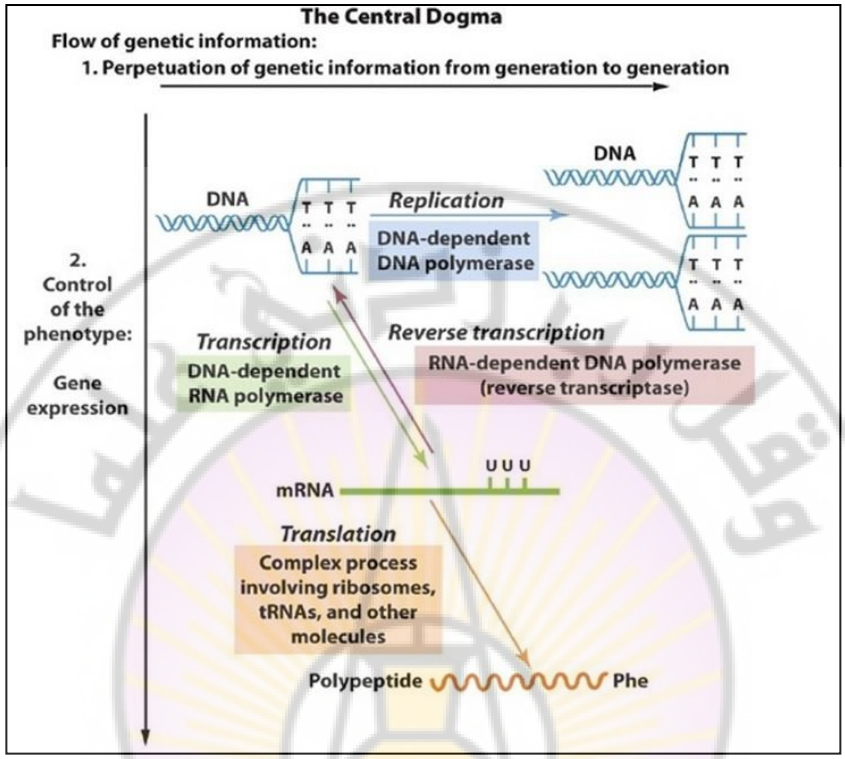
تتضمن عملية التعبير الجيني خطوتين:

1) الانتساخ Transcription:

وهي انتقال المعلومات الجينية من الـ DNA إلى الـ RNA.

2) الترجمة Translation:

وهي انتقال المعلومات من الـ RNA إلى البروتين.



الشكل 1.6: المُسَلَّمَة الأساسية في البيولوجيا The Central Dogma.

1) تنتقل المعلومات الجينية من جيل إلى آخر عبر خط أفقي وذلك من خلال عملية تضاعف الـ DNA التي يتواسطها إنزيم الـ DNA بوليميراز المعتمد على الـ DNA.

2) يمثل النمط الظاهري Phenotype للكائن الحي التعبير الجيني في خلاياه (الخط الشاقولي)، حيث 3) تُنقل المعلومات الجينية من الـ DNA إلى الـ RNA بعملية الانتساخ Transcription بتواسط إنزيم الـ RNA بوليميراز المُعتمد على الـ DNA ، 4) بعدها تُنقل المعلومات من الـ RNA إلى البروتينات بعملية الترجمة Translation. 5) يمكن للمعلومات أن تُنقل في بعض الفيروسات من الـ RNA إلى الـ DNA بعملية الانتساخ العكسي Reverse transcription بتواسط إنزيم الـ DNA بوليمراز المعتمد على الـ RNA أو ما يُسمى إنزيم الناسخة العكسية Reverse transcriptase.

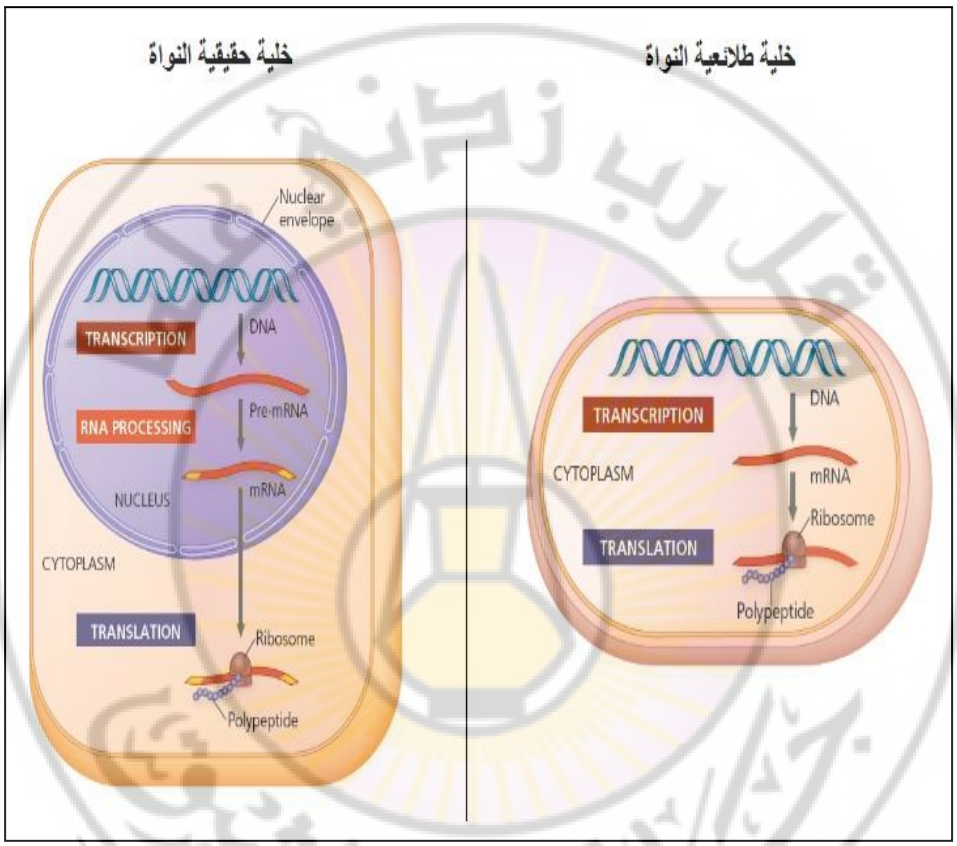
إضافة إلى ذلك، قد تنتقل المعلومات الجينية من الـ RNA إلى الـ DNA من خلال تحويل Conversion مجينات الفيروسات القهقرية Retroviruses من الـ RNA إلى الـ DNA داخل الخلية المُضيفة بعملية تسمى الانتساخ العكسي Reverse transcription. وهكذا، يمكن أن يصبح انتقال المعلومات الجينية من الـ DNA إلى الـ RNA عكوساً، في حين يكون دائماً انتقال المعلومات من الـ RNA إلى البروتين باتجاه واحد غير عكوس.

2.6. الانتساخ Transcription

لا بد من الانتباه والتفريق بين عملية النسخ أو التنسخ DNA replication التي هي تضاعف الـ DNA وعملية الانتساخ Transcription التي هي اصطناع جزيء RNA بكل أنواعه اعتماداً على جزيءDNA. تُدعى جزيئات الـ RNA التي تتم ترجمتها على الريباسات أو الجسميات الريبية (Ribosomes) بجزيئات الـ RNA المرسال Messenger RNAs (mRNAs). في بدائيات النوى، يكون المُنتَسخ الأولي Primary transcript لـ RNA المرسال مطابقاً تماماً للـ RNA المرسال الناضج Mature mRNA القابل للترجمة، الشكل 2.6.

وهكذا تحدث عملية الانتساخ والترجمة بشكل متزامن في السيتوبلاسما في بدائيات النوى. أما في حقيقيات النوى، فلابد أن يخضع المُنتَسخ الأولي Primary transcript للـ RNA المرسال أو ما يُسمى طليعة الـ RNA المرسال أو الـ RNA المرسال البدئي Pre–mRNAs إلى عمليات عدة في النواة. تتضمن هذه العمليات، التي تسمى معالجة الـ RNA البدئي، عمليات قطع (شطر) بعض التتاليات وتعديل

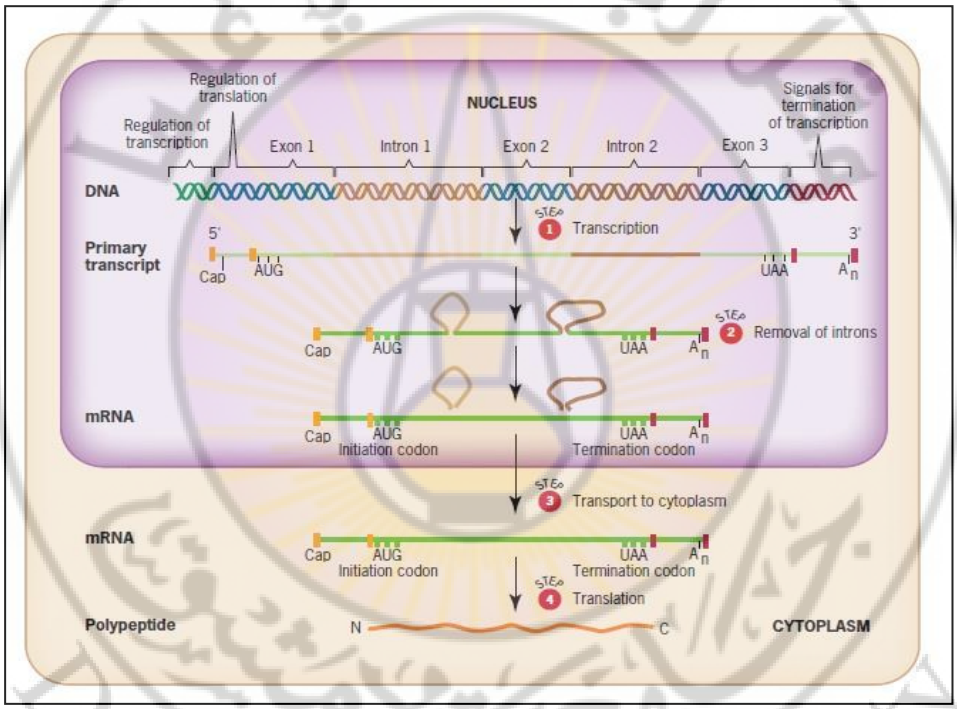
نهايتي الـ RNA المرسال قبل خروجه إلى السيتوبلاسما على شكل RNA مرسال ناضج Mature mRNA لتتم ترجمته هناك، الشكل 2.6.



الشكل 2.6: الفرق في التعبير الجيني بين طلائعيات وحقيقيات النوى.

يكون المُنتَسخ الأولي للجين في الخلية طلائعية النوى قابلاً للترجمة مباشرة على الريباسات، أي يكون المُنتَسخ الأولي للجين هو نفسه جزيء الـ RNA المرسال الناضج Mature mRNA. أما في الخلية حقيقية النوى، فيخضع المُنتَسخ الأولي للجين أو ما يُسمى الـ RNA المرسال البدئي أو طليعة الـ RNA المرسال Pre-mRNA إلى ثلاث عمليات نضج في النواة قبل خروجه إلى السيتوبلاسما لتتم ترجمته على الريباسات هناك. تسمى هذه العمليات بمعالجة الـ RNA (RNA processing).

تحتوي معظم جينات حقيقيات النوى على تتاليات غير مُرَمِّزَة Non-coding sequences تدعى الإنترونات Introns تفصل ما بين تتاليات مُرَمِّزَة Coding تُسمى الإكسونات Exons. وهكذا في بداية انتساخ جينات حقيقيات النوى في النواة يتم انتساخ كامل التتاليات النيوكليوتيدية في الجين (الإنترونات والإكسونات) على شكل جزيء RNA مرسال بدئي يخضع لاحقاً إلى عمليات نضج، الشكل 3.6.



الشكل 3.6: مراحل التعبير الجيني عند حقيقيات النوى وعمليات نضج الـ RNA المرسال البدئي.

يخضع المُنتَسَخ الأولي إلى ثلاث عمليات لإنضاجه قبل خروجه من النواة إلى سيتوبلازما الخلية، وهي: 1) إضافة قلنسوة إلى النهاية `5.

2) إضافة ذيل عديد الأدنيل إلى النهاية `3.

3) وشطر الإنترونات وتضفير الإكسونات.

يُصطنع جزيء الـ RNA بآلية مشابهة لآلية اصطناع الـ DNA (خلال تضاعف الـ DNA)، فيما عدا الفروق التي يلخصها الجدول 1.6.

الجدول 1.6: الفروق الأساسية بين آلية اصطناع جزيء الـ DNA واصطناع جزيء الـ RNA

	اصطناع جزيء الـ DNA	اصطناع جزيء الـ RNA
ركائز التفاعل	نوكليوتيدات ريبية منقوصة الأكسجين في الموقع `2.	نوكليوتيدات ريبية (تحتوي على OH في الكربون `2 للريبوز). يوجد U بدلاً عن T.
السلسلة المرصافة	كلتا سلسلتي الـ DNA تُسهمان في الاصطناع.	سلسلة أو طاق أو شريط واحد من الـ DNA يُستعمل كمرصاف Template لاصطناع سلسلة الـ RNA المتممة لنوكليوتيدات السلسلة المرصافة.
المُرئسات– البادئات–المشارع (Primers)	لابد من وجود Primers.	لا توجد حاجة لـ Primers.

يكون جزيء الـ RNA المُنتَسخ متمماً ومعاكساً بالقطبية لطاق أو شريط الـ DNA المرصاف Template strand، ومطابقاً بالتتاليات والقطبية (فيما عدا وجود

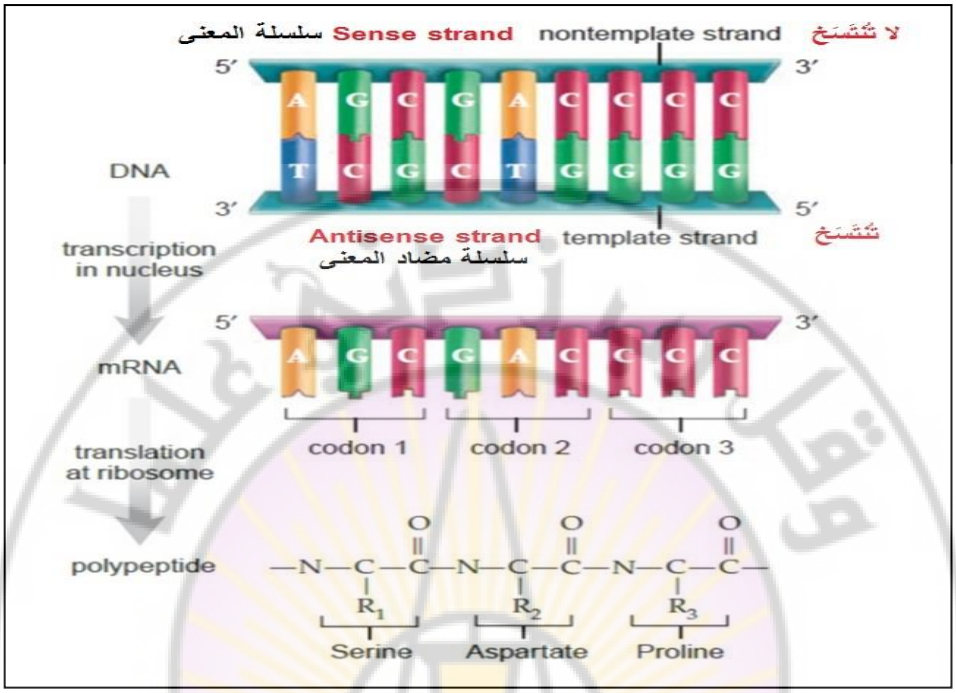
الأكسجين في الموقع `2 ووجود اليوراسيل عوضاً عن الثيمين) لطاق أو شريط الـ DNA غير المرصاف Non-template strand. ولذلك يُسمى طاق الـ DNA غير المرصاف Non-template strand (والذي لا ينتسخ منه الـ RNA) بشريط أو طاق المعنى Sense strand، في حين يُسمى شريط الـ DNA المرصاف Template strand (والذي يُنتسخ منه الـ RNA) بشريط أو طاق المُضاد للمعنى Antisense strand، الشكل 4.6.

يحتوي جزيء الـ mRNA على الروامز الجينية (Codons) التي تعطي معنىً من خلال ترميزها لحمض أميني في السلسلة الببتيدية، ومن هنا جاء اسم سلسلة المعنى Sense strand في الـ DNA والتي تكون مطابقة في تسلسلها وقطبيتها لجزيء الـ RNA.

لابد أخيراً من الذكر أن سلسلة المعنى Sense strand اصطلاحاً هي تسلسل الجين ويكتب دوماً بالاتجاه `3<-`5 من اليسار إلى اليمين.

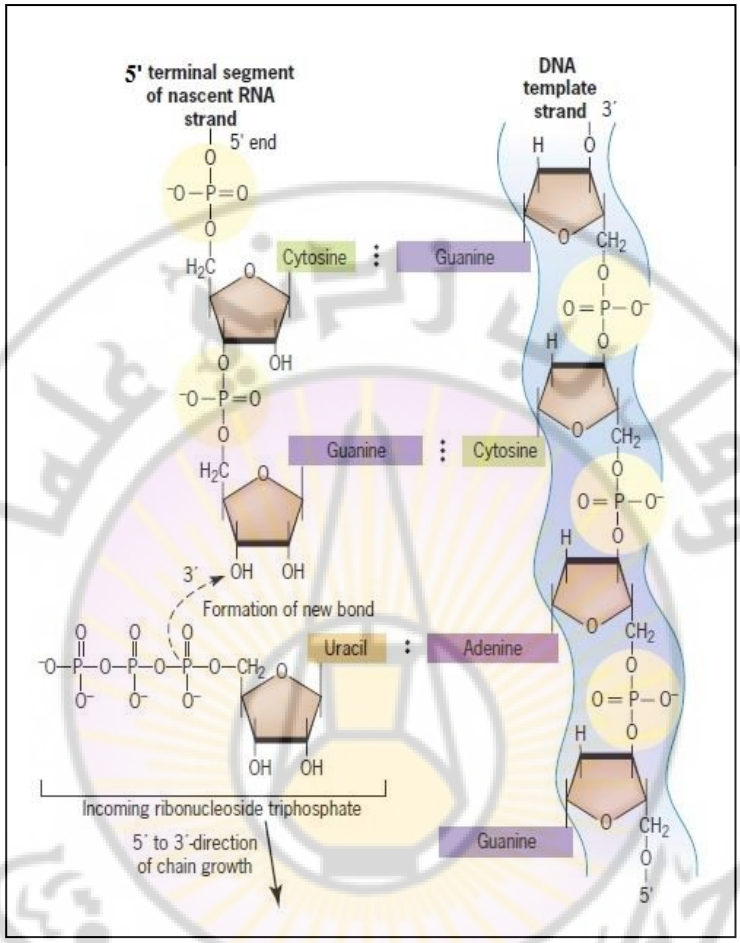
تُصطَنع سلاسل الـ RNA، كمثيلاتها في الـ DNA، من الاتجاه `5 إلى الاتجاه`3. ويضـمُ تفاعلُ الاصـطناع هجومَ هيدروكسـيل الكربون`3 للريبوز في نيوكليوتيد الـ RNA على مجموعة الفوسفات في الكربون`5 للنيوكليوتيد التالي ضمن السلسلة، ويتواسط هذا التفاعل إنزيم الـ RNA بوليميراز، الشكل 5.6.

يرتبط إنزيم الـــ RNA بوليميراز بتتاليات نيوكليوتيدية نوعية تُدعى المحضضات Promoters وتعمل أحياناً بمساعدة بروتينات تدعى عوامل الانتساخ Transcription factors، على البدء باصطناع جزيئات الـــ RNA عند مواقع بدء الانتساخ القريبة من المحضضات.



الشكل 4.6: مفهوم سلسلة المعنى Sense strand وسلسلة مضاد المعنى Antisense strand في جزيء الـ DNA.

يكون جزيء الـ RNA المرسال البدئي متمماً ومعاكساً بالقطبية لسلسلة الـ DNA المرصافة التي انُتسخ منها، في حين يكون مطابقاً في تسلسل النيوكليوتيدات والقطبية لسلسلة الـ DNA غير المرصافة (أي لاتُنتَسَخ). وبالتالي تُسمى سلسلة الـ DNA غير المرصافة بسلسلة المعنى Sense strand، في حين تُسمى سلسلة الـ DNA المرصافة بسلسلة مضاد المعنى Antisense strand. نُلاحظ أن كل رامز (كل 3 نيوكليوتيدات متتالية تشكل رامزاً) من الروامز الجينية (Codons) في الـ RNA تعطي معنىً من خلال ترميزها لحمض أميني في السلسلة الببتيدية ومن هنا جاء اسم سلسلة المعنى Sense strand في الـ DNA والتي تكون مطابقة في تسلسلها وقطبيتها لجزيء الـ RNA. ولابد من الإشارة إلى أن سلسلة المعنى اصطلاحاً هي تسلسل الجين ويكتب دوماً بالاتجاه `3'->5' من اليسار إلى اليمين.



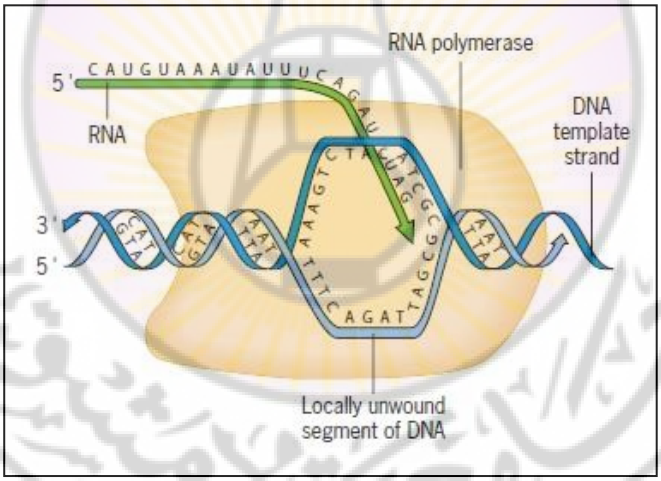
الشكل 5.6: اصطناع سلسلة الـ RNA تتم بوساطة إنزيم الـ RNA بوليميراز.

كما في اصطناع الـ DNA، تكون جهة اصطناع الـ RNA من الاتجاه `5 إلى الاتجاه `3، حيث تهاجم زمرة الهيدروكسيل الموجودة في ذرة الكربون `3 من النيوكليوتيد الأول في سلسلة الـ RNA الناشئ مجموعة الفوسفات الموجودة الأولى في ذرة الكربون `5 من النيوكليوتيد ثلاثي الفوسفات القادم للارتباط. تتحرر مجموعتا فوسفات (بيروفوسفات) وتتشكل رابطة فوسفاتية ثنائية الإيستر بين النيوكليوتيدين. تحدد سلسلة الـ DNA المرصافة أي من النيوكليوتيدات يجب أن يأتي ويرتبط بالنهاية `3 الحرة من سلسلة الـ RNA الحديث التشكل.

تكون المحضضات في حقيقيات النوى أكثر تعقيداً منها في بدائيات النوى. يقوم إنزيم RNA بوليميراز وحيد النمط بانتساخ جزيئات الـ RNA في معظم بدائيات النوى، في حين يوجد خمسة أنواع أو أنماط من الـ RNA بوليميراز في حقيقيات النوى كل منها مسؤول عن اصطناع صنف محدد من الـ RNA.

يحصل اصطناع جزيء الـ RNA عند قطعة من الـ DNA منفكة الطاقين تسمى فقاعة الانتساخ Transcription bubble تنشأ بفعل إنزيم الـ RNA بوليميراز، الشكل 6.6.

سندرس في الفقرات القادمة عملية الانتساخ في كل من بدائيات وحقيقيات النوى.



الشكل 6.6: فقاعة الانتساخ Transcription bubble.

يبدأ اصطناع الحمض النووي الريبي (RNA) داخل قطعة من الـ DNA منفكة الطاقين، تُسمى فقاعة الانتساخ. تسمح فقاعة الانتساخ لبعض النيوكليوتيدات في الطاق أو الشريط المرصاف من الـ DNA بالارتباط التتامي مع أسس في النهاية المتزايدة لسلسلة الـ RNA. يقوم الـ RNA بوليميراز بفك طاقي الـ DNA أمامه وإعادة ربطهما خلفه لتشكيل حلزون مضاعف مجدداً.

1.2.6. الانتساخ في بدائيات النوى

Transcription in Prokaryotes

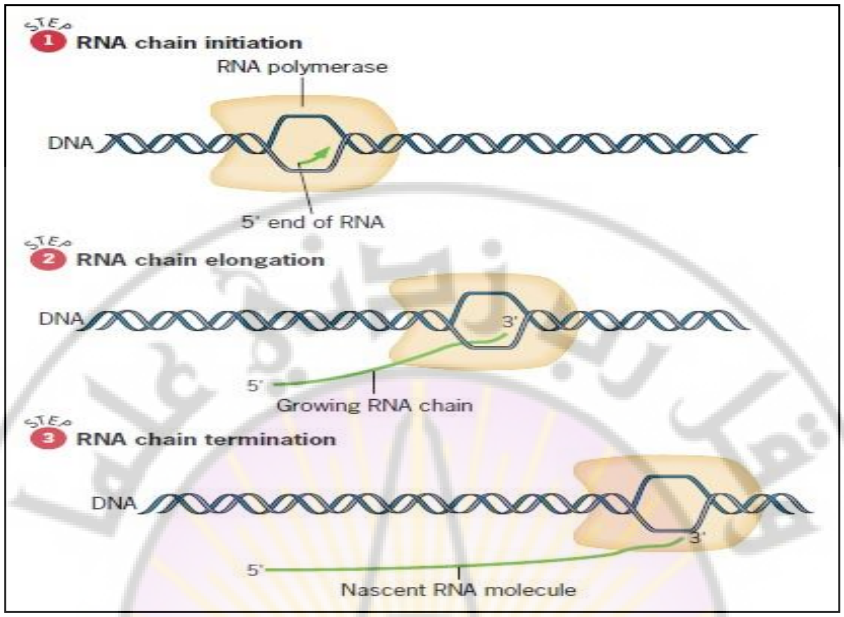
تتشابه الميزات الأساسية للنسخ في بدائيات النوى وحقيقيات النوى، ولكن تختلف بالعديد من التفاصيل مثل اختلاف تسلسل المحضضات. وقد تمت دراسة إنزيم الـ RNA بوليميراز للإشريكية القولونية بتفصيل كبير والذي يقوم وحده باصطناع كل أنماط الحمض النووي الريبي (RNA) في هذا النوع من الجراثيم. تُسمى قطعة الـ DNA التي تُنتَسخ لإنتاج جزيء واحد من الـ RNA بالوحدة الانتساخية Transcription unit. قد تُكافئ الوحدة الانتساخية جين مفردة، أو قد تشمل جينات عدّة متجاورة كما هو الشائع في العديد من الجراثيم والتي يكون فيها جزيء الـ RNA الكبير مُرمِّزاً لجينات عدّة معاً.

يمكن تقسيم عملية الانتساخ إلى ثلاث مراحل: (1) بدء اصطناع سلسلة RNA جديدة، (2) إطالة السلسلة، و(3) إنهاء الانتساخ وتحرير جزيء الـ RNA الناشئ، الشكل 7.6.

اصطلاح (1): عند الحديث عن الانتساخ، يُستعمل المصطلحان التاليان كما في الشكل 8.6:

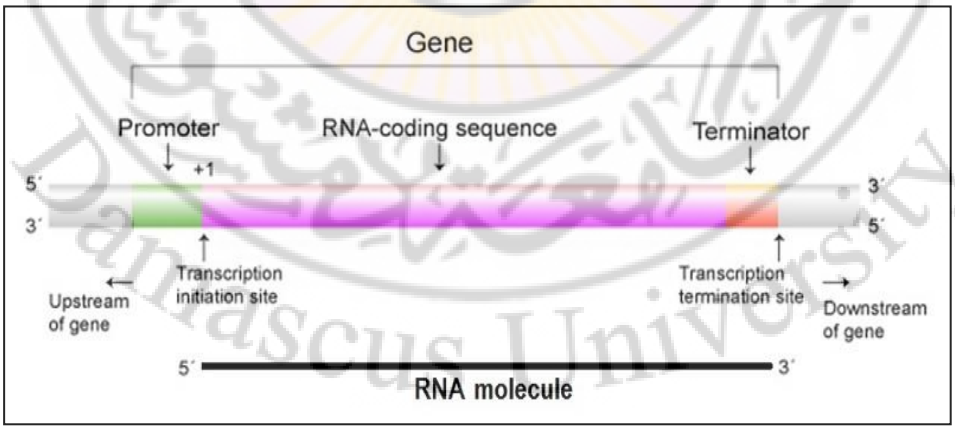
Upstream صعداً: المناطق التي تقع باتجاه النهاية `5 نسبة لموقع معين في جزيء الـ RNA أو الـ DNA.

Downstream نزلاً: المناطق التي تقع باتجاه النهاية `3 نسبة لموقع معين في جزيء الـ RNA أو الـ DNA.



الشكل 7.6: المراحل الثلاث للانتساخ:

1) مرحلة البدء Initiation، 2) مرحلة الإطالة Elongation، 3) مرحلة الإنهاء Termination.



الشكل 8.6: توضيح مفهومي التتاليات صُعداً Upstream والتتاليات نُزلاً Downstream.

إن جزيء الـ RNA بوليميراز بروتين معقد متعدد الأجزاء Multimeric، يبلغ وزنه عند *E.coli* 480,000 دالتون تقريباً، ويتألف من خمس وحيدات Subunits هي $\alpha 2\beta\beta`\sigma$ والتي تشكل مجمل الإنزيم Holoenzyme. يوضح الجدول 2.6 دور كل من هذه الوحيدات.

الجدول 2.6: مكونات جزيء الـ RNA بوليميراز ووظائفها.

الوحيدتان ألفا	الوحيدة β	الوحيدة σ
تساعدان في تشكيل المعقد الرباعي $\alpha 2\beta\beta`$.	تحتوي على موقع الارتباط بالنيوكليوزيد الريبي ثلاثي الفوسفات.	تمتلك المجال الرابط للـ DNA في منطقة المحضض. تنخرط فقط في بدء الانتساخ ولا تؤدي أي دور في طور الإطالة فهي تتحرر مباشرة بعد بدء الانتساخ وتتواسط الوحيدات $\alpha 2\beta\beta`$ (المعقد الرباعي) إطالة السلسلة. لذلك تكون مهمة الوحيدة σ التعرف إلى المحضض وتوجيه بقية إنزيم الـ RNA بوليميراز للارتباط به.

1.1.2.6 طور بدء الانتساخ في بدائيات النوى

Initiation phase in Prokaryotes

يتضمن طور البدء ثلاث خطوات:

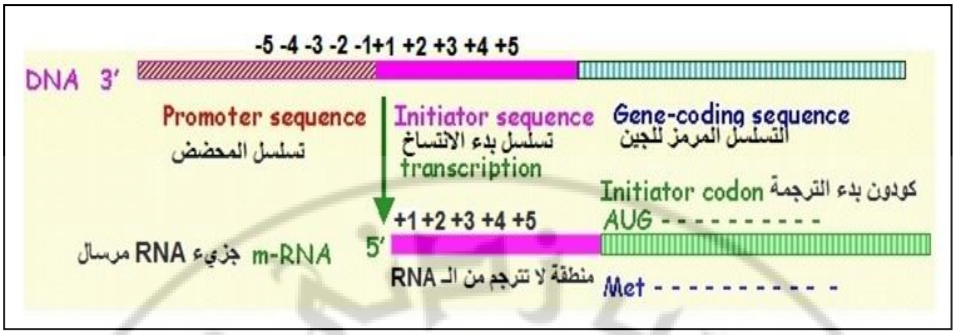
1. ارتباط كامل إنزيم الـ RNA بوليميراز أو Holoenzyme إلى منطقة المحضض في الـ DNA.

2. فك ارتباط طاقي الـ DNA بتواسط إنزيم الـ RNA بوليميراز نفسه، إذ يولد ذلك طاقاً حراً من الـ DNA المرصاف يكون ركيزة للبدء في اصطناع طاق الـ RNA المتمم له والمعاكس بالقطبية عبر رصف النيوكليوتيدات الريبية Ribonucleotides.
3. تشكيل الروابط الفسفورية ثنائية الإستر Phosphodiester بين النيوكليوتيدات الريبية القليلة الأولى في سلسلة الـ RNA الجديدة.

يبقى مجمل الإنزيم Holoenzyme مرتبطاً في منطقة المحضض خلال اصطناع سلسلة مؤلفة من 8 إلى 9 نوكليوتيدات RNA، وبعدها يتحرر العامل σ ويشرع الإنزيم `α2ββ بطور الإطالة.

اصطلاح (2):

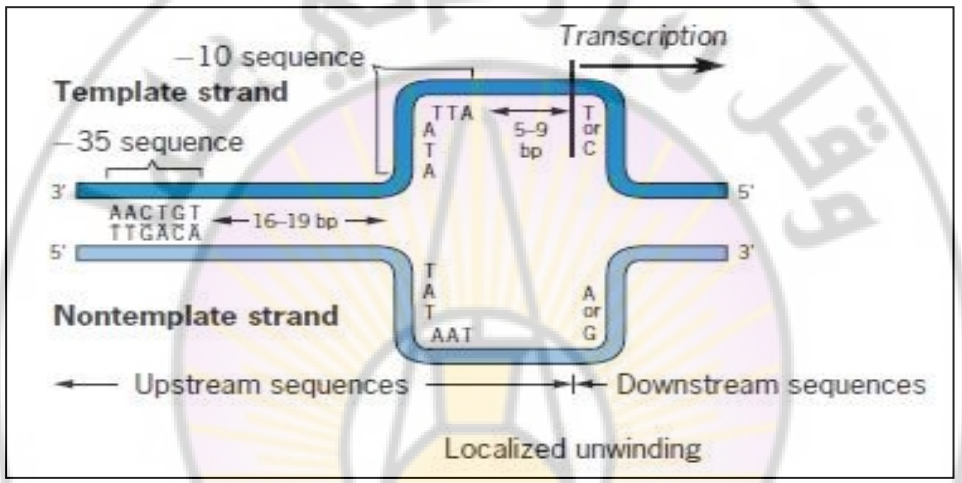
يُرقم أول نيوكليوتيد في النهاية `5 لسلسلة الـ RNA الناتج عن الانتساخ 1+ ويستمر الترقيم إيجابياً من `5 إلى `3، أما النيوكليوتيدات السابقة لموقع البدء (قبل أول نكليوتيد) من الجهة `5 فترقم بإشارة سلبية (−) وذلك في جزيء الـ DNA. يُشار إلى تتاليات النيوكليوتيدات السابقة لموقع البدء (أي قبل النيوكليوتيد رقم +1) بالتتاليات صُعداً Upstream وتلك التي تلي موقع البدء (أي بعد النيوكليوتيد رقم +1) بالتتاليات نزلاً Downstream، الشكل 9.6.



الشكل 9.6: ترقيم النيوكليوتيدات في جزيء الـ RNA المرسال ومقابلاتها في الطاق المرصافة من الـ DNA.

تم تحديد التتالي النيوكليوتيدي لمئات من المحضضات في صبغي *E.coli*. وفي حين لا تتشابه هذه التتاليات فيما بينها كثيراً، لُوحظ أن هناك منطقتين متماثلتين في جميع المحضضات كافيتان لتعرف وارتباط الوحيدة σ والشروع بالانتساخ، الشكل 10.6. تقع النيوكليوتيدات التي تتوسط كل من المنطقتين في الموقع 10- والموقع 35- نسبة لموقع بدء الانتساخ، ولذلك تُدعى هاتان المنطقتان بالمنطقة 10- والمنطقة 35-. تُسمى نيوكليوتيدات هاتين المنطقتين بالنيوكليوتيدات المُصانة Conserved nucleotides، وعلى الرغم من وجود بعض الاختلافات في تتاليات النيوكليوتيدات في كل من هاتين المنطقتين فيما بين مئات المحضضات، تتشارك كل منطقة منهما مع مثيلاتها في المحضضات الأخرى ببعض التسلسلات النيوكليوتيدية المتطابقة بشكل كبير ولذلك تُسمى بالتسلسلات المتطابقة (المُجمع على تطابقها ولا تتغير) Consensus sequences. يكون التتالي المتطابق في المنطقة 10- من الطاق غير المرصاف Non-template strand هو

TATAAT، والتتالي المتطابق في المنطقة 35- TTGACA. تتعرف الوحيدة σ أولاً وترتبط بالتتالي 35-، في حين يسهل التتالي 10- الغني بالأدنين والثايمين عملية فك ارتباط طاقي DNA (بسبب كون عدد الروابط الهيدروجينية بين Tو A هو اثنان فقط).



الشكل 10.6: بنية محضض نموذجي في *E.coli*.

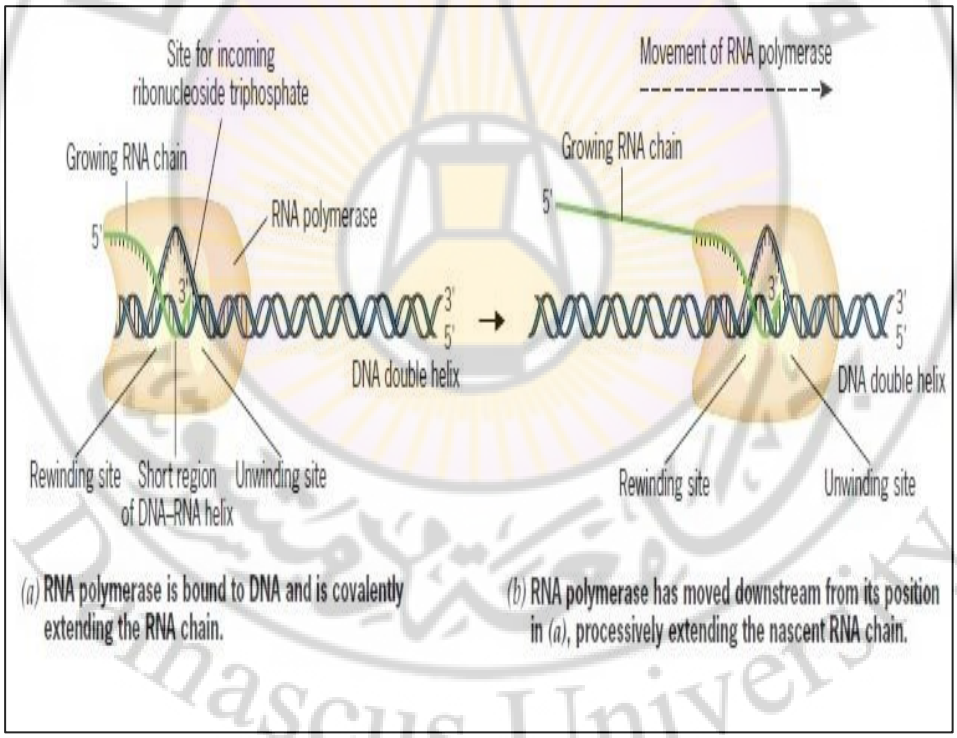
يرتبط إنزيم الـ RNA بوليميراز بمنطقة التسلسل 35- من المحضض ويبدأ بفك طاقي الـ DNA في منطقة التسلسل 10- الغنية AT. تبدأ عملية الانتساخ ضمن فقاعة الانتساخ في موقع من خمسة إلى تسعة أزواج أسسية خلف التسلسل 10- نُزلاً.

2.1.2.6 طور الإطالة في بدائيات النوى

Elongation phase in Prokaryotes

يمتلك إنزيم بوليميراز الـ RNA فاعلية فك Unwinding وإعادة ربط Rewinding طاقي الـ DNA. وهكذا وباستمرار يقوم إنزيم بوليميراز الـ RNA بفك طاقي الـ DNA

أمام موقع الانتساخ وإعادة ربطهما خلفه خلال مسيره على جزيء الـ DNA. يبلغ متوسط طول فقاعة الانتساخ في *E.coli* حوالي 18 زوجاً نيوكليوتيداً، إذ تتم إضافة نحو 40 نيوكليوتيداً ريبياً في كل ثانية إلى سلسلة الـ RNA المتشكلة المتزايدة في الطول. لا ترتبط سلسلة الـ RNA المتشكلة بالـ DNA المرصاف لوقت طويل بل تنفك عنه وتبرز خارج فقاعة الإنتساخ، ولا تبقى سوى بضع نيوكليوتيدات (قد تصل إلى 3 أزواج أسسية) من الـ RNA مرتبطة بشكل مؤقت مع النيوكليوتيدات المتممة لها في طاق الـ DNA المرصاف في أي مرحلة من عملية الإطالة، الشكل 11.6.



الشكل 11.6: مرحلة إطالة الانتساخ بوساطة إنزيم الـ RNA بوليميراز في *E.coli*.
يتحرك إنزيم الـ RNA بوليميراز نُزلاً نسبة لموقع البدء وبالاتجاه `5 إلى الاتجاه `3 لسلسلة الـ RNA المُنتَسَخة.

3.1.2.6 طور إنهاء الانتساخ في بدائيات النوى

Termination phase in Prokaryotes

يحصل إنهاء الانتساخ حين تصل سلسلة الـ RNA المتشكلة إلى إشارة الإنهاء Termination Signal، عندها يتفكك معقد الانتساخ محرراً جزيء الـ RNA. يوجد نمطان لمنهيات الانتساخ في جراثيم *E.coli*:

- عامل إنهاء معتمد على العامل البروتيني (ρ) Rho ويسمى Rho-dependent Termination.
- عامل إنهاء غير معتمد على العامل Rho ومستقل عنه Rho-independent Termination.

تحتوي المنهيات المُستَقِلة عن العامل Rho على منطقة غنية بالـ GC تتبعها ستة نوكليوتيدات أو أكثر من الأدنين والثيمين (حيث يكون الأدنين في الطاق المرصاف)، الشكل 12.14. يتألف التسلسل الغني بـ GC من تتاليات مقلوبة (أي تتاليات نيوكليوتيدية توجد في كل طاق على حدا تكون مقلوبة ومتتامة). عند انتساخ تتاليات الـ DNA المقلوبة ينتج عنها طاق RNA يحتوي على تتاليات مقلوبة تتشافع فيما بينها مباشرة داخل الطاق نفسه مشكلة بنية تعرف بملقط الشعر Hairpin structure. تؤخر بنية ملقط الشعر حركة جزيء بوليميراز الـ RNA على طول الـ DNA المرصاف مما يؤدي إلى إيقاف الإطالة، وبما أن التتاليات اللاحقة لهذه المنطقة غنية بـ AU وهي فقيرة بالروابط الهيدروجينية فيما الـ RNA والـ DNA

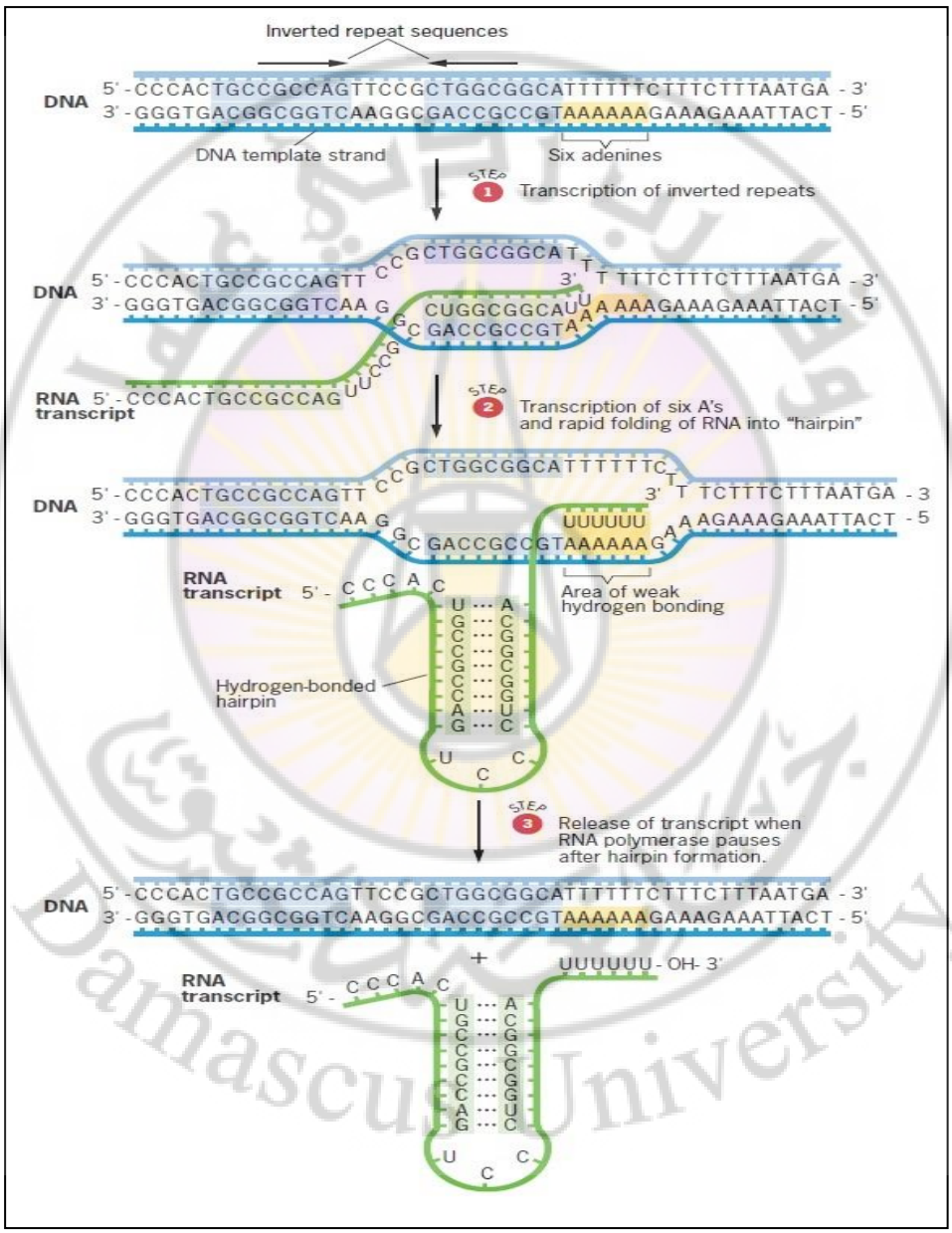
المرصاف فإنها تسهل انفكاك الـ RNA وتحرره عن معقد الانتساخ منهياً بذلك عملية الانتساخ، الشكل 12.6.

تكون آلية الإنهاء المعتمدة على العامل Rho مماثلة لما سبق في الإنهاء المستقل عن العامل Rho، وتتشكل أيضاً بنية ملقط الشعر صُعداً بالنسبة لموقع إنهاء الانتساخ، ولكن يكون الاختلاف هو ارتباط العامل البروتيني Rho بجزيء الـ RNA في موقع سابق (صعداً) بالنسبة للـ RNA بوليميراز، حيث يتحرك العامل Rho وراء الـ RNA بوليميراز على طول سلسلة الـ RNA المُتشكلة بالاتجاه `5 إلى الاتجاه `3، وحين يصل الـ RNA بوليميراز إلى بنية ملقط الشعر السابق ذكرها يتوقف ليلحق به العامل Rho ويقوم بتفكيك الروابط الهيدروجينية المؤقتة بين جزيئي الـ RNA والـ DNA محرراً بذلك الـ RNA من معقد الانتساخ.

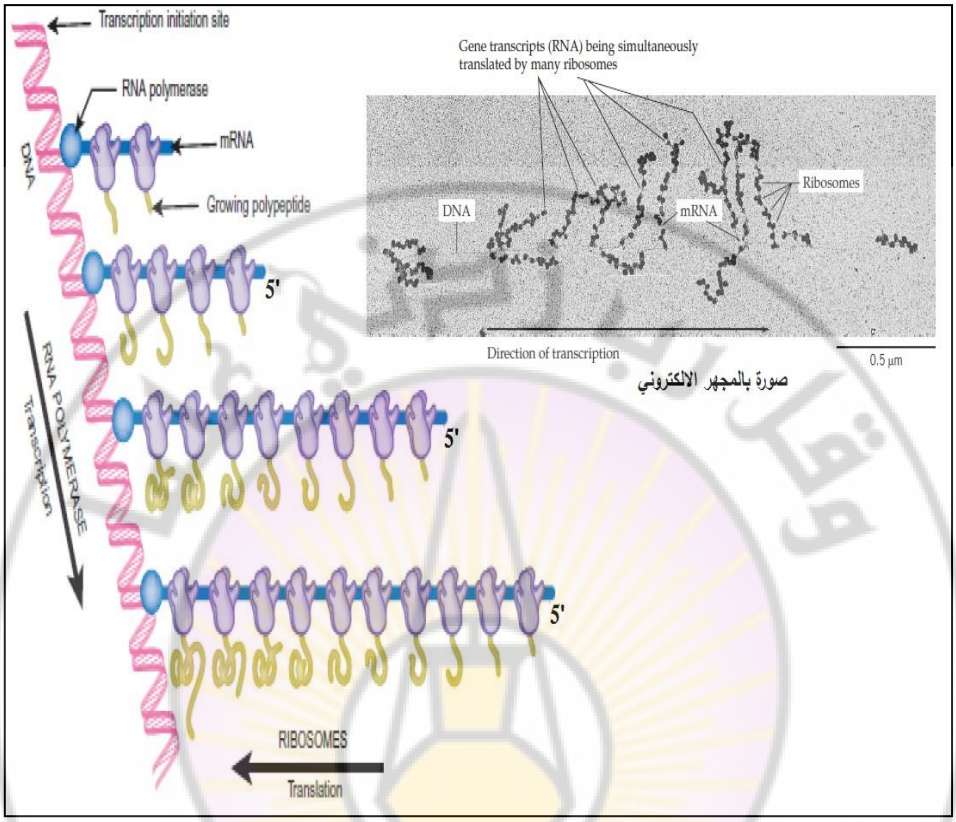
4.1.2.6 تزامن الانتساخ والترجمة وتدرك الـ RNA المرسال في بدائيات النوى

في بدائيات النوى، تبدأ عمليتا الترجمة وتدرك الـ RNA المرسال المصطنع غالباً قبل أن ينتهي انتساخ جزيء الـ RNA نفسه. وبما أنَّ اصطناع جزيئات الـ RNA المرسال وترجمتها وتدركها كل ذلك يحصل بالاتجاه `5 إلى الاتجاه `3، فإنه يمكن لهذه الأحداث أن تتزامن على جزيء الـ RNA نفسه. ومن المهم التذكير أنه في بدائيات النوى لا يوجد أي فصل بين الهيولى وجزيء الـ DNA لغياب النواة والغلاف النووي. وهكذا وبمجرد أن تُصطَنع النهاية `5 من جزيء الـ RNA، فإنها تُستخدم كمرصاف لاصطناع البروتين. في الواقع يقترن ويتزامن الانتساخ والترجمة بشكل

مذهل في بدائيات النوى، وقد أظهرت ذلك بعض الصور الملتقطة باستخدام المجهر الإلكتروني، الشكل 13.6.



الشكل 12.6: إنهاء الانتساخ المستقل عن العامل Rho.



الشكل 13.6: تزامن الانتساخ والترجمة في بدائيات النوى.

مع ازدياد طول سلسلة الـ RNA المُنتسخ، تبدأ الريباسات بالالتصاق على النهاية `5 لجزيء الـ RNA وتبدأ بترجمته بالاتجاه `5 إلى `3.

2.2.6. الانتساخ ومعالجة الـ RNA في حقيقيات النوى

Transcription and RNA Processing in Eukaryotes

على الرغم من أن عملية اصطناع الحمض النووي الريبي (RNA) متماثلة في بدائيات النوى وحقيقيات النوى، إلا أن العملية أكثر تعقيداً إلى حد كبير في الأخيرة. ففي حقيقيات النوى، يتم اصطناع الـ RNA في النواة، ثم تُنقل جزيئات الـ RNA

المرسال التي تُرمز البروتينات إلى سيتوبلازما (هيولى) الخلية لتتم ترجمتها على الريبوزومات (الريباسات).

كثيراً ما تحتوي جزيئات الـ RNA المرسال في بدائيات النوى على المناطق المُرَمِّزَة لجينتين أو أكثر، وتدعى جزيئات الـ RNA هذه بمتعددة الجينات mRNA Multigenic. على العكس من ذلك، فإن الغالبية العظمى من المُنتَسَخات Transcripts (أي نواتج الانتساخ) تحوي في حقيقيات النوى المنطقة المُرَمِّزَة لجين واحدة لا غير، وبذلك تدعى وحيدة الجين mRNA Monogenic.

تخضع معظم المُنتَسَخات البدئية للجينات التي تُرَمِز البروتين إلى ثلاثة تعديلات أساسية قبل انتقالها من النواة إلى سيتوبلازما الخلية. تتلخص هذه التعديلات بما يلي، انظر الشكل 14.6:

1) إضافة قلنسوة Cap هي 7- ميثيل غوانوزين إلى النهاية `5 من جزيء الـ RNA المرسال البدئي عن طريق رابطة فوسفاتية `5-`5.

2) إضافة ذيل عديد الأدنيل Poly (A) tail (بطول 20-200 نيوكليوتيد) إلى النهاية `3 للـ mRNA البدئي التي تتولد عبر الشطر.

وظيفتهما الحماية وتسهيل نقل الـ RNA إلى السيتوبلازما (يوجد أيضاً بروتينات رابطة للـ mRNA في النواة تحميه من التدرك بأنزيمات الريبونوكلياز المحلمهة للـ RNA وذلك خلال عملية تضفير الـ RNA ونقله إلى السيتوبلازما).

3) تضفير أو تجديل Splicing تتاليات الإنترونات وإزالتها خارج الـ mRNA البدئي.

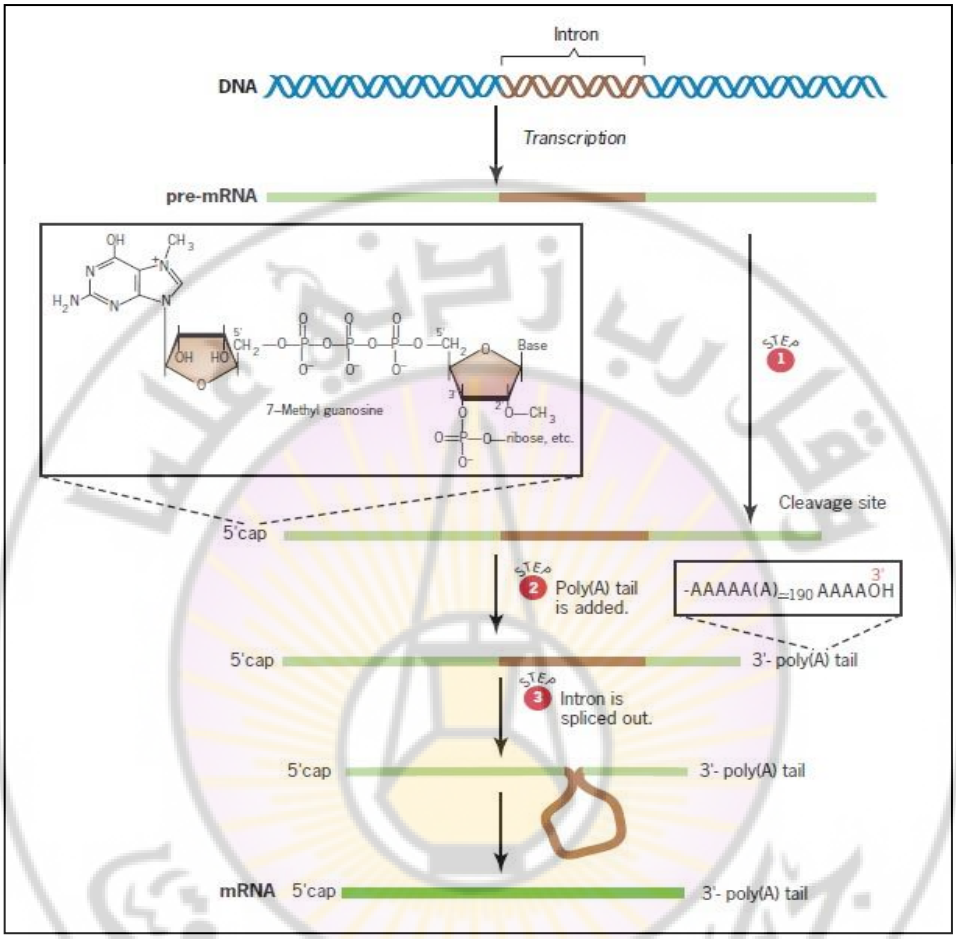
بعد معالجة الـ mRNA البدئي يتحول إلى mRNA ناضج يخرج إلى السيتوبلازما ليتم ترجمته هناك. يبلغ متوسط عمر الـ RNA المرسال في حقيقيات النوى تقريباً 5

ساعات، على عكس متوسط عمر الـRNA في بدائيات النوى البالغ 5 دقائق فقط، ويعود ذلك جزئياً على الأقل إلى ارتباط البروتينات المكثف على الـ RNA في حقيقيات النوى. ويُسمى مجموع الـ mRNA البدئي في النواة بالـ RNA النووي غير المتجانس Heterogeneous Nuclear RNA أو hnRNA بسبب التباين الكبير في أطوال جزيئات الـ RNA الموجودة العائد لاحتوائها على إنترونات متباينة الطول. في حين يُحفز إنزيم RNA بوليميراز وحيدُ النمط عملية انتساخ كل أنماط الـ RNA في بدائيات النوى، يوجد من 3–5 أنواع من الـ RNA بوليميراز في حقيقيات النوى بغض النظر عن حجم الكائن ورقيه (فطر الخميرة وحيد الخلية–الإنسان)، الجدول 3.6. يُحفز كل منها انتساخ صنف محدد من الجينات. تمتلك جميع حقيقيات النوى 3 إنزيمات RNA بوليميراز رئيسية هي (RNA Pol I,II,III)، وجميعها تمتلك 10 وحيدات أو أكثر وهي أكثر تعقيداً مما هو عند *E.coli*. إضافة إلى ذلك، وبشكل مغاير لبدائيات النوى، تحتاج جميع بوليميرازات RNA في حقيقيات النوى إلى بروتينات تُدعى عوامل الانتساخ Transcription factors حتى تبدأ اصطناع سلاسل الـ RNA.

1.2.2.6 طور البدء في حقيقيات النوى

Initiation Phase in Eukaryotes

لا يمكن لإنزيمات الـ RNA بوليميراز في حقيقيات النوى البدء بالانتساخ لوحدها، ولا بد أولاً من ارتباط عوامل الانتساخ إلى منطقة المحضض في الـ DNA وتشكيل معقد البدء المناسب قبل ارتباط إنزيم الـ RNA بوليميراز وبدء الانتساخ. تستخدم إنزيمات الـ RNA بوليميراز محضضات وعوامل انتساخ مختلفة.



الشكل 14.6: التعديلات الثلاثة التي تطرأ على جزيء الـ RNA المرسال البدئي Pre–mRNA في حقيقيات النوى.

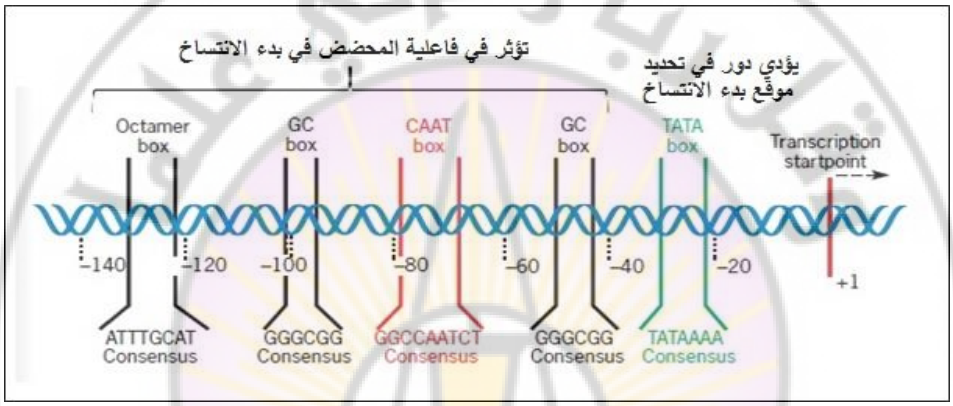
بمجرد انتساخ ما يقارب 30 نيوكليوتيد من الـ mRNA البدئي يتم إضافة قلنسوة 7–ميثيل غوانوزين إلى النهاية `5 عن طريق رابطة فوسفاتية `5–`5. يُضاف ذيل عديد الأدنيل Poly (A) tail (بطول 20–200 نيوكليوتيد) في نهاية انتساخ الـ mRNA البدئي من النهاية `3 التي تتولد عبر الشطر. وأخيراً يتم شطر الإنترونات وإزالتها (اللون البني) وإعادة ربط الإكسونات مع بعضها بعضاً لتشكيل الـ mRNA الناضج (Mature mRNA) والذي يخرج من النواة إلى السيتوبلاسما لترتبط به الريباسات وتبدأ عملية الترجمة.

الجدول 3.6: خصائص إنزيمات الـ RNA بوليميراز الخمس في حقيقيات النوى.		
الإنزيم	مكان وجوده	مُنتسخاته
RNA polymerase I	Nucleolus (النويّة)	Ribosomal RNAs, excluding 5S rRNA
RNA polymerase II	Nucleus (النواة)	Nuclear pre-mRNAs
RNA polymerase III	Nucleus (النواة)	tRNAs, 5S rRNA, and other small nuclear RNAs
RNA polymerase IV	Nucleus (النواة) (Plant)	Small interfering RNAs (siRNAs)
RNA polymerase V	Nucleus (النواة) (Plant)	Some siRNAs plus noncoding (antisense) transcripts of siRNA target genes

سيتم التركيز هنا على بدء انتساخ الـ RNA المرسال المبدئي المصطنع من قِبَل إنزيمRNA polymerase II والذي ينتسخ الغالبية العظمى من جينات حقيقيات النوى. وفي جميع الأحوال، يكتنف البدء بالانتساخ تشكيل قطعة منفصلة طاقي الـ DNA، الأمر الذي يتطلب تآثراً مابين عدة عوامل انتساخ مع تتالياتها النوعية في

منطقة المحضض. تتألف المحضضات التي يستخدمها إنزيم Pol II من عناصر مُصانة Conserved قصيرة متوضعة صُعداً نسبة لنقطة بداية الانتساخ.

يُظهر الشكل 15.6 مُحضضاً يتم استخدامه من قبل إنزيم RNA polymerase II في جين الثيميدين كيناز للفأر.



الشكل 15.6: التتاليات المُصانة في محضضات حقيقيات النوى مع مواقعها صُعداً نسبة لموقع بدء الانتساخ +1.

عناصر محضض RNA polymerase II في جين الثيميدين كيناز عند الفأر. صندوق TATA هو أقرب عناصر المحضض إلى موقع بدء الانتساخ وله دورٌ مهمٌ في تحديد موقع بدء الانتساخ. يأتي بعد صندوق TATA صُعداً عناصر مُصانة أربعة هي: صندوق GC وصندوق CAAT وصندوق GC وصندوق الثمانية على التتالي والتي لها دور في فاعلية المحضض في بدء الانتساخ.

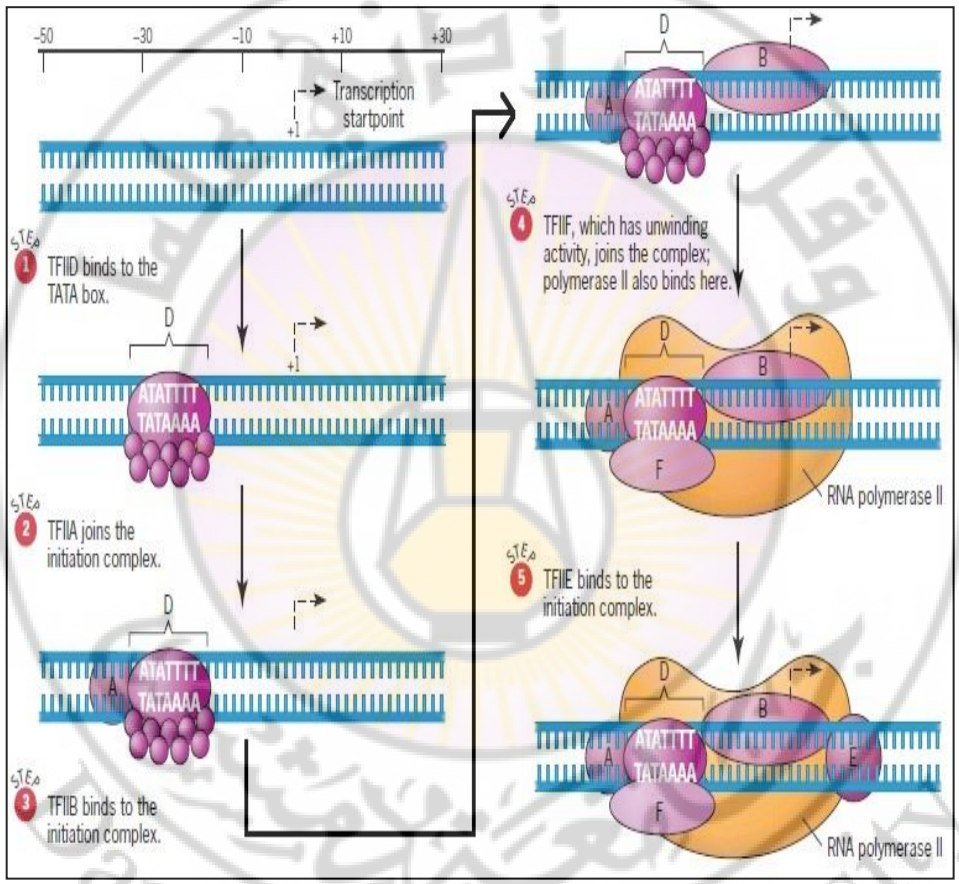
يُدعى التتالي المُصان الأقرب إلى موقع بدء الانتساخ بصندوق تاتا (TATA box)، والمؤلف من التتالي TATAAAA الموجود على الطاق غير المرصاف ويقع بين الموقعين 20- إلى 40- من موقع البدء. يؤدي الصندوق TATA دوراً مهماً في

تحديد موقع بدء الانتساخ. ويُدعى العنصر الآخر المُصان بصندوق كات (CAAT box)، المؤلف من التتالي GGCCAATCT ويقع قرب الموقع 80-. وهناك عنصران مُصانان آخران هما صندوق GC (GC box) وصندوق الثمانية (Octamer box)، والتي تؤثر جميعاً في فاعلية المحضض في البدء بالانتساخ. يتطلب إنزيم الانتساخ Pol II مساعدة من عدة عوامل انتساخ أساسية Basic TFs، مع ذلك تقوم عوامل انتساخ أخرى وتتاليات تدعى المعززات Enhancers والمُسكتات Silencers بتعديل فاعلية بدء الانتساخ.

تعتمد فاعلية الانتساخ على تآثر عوامل الانتساخ الأساسية مع المحضضات وفق ترتيب محدد، تسمى هذه العوامل TFII(X)، حيث يَرمُز TF إلى عامل الانتساخ Transcription factor، و II إلى إنزيم الـ RNA بوليميراز II و X هي نوع العامل. يكون العامل TFIID أول عامل انتساخ يرتبط بالمحضض لاحتوائه على بروتين رابط لصندوق TATA يُسمى TATA-binding protein (TBP) وعوامل بروتينية صغيرة مرتبطة به، الشكل 16.6.

بعدها يرتبط العامل TFIIA ومن ثُمَّ يرتبط العامل TFIIB إلى المعقد المُتشكل. يرتبط العامل TFIIF أولاً بإنزيم الـ RNA بوليميراز II ومن ثُم يرتبط معقد الـ RNA بوليميراز II مع TFIIF مع كامل المعقد المرتبط مسبقاً في منطقة المحضض. يمتلك العامل TFIIF قدرة على فصل طاقي الـ DNA عند موقع بدء الانتساخ. بعدها يرتبط إلى المعقد العامل TFIIE إلى منطقة الـ DNA نزلاً بالنسبة لموقع بدء الانتساخ. ثُمّ ينضم العاملان TFIIH و TFIIJ إلى المعقد ولكن موضع ارتباطهما غير معروف. يمتلك العامل TFIIH فاعلية إنزيم الهيلكاز Helicase المفكك

للروابط الهيدروجينية بين طاقي الـ DNA ويرحل مع إنزيم الـ RNA بوليميراز على طول الجين المنَتَسَخة خلال طور الإطالة، حيث يقوم بفك طاقي الـ DNA أمام إنزيم الـ RNA بوليميراز.



الشكل 16.6: مراحل تشكيل معقد بدء الانتساخ في حقيقيات النوى.

يتطلب بدء عملية الانتساخ بوساطة إنزيم الـ RNA بوليميراز تشكيل معقد بدء الانتساخ الأساسي في منطقة المحضض. يبدأ تجميع هذا المعقد عندما يرتبط عامل الانتساخ TFIID بالصندوق TATA بسبب احتوائه على بروتين رابط للصندوق TATA. ثُمّ تنضم عوامل الانتساخ الأخرى وإنزيم الـ RNA بوليميراز بحسب التسلسل المذكور في الشكل.

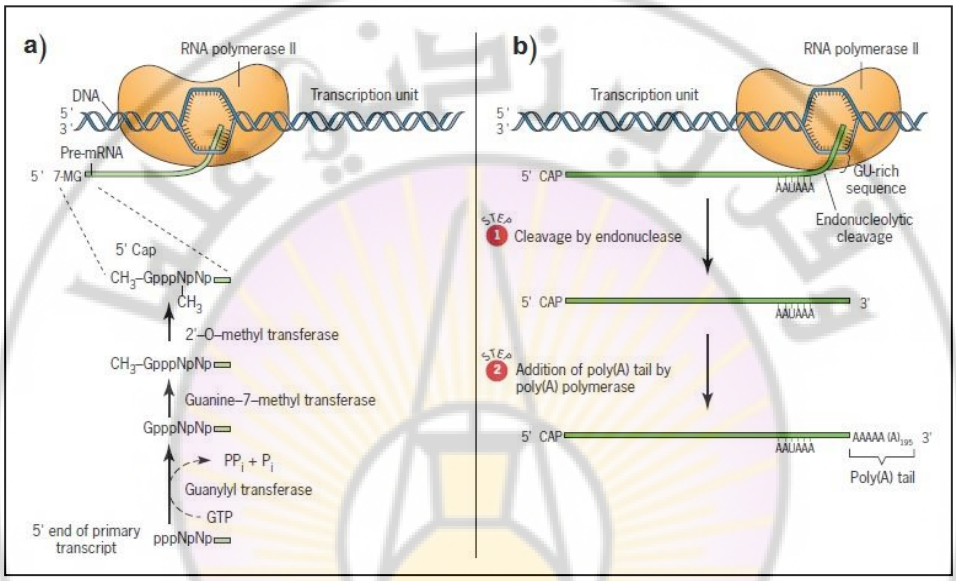
2.2.2.6 إطالة سلسلة الـ RNA وإضافة قلنسوة من 7 ميثيل غوانوزين 7MG إلى النهاية `5

حالما يتحرر إنزيم الـ RNA بوليميراز من معقد بدء الانتساخ فإنه يحفز إطالة سلسلة الـ RNA بشكل مماثل لما ذكر أعلاه بالنسبة لبدائيات النوى. يتم تعديل النهاية `5 من الـ RNA المرسال البدئي عبر إضافة قلنسوة 7 ميثيل غوانوزين 7MG باكراً جداً خلال طور الإطالة عندما يبلغ طول سلسلة الـ RNA الناشئ نحو 30 نيوكليوتيداً فقط، الشكل 17.6. تقوم هذه القلنسوة بحماية سلسلة الـ RNA من التدرك (التفكك) بإنزيمات النوكلياز Nucleases كما أنها ضرورية لربط عدة عوامل بروتينية والمساعدة في عملية ترجمة الـ RNA في السيتوبلازما.

3.2.2.6 إنهاء سلسلة الـ RNA عبر شطر السلسلة وإضافة ذيل عديد الأدنيل Poly (A) tail

يتم إنتاج النهاية `3 لمُنتَسخ الـ RNA المُصطنع بوساطة إنزيم الـ RNA بوليميراز II عبر الشطر الإنزيمي داخل سلسلة الـ RNA بدلاً من النهاية `3 الناتجة عن إنهاء الانتساخ، الشكل 17.6. في الواقع، يستمر الانتساخ نحو 1000 إلى 2000 نيوكليوتيد نُزلاً Downstream من الموقع الذي سيصبح لاحقاً النهاية `3 للـ RNA المرسال الناضج قبل إضافة ذيل عديد الأدنيل. يحصل شطر الـ RNA المرسال في النهاية `3 عند موقع يكون 11 إلى 30 نيوكليوتيد نُزلاً من موقع إشارة مصان لإضافة ذيل عديد الأدنيل هو AAUAAA وصُعداً من تسلسل غني بالغوانين واليوراسيل GU–Rich عند نهاية المُنتسخ. وبعد الشطر، يضيف إنزيم Poly (A)

polymerase ذيل عديد الأدنيل، الذي يكون طوله حوالي 200 نيوكليوتيد، إلى النهاية `3 المتولدة عبر الشطر. وظيفة الذيل تعزيز ثباتية جزيء الـ RNA المرسال والمساهمة في نقله من النواة إلى السيتوبلاسما.



الشكل 17.6: التعديلات على النهاية `5 و`3 لجزيء الـ RNA المرسال البدئي في حقيقيات النوى.

a) إضافة 7MG إلى النهاية `5 لجزيء الـ RNA المرسال البدئي. يقوم إنزيم Guanylyl transferase أولاً بنقل الغوانين من GTP وربطه مع أول نيوكليوتيد في النهاية `5 برابطة فوسفورية ثنائية الإستر من النوع `5 إلى `5. إثر ذلك، يتواسط إنزيم Guanine–7–methyl transferase إضافة جذر ميثيل إلى الكربون 7 للغوانين، وأخيراً يضيف إنزيم 2`–O–methyl transferase عادةً جذر ميثيل آخر إلى النيوكليوتيد التالي للغوانين.

b) إضافة ذيل عديد الأدنيل إلى النهاية `3 على مرحلتين: المرحلة الأولى عبر شطر جزيء الـ RNA المرسال البدئي نُزلاً من الموقع AAUAAA بتواسط إنزيم شطر داخلي Endonuclease، المرحلة الثانية يتواسط poly(A) polymerase إضافة ذيل عديد الأدنيل إلى النهاية `3 المتولدة بعد الشطر السابق.

3.2.6. تحرير الـ RNA (RNA editing): تغيير محتوى المعلومات في جزيئات الـ RNA المرسال

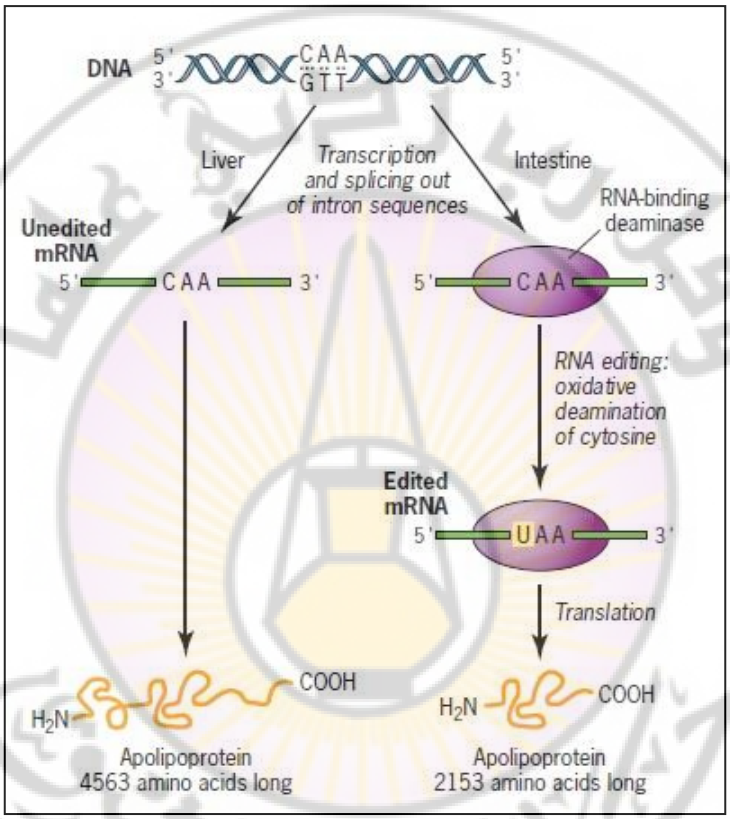
تبعاً للمُسَلَّمَة الأساسية في البيولوجيا The Central Dogma، تَعْبُر المعلومات الجينية من الـ DNA إلى الـ RNA إلى البروتين بعملية التعبير الجيني، وعادة لا يتم تعديل أي من المعلومات خلال هذه العملية. لكن اكتشاف آلية تحرير الـ RNA (RNA editing) أبرز أن هنالك استثناءات للقاعدة العامة. تعدل آلية تحرير الـ RNA من محتوى منتسخات الجينات بطريقتين:

1) عبر تغيير بنى الأسس النيوكليوتيدية.

2) عبر إضافة أو حذف نيوكليوتيد اليوراسيل.

ينتج عن النمط الأول من التعديلات استبدال أحد الأسس النيوكليوتيدية بغيره، ويتم ذلك نادراً. ولفهم هذه الآلية نضرب مثالاً اكتُشف لدى دراسة الجينات المُرمِزة لبروتين صميم (طليعة) البروتين الشحمي- ب Apolipoprotein-B (*apo-B* gene) والـ RNA المرسال الناتج عنها في كل من الأرانب والإنسان. تقوم طلائع البروتينات الشحمية الموجودة في الدم بنقل أنواع محددة من جزيئات الدسم في جملة الدوران مثل الكوليسترول والأحماض الدسمة، في الكبد يُرَمِّزُ الـ RNA المرسال لجين *apo-B* بروتيناً كبير الوزن الجزيئي مؤلفاً من 4563 حمضاً أمينياً، في حين يُرَمِّزُ الـ RNA المرسال نفسه في الأمعاء بروتيناً يتألف من 2153 حمضاً أمينياً فقط. السبب في ذلك هو أنه في الأمعاء يتحول أحد نيوكليوتيدات السيتوزين في منتسخ الـ RNA المرسال إلى يوراسيل بحيث يشكل رامز توقف Stop codon يوقف عملية الترجمة باكراً ويؤدي إلى إنتاج البروتين الأصغر حجماً، الشكل 18.6. يتم قلب

السيتوزين إلى يوراسيل عبر بروتين يرتبط بتسلسل نوعي على الـ RNA المرسال ويقوم بإزالة المجموعة الأمينية من السيتوزين محولاً إياه إلى يوراسيل.



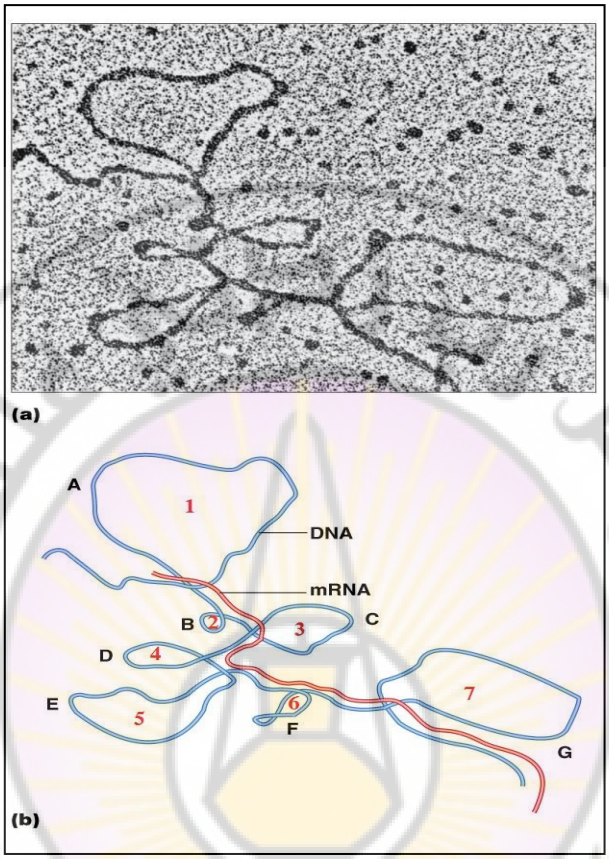
الشكل 18.6: تحرير الـ RNA المرسال المُرمِز لبروتين Apolipoprotein–B في أمعاء الثدييات.

ينتج عن ترجمة المنتسخ الناضج (غير المُحَرَر Unedited) في الكبد بروتين بطول 4563 حمضاً أمينياً، في حين يرتبط أحد إنزيمات إزالة الأمين Deaminase في الأمعاء بالرامز CAA محولاً إياه إلى UAA (وهو أحد روامز توقف عملية الترجمة) وهذا يؤدي إلى إنتاج بروتين مبتور بطول 2153 حمضاً أمينياً فقط في الأمعاء ناتجة عن ترجمة منتسخ الجين الأولي نفسه في الكبد.

4.2.6. الجينات المُتقطعة في حقيقيات النوى: الإكسونات Exons والإنترونات Introns

يعود التمييز بين التسلسلات المُنتَسَخة والمُترجمة (الإكسونات) وبين التسلسلات المُنتَسَخة وغير المُترجمة (الإنترونات) إلى العام 1977، إذ لوحظ وجود تسلسلات موجودة في بنية الـ RNA المرسال البدئي Pre–mRNA لجين البيتا غلوبين β– globin في الأرانب وغائبة في الـ RNA المرسال الناضج Mature mRNA الخاص بها الذي يترجم في السيتوبلازما، أطلق عليها الإنترونات **Intr**ons اختصاراً لمعنى التسلسلات المتداخلة **Int**ervening sequences، في حين أُطلق على باقي التسلسلات الإكسونات **Ex**ons تمييزاً لمعنى التسلسلات المُعَبَّر عنها **Ex**pressed sequences. يمكن تحديد مواقع الإنترونات في إحدى الجينات التي تحويها عبر تهجين سلسلة الـ RNA المرسال الناضج مع DNA الجين نفسه. إذ يزيح الـ RNA المرسال الناضج بشروط تهجين خاصة أحد طاقي الـ DNA ليرتبط بدلاً عنه الـ RNA مع تسلسله المتمم. يؤدي ذلك إلى ظهور عدد من العُرى Loops تمتد خارج شريط الـ DNA ويساوي عددها عدد الإنترونات، حيث ترتبط سلسلة الـ RNA المرسال الناضج فقط مع تسلسلات الإكسونات مزيحةً تسلسلات الإنترونات التي لا تتهجن معها وتبرز خارج جزيء الـ DNA، الشكل 19.6.

لا تحتوي جميع الجينات في حقيقيات النوى على الإنترونات. مع ذلك، يفوق عدد الجينات الحاوية على الإنترونات تلك التي لا تحتويها في الحيوانات والنباتات الراقية. ويؤدي وجود الإنترونات في كثير من الجينات إلى زيادة كبيرة في طول الجين، إذ عادة ما تشكل الإكسونات قطعاً قصيرة متناثرة بين الإنترونات الطويلة.



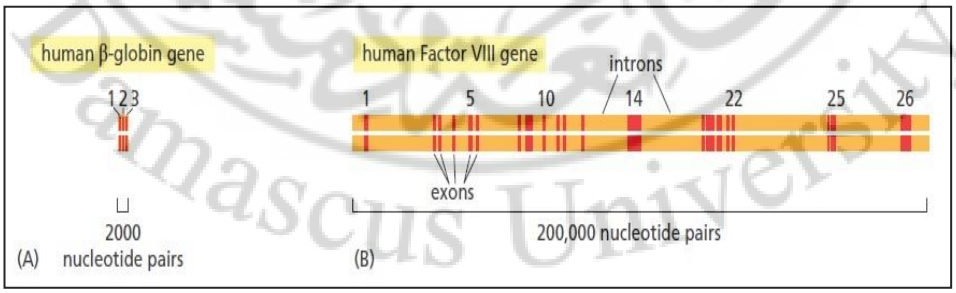
الشكل 19.6: صورة إلكترونية مجهرية (a) مع الشكل التوضيحي (b) تُظهر ناتج التهجين بين جين Ovalbumin والـ RNA المرسال الناضج المُنتَسَخ منها في الدجاج. يُظهر الشكل ناتج التهجين الذي هو جزيء متغاير مكون من جزيء الـ RNA المرسال الناضج وجزيء الـ DNA (DNA–RNA Heteroduplex) مع خروج تسلسلات الإنترونات خارج سلسلة الـ DNA. يبدو في الشكل سبعة إنترونات (A–G) على شكل عُرى مفردة الطاق غير هجينة تبرز خارج المناطق المُتَهجنة.

ويتراوح طول الإنترونات من 50 نيوكليوتيداً إلى الآلاف من النيوكليوتيدات، كما يختلف عددها من جين إلى أخرى. فعلى سبيل المثال، تحتوي الجين المُرمزة لـ β–

globin على إنترونين يتداخلان بين 3 إكسونات، في حين تتألف الجين المُرمزة لعامل التخثر الثامن من 26 إكسوناً و25 إنتروناً، الشكل 20.6. أما أكبر الجينات المعروفة في الإنسان فهي جين *DMD* التي يبلغ طولها 2.5 مليون نيوكليوتيد مع احتوائها على 78 إنتروناً. تؤدي الطفرات في جين *DMD* إلى داء حثل دوشين العضلي Duchenne muscular dystrophy.

وعلى الرغم من أن الدور الحيوي للإنترونات غير معروف بدقة وقد يتغاير من إنترون لآخر، فقد تراكمت أدلة كافية أشارت إلى دور محتمل لكثير من الإنترونات تتلخص في:

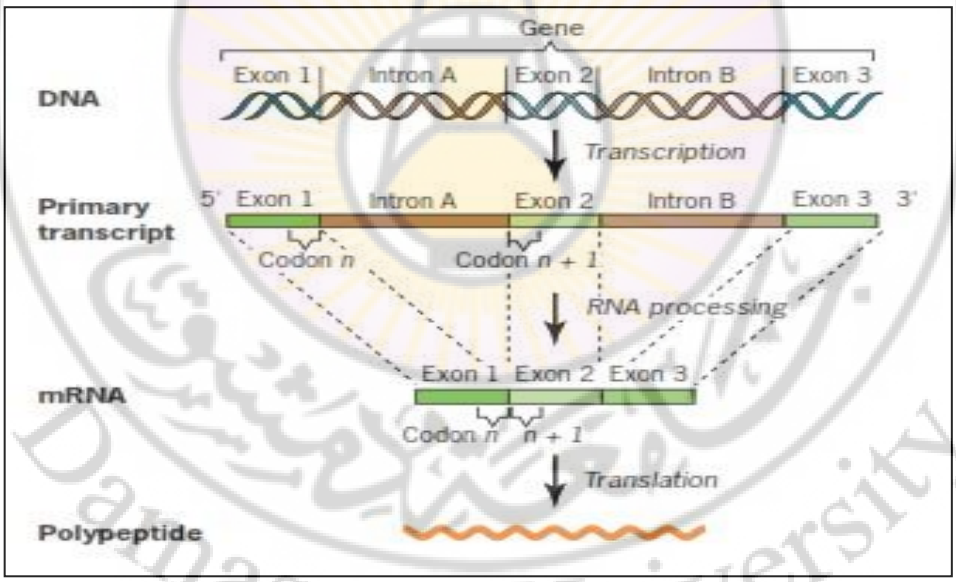
1. تؤدي دوراً في تنظيم التعبير الجيني للجينات التي تحتويها.
2. تحتوي على محضضات بديلة نوعية لبعض النسج.
3. تحتوي على تسلسلات تعزز تراكم جزيئات الـ RNA المُنتَسَخ.
4. معدل حدوث الطفرات أعلى في الإنترونات بالمقارنة مع الإكسونات
5. هناك فرضيات تفسر وجود الإنترونات كنتيجة لدمج الجينات بعضها مع بعض خلال تطور الكائنات الحية لتشكل الجينات التي نعرفها اليوم.



الشكل 20.6: شكل ترسيمي يوضح عدد إكسونات (باللون الأحمر) وإنترونات (باللون البرتقالي) جينتي Human β-globin (A) وعامل التخثر الثامن البشري (B).

5.2.6. إزالة تسلسلات الإنترونات عبر تضفير الـ RNA (RNA Splicing)

كما ذُكِرَ في الفقرة السابقة، تحتوي معظم جينات النواة في حقيقيات النوى إنترونات تُزال بعملية التضفير Splicing قبل خروج الـ RNA المرسال الناضج من النواة، أي بعد الانتساخ وقبل الترجمة (الشكل 21.6). دلت الأبحاث الحديثة أن تضفير تسلسلات الإنترونات يمكن أن يؤثر في التعبير الجيني، وبرزت هذه الأهمية بعد توثيق أثر الطفرات في موقع التضفير على حدوث عدد من الأمراض، من أهمها اضطرابات الهيموغلوبين والتلاسيميا.



الشكل 21.6: تضفير الـ RNA. أي إزالة الإنترونات وإعادة ربط الإكسونات. يُلاحظ ترقيم النيوكليوتيد الأخير من الإكسون الأول ويتبعه في الترقيم مباشرة النيوكليوتيد الأول من الإكسون الثاني بعد التضفير، بحيث تحافظ عملية التضفير على جميع التتاليات النيوكليوتيدية في الإكسونات وتزيل جميع تتاليات الإنترونات.

يجب أن تتم عملية التضفير بدقة متناهية لجزيئات الـ RNA المرسال التي تُرمز بروتينات، أي يجب أن يجري ضم الإكسونات بعضها مع بعض بدقة لا تحتمل الخطأ حتى بنيوكليوتيد واحد لتضمن بذلك عدم تغير قراءة الروامز في أثناء الترجمة ومنعاً لتشكل طفرات إنزياح الإطار. يتطلب إنجاز عملية التضفير بدقة متناهية وجود إشارات تضفير عالية الدقة تتضمن تسلسلات نيوكليوتيدية داخل الإنترونات وفي مواقع اتصال الإكسونات مع الإنترونات.

مع ذلك، تكون التتاليات الوحيدة المُصانة بشكل كلي في الإنترونات المختلفة عبارة عن نيوكليوتيدين فقط على طرفي الإنترون كما يلي:

مع العلم أن التتاليات المُصانة على طرفي الإنترون والمُوضحة أعلاه موجودة في طاق الـ DNA غير المرصاف (المماثل لمُنتَسَخ الـ RNA فيما عدا استبدال اليوراسيل U في الـ RNA بدلاً عن الثيمين T في الـ DNA).

أظهر الباحثون أن هناك ثلاثة أنماط متميزة لإزالة الإنترونات من مُنتسَخَات RNA البدئية (طلائع الـRNA):

1) تُشطر طلائع الـ RNA الناقل (tRNA) عبر تفاعلات شطر دقيقة تتم داخل جزيء الـ RNA الناقل وتُحَفّز بفاعليات إنزيمية لإنزيمات اقتطاع الـ RNA الداخلية Endonucleases التي تُزيل الإنترونات ومن ثُم يُعيد الليغاز Ligase ربط الإكسونات مع بعضها.

2) تُزال إنترونات بعض طلائع الـ RNA الريباسي (الريبوزومي) عبر تحفيز ذاتي autocatalysis متواسط بجزيء الـ RNA نفسه ولا يحتاج ذلك إلى فاعلية إنزيمية بروتينية.

3) تُشطر طلائع الـ RNA المرسال المُتغايرة الموجودة في النواة (hnRNA) بتفاعلات تتبع خطوتين اثنتين تقوم بهما بروتينات نووية ريبية تدعى جُسيمات التضفير Spliceosomes. وهذا النمط الذي سندرسه هنا.

جُسيمات التضفير Spliceosomes: معقدات هجينة من الـ RNA والبروتين وتشبه إلى حد بعيد الريباسات، إذ تحتوي على جزيئات RNA صغيرة تدعى جزيئات الـ RNA النووي الصغيرة Small Nuclear RNAs (SnRNAs) إضافة إلى نحو 40 بروتيناً. يُظهر الشكل 22.6 مرحلتي تضفير طليعة الـ RNA المرسال ، وذلك على الرغم من أن كثيراً من تفاصيل العملية غير معروفة حتى الآن. تسهم خمسة أنواع من الـ RNA النووي الصغير، تدعى U1 وU2 وU4 وU5 وU6، في عملية التضفير من خلال كونها أجزاء من معقد جُسيم التضفير Spliceosome. يقع U3 في النوية، ويكون مسؤولاً عن تشكيل الريباسات، ولا يتدخل في تضفير الـ RNA المرسال. يتراوح حجم جزيئات SnRNAs بين 100 نيوكليوتيد في U6 إلى 215 نيوكليوتيد في U3. لا توجد جزيئات الـ SnRNA بشكل حر ولكن دائماً بشكل معقدات RNA–protein تدعى البروتينات النووية الريبية الصغيرة Small Nuclear Ribonucleoproteins (snRNPs).

تضم المرحلة الأولى من التضفير شطر الإنترون من نهايته `5، أي بين نهاية الإكسون وبين النيوكليوتيد الأول في الإنترون والذي هو G، وتشكيل رابطة فسفورية

ثنائية الإيستر بين الكربون `5 للغوانين عند موقع الشطر والكربون `2 للأدنين المُصان قرب النهاية `3 للإنترون، وتتطلب هذه المرحلة طاقة توفرها جزيئات الـATP. في المرحلة الثانية يُشْطَر موقع التضفير `3 للإنترون وبعدها يتم ربط الإكسونين سوية عبر رابطة فوسفورية ثنائية الإيستر بين هيدروكسيل النيوكليوتيد الأخير في الإكسون السابق ومجموعة فوسفات النيوكليوتيد الأول في الإكسون التالي. وهكذا يصبح بعدها الـ RNA المرسال ناضجاً وجاهزاً لمغادرة النواة إلى السيتوبلازما حيت تتم ترجمته على الريباسات.

3.6. الترجمة واصطناع البروتينات

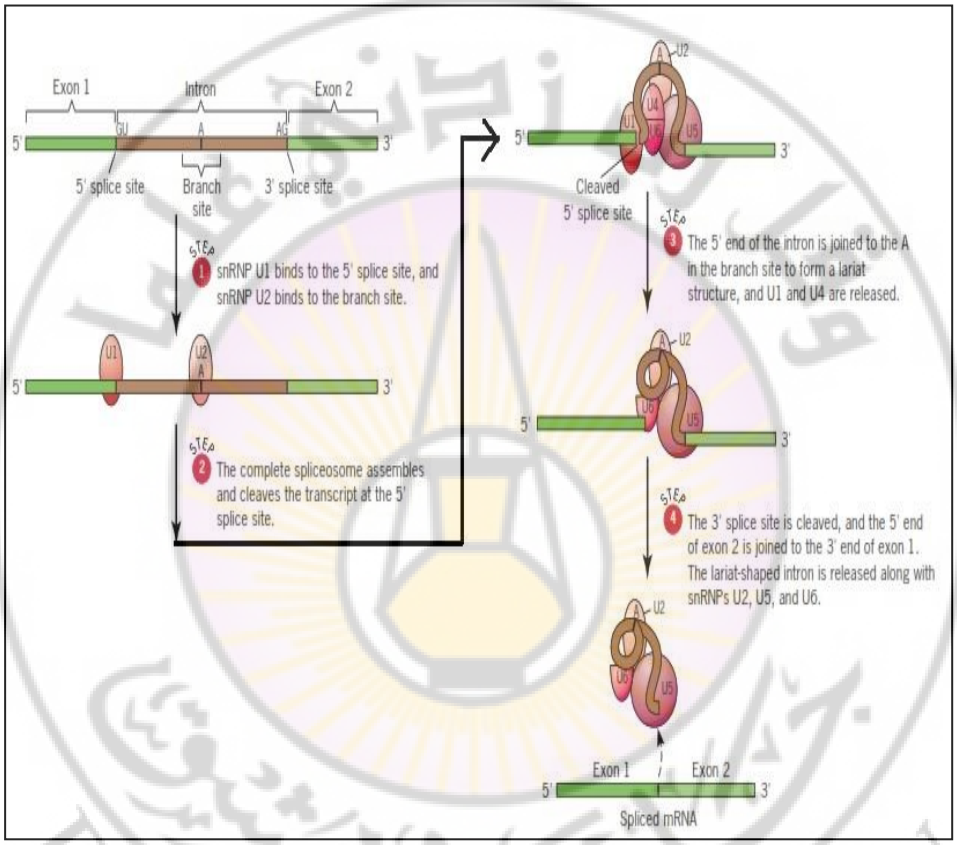
Translation, and protein synthesis

تأتي عملية الترجمة بعد عملية الانتساخ، وكلتا العمليتين تشكلان مايُعرف بالتعبير الجيني. تتضمن عملية الترجمة فك الشيفرة (الكودونات) المحمولة في الـ RNA المرسال الناضج وترجمتها فعلياً على شكل سلاسل ببتيدية والتي بدورها تشكل أساس جميع أنواع البروتينات في الخلية.

1.3.6. بنية البروتينات

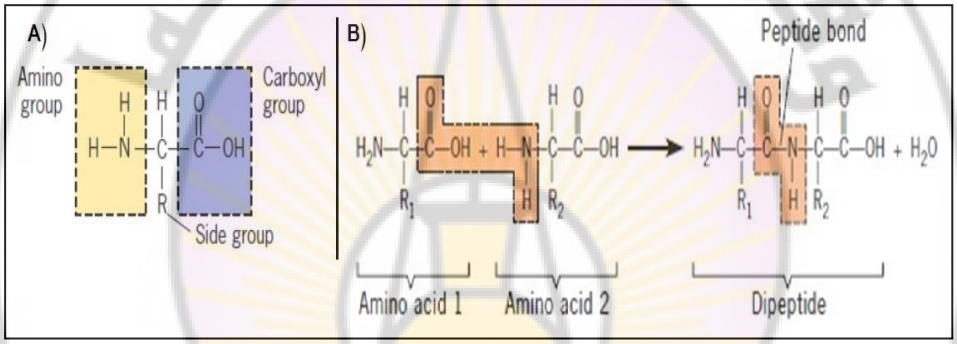
تشكل البروتينات 15% من الوزن الرطب للخلايا ولها أدوارٌ مهمةٌ في الخلية، وتتألف البروتينات من عديدات الببتيد، يُرَمِّزُ كلَ عديد ببتيد (سلسلة ببتيدية) أحدُ الجينات. يتألف عديد الببتيد من تتال طويل من الأحماض الأمينية المرتبطة معاً بروابط تساهمية تدعى الروابط الببتيدية. يوجد 20 حمضاً أمينياً في معظم

البروتينات، كل الأحماض (عدا البرولين) تحتوي على مجموعة أمينية حرة ومجموعة كربوكسيلية حرة، الشكل 23.6.



الشكل 22.6: مراحل تضفير الـ RNA المرسال البدئي. 1) يرتبط البروتين النووي الريبيU1 إلى النهاية `5 للإنترون والبروتين النووي الريبيU2 إلى موقع التفرع المُصان داخل الإنترون. 2) يتشكل كامل جسيم التضفير ويشطر النهاية `5 للإنترون. 3) ترتبط النهاية `5 للإنترون المشطور مع موقع التفرع داخل الإنترون نفسه مشكلة البنية الملتوية. 4) يتم شطر النهاية `3 للإنترون ويتحرر الإنترون مع البروتينات النووية المرتبطة به ويُعاد ربط الإكسونين مع بعضهما بوساطة إنزيم الليغاز.

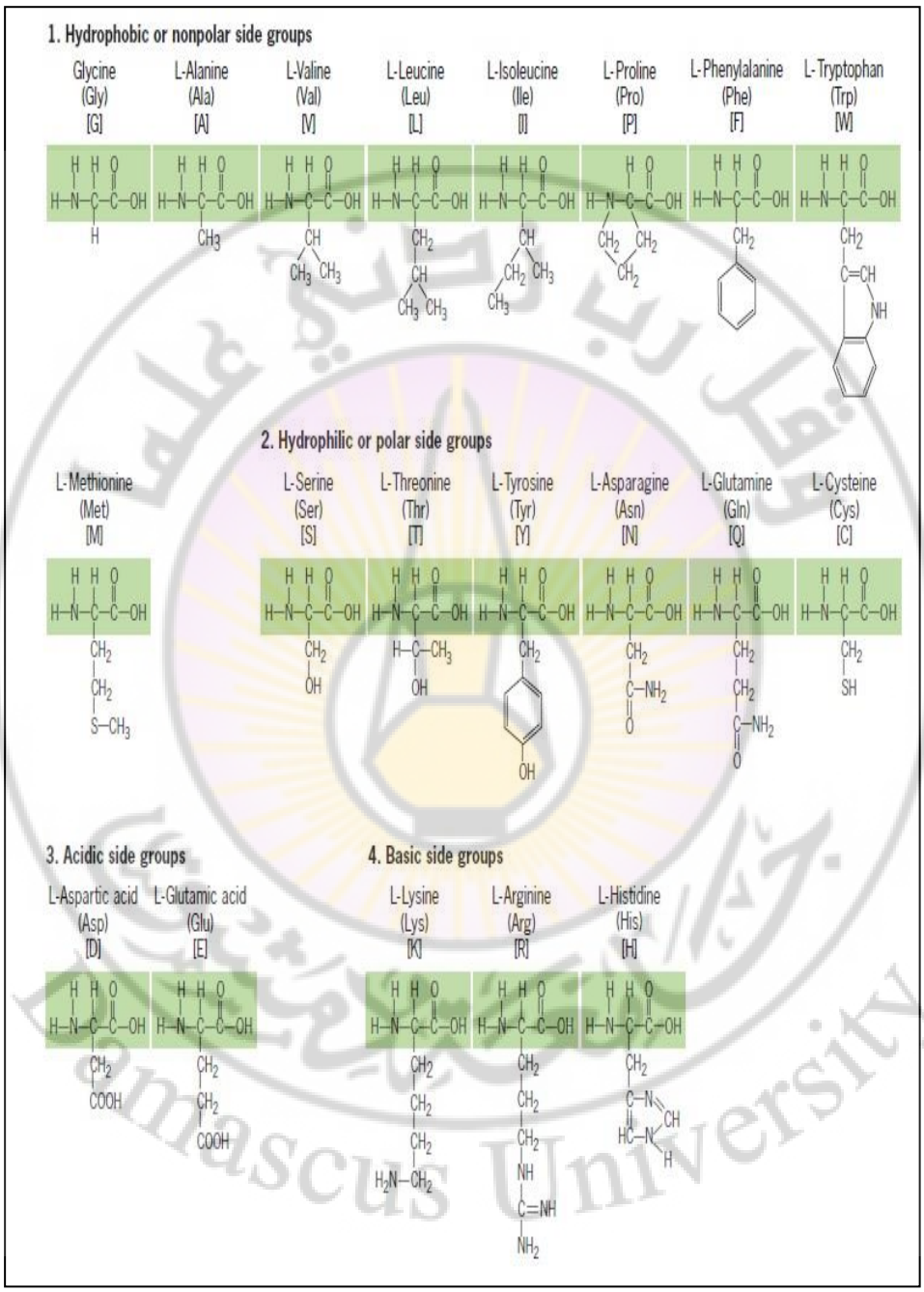
يتألف الببتيد من اثنين أو أكثر من الأحماض الأمينية، أما عديدات الببتيد فهي تتاليات طويلة من الأحماض الأمينية تتراوح بين (51 في الأنسولين إلى أكثر من 1000 في بروتين الفبروين الموجود في الحرير). العدد الكلي لاحتمالات عديد ببتيد بطول 7 هو 20^7 ويساوي 1.28 مليار احتمال، في حين يكون العدد الكلي لاحتمالات عديد ببتيد بطول 100 حمض أميني هو 20^{100}. وهنا تبرز أهمية تحديد التتالي المفيد والوظيفي للأحماض الأمينية والمُشَفَر في مادتنا الوراثية.



الشكل 23.6: A) البنية العامة للحمض الأميني، حيث يحتوي كل حمض أميني على ذرة كربون مركزية مرتبطة بزمرة أمينية وبزمرة كربوكسيلية وذرة هيدروجين وجذر جانبي R هو الذي يختلف بين الحموض الأمينية.

B) يرتبط حمضان أمينيان برابطة ببتيدية لتشكيل ثنائي ببتيد. تنتج الرابطة الببتيدية بتفاعل نزع ماء (بلمهة) من الزمرة الكربوكسيلية للحمض الأميني الأول والزمرة الأمينية للحمض الأميني الثاني.

تُقسَم الأحماض الأمينية بحسب الجذر R الموجود في كل حمض إلى أربع مجموعات، الشكل 24.6:



الشكل 24.6: البنية الكيميائية والأنواع الأربعة للأحماض الأمينية.

1. الأحماض الأمينية الكارهة للماء (غير القطبية): الغليسين – الألانين – الفالين – اللوسين – الإيزولوسين – البرولين – الفينيل ألانين – التربتوفان – الميثيونين.
2. الأحماض الأمينية المحبة للماء (القطبية): السيرين – الثريونين – التيروزين – الأسباراجين – الغلوتامين – السستئين.
3. الأحماض الأمينية الحمضية : الحمض الأسبارتي – الحمض الغلوتامي.
4. الأحماض الأمينية القلوية: الليزين – الأرجينين – الهستيدين.

يمكن تمييز أربعة مستويات من بنى البروتينات، الشكل 25.6، هي:

1) البنية الأولية Primary structure: وهي تسلسل الحموض الأمينية ونوعها، تحدد البنية الأولية تسلسل مُنتسخات الجينات (أي الـ RNA المرسال الناضج).
2) البنية الثانوية Secondary structre: وهي درجة التفاف الأحماض الأمينية نسبة لبعضها بعضاً في المستوي نفسه، وتتمثل بشكلين هما: ملاءة أو صفيحة بيتا المُثناة Beta sheet وحلزون ألفا Alpha helix.
3) البنية الثالثية Tertiary structure: وهي التفاف سلسلة عديد الببتيد في الفراغ.
4) البنية الرابعية Quaternary structure: وهي توجد فقط في البروتينات التي تحتوي على أكثر من سلسلة عديد ببتيد.

تتثبت البنية الثانوية للبروتين بالروابط الهيدروجينية بين الأحماض الأمينية المُتقابلة في سلاسل بيتا أو حلزون ألفا.

تتثبت البنية الثالثية والرابعية إن وجدت بالروابط الهيدروجينية والجسور الملحية بين الشحنات المتقابلة والروابط الكارهة للماء وقوى فاندرفالس، والروابط ثنائية الكبريت

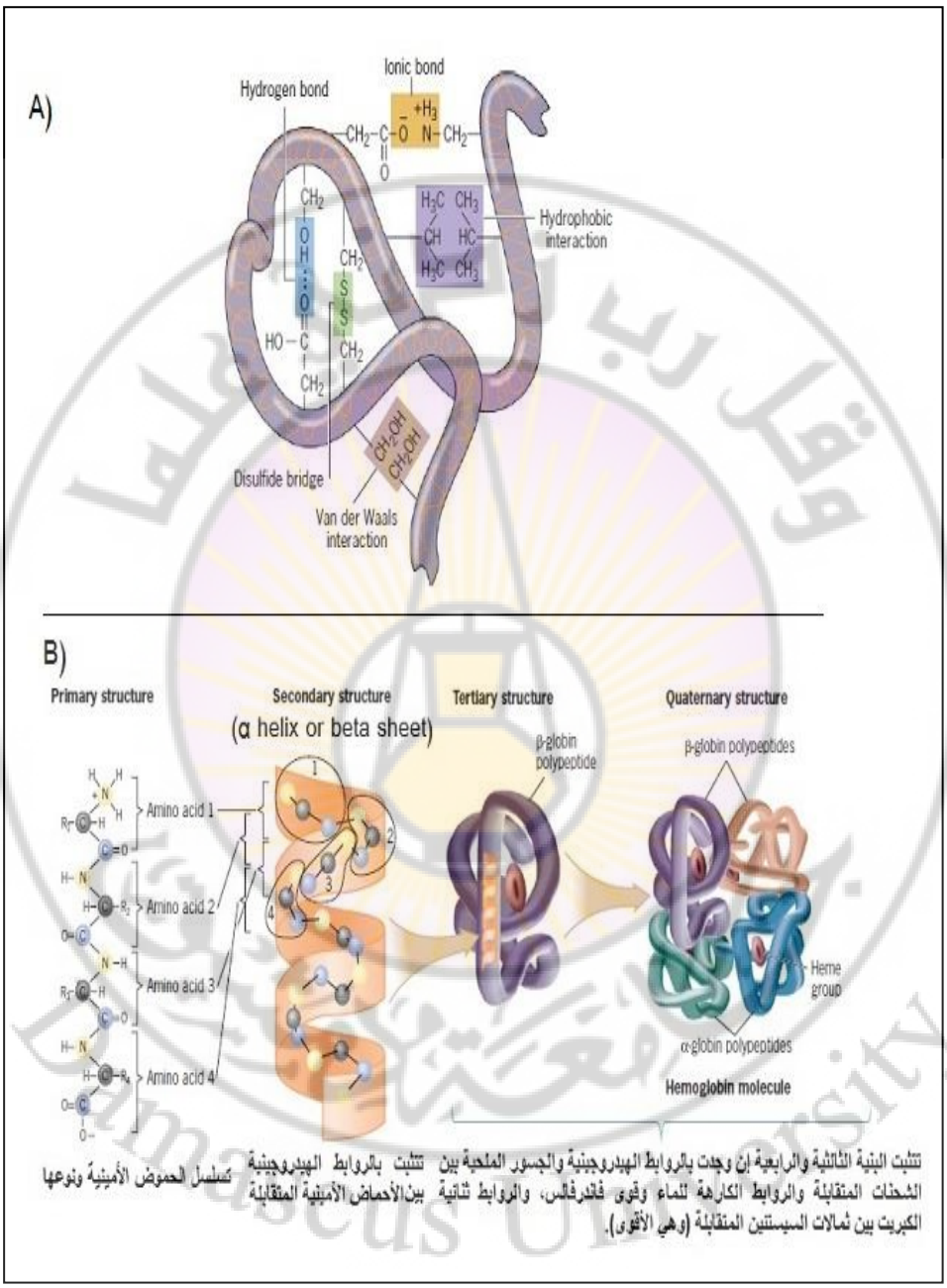
بين ثمالات السيستئين المتقابلة (وهي الأقوى بين الروابط سابقة الذكر)، الشكل 25.6.

تحدث عملية طي البروتين Prtoein folding – أي التفاف سلسلة عديد الببتيد على نفسها في المستوي نفسه (ثنائي البُعد) أو فراغياً (ثلاثي البعد) – بشكل تلقائي وغالباً تحدده البنية الأولية للبروتين، فإذا ما تعرض البروتين إلى التمسخ Denaturation وتفككت البنية الثالثية له، يمكن للبروتين أن يُعاود الالتفاف والانطواء تلقائياً أو بمساعدة بعض البروتينات التي تُدعى بالشابيرونات Chaperones ويأخذ الشكل الفراغي نفسه والبنية الثالثية الأصلية التي كان عليها قبل تمسخه.

يمثل بروتين الهميوغلوبين (خضاب الدم) الموجود في الكريات الحمراء مثالاً ممتازاً لشرح البنى الأربع، الشكل 25.6.

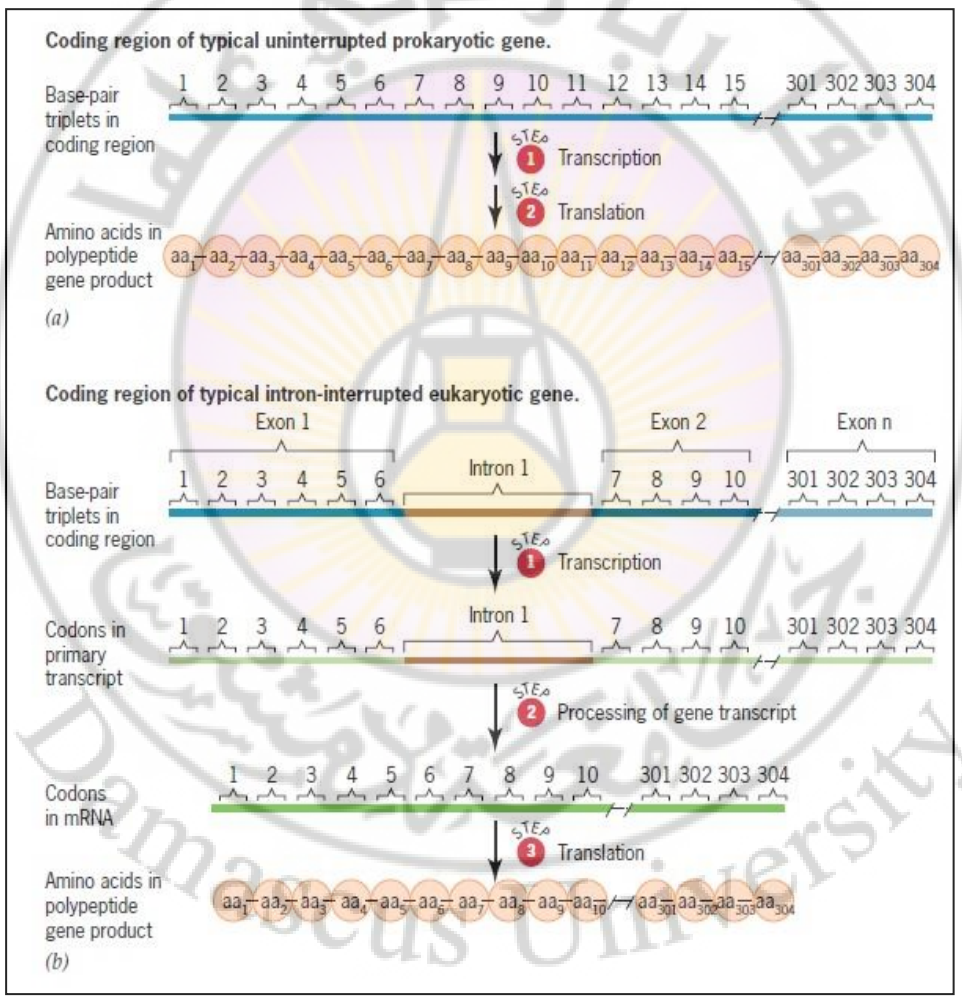
2.3.6. العلاقة الخطية بين الـ RNA المرسال وعديد الببتيد

تكون العلاقة خطية Linear بين الجينات ومنتجاتها من عديدات الببتيد في كل من بدائيات وحقيقيات النوى، وبالتحديد بين الرامز الوراثي المكون من ثلاثة نيوكليوتيد وبين كل من الأحماض الأمينية. تم إثبات العلاقة الخطية بين تتاليات الجين وتتاليات الأحماض الأمينية التي تُرمزها من خلال تجارب عدة أساسية تتضمن تطفير Mutating الـ DNA وملاحظة التغيّر الحاصل في النمط الظاهري للبروتينات المُطَفَرة، حيث كان الارتباط مباشراً بين التغير النيوكليوتيدي والتغير في الحمض الأميني الناتج عن هذا التطفير. وتظهر هذه العلاقة الخطية بوضوح في بدائيات النوى إذ لا إنترونات تفصل بين التتاليات المُرمِزّة للأحماض الأمينية.



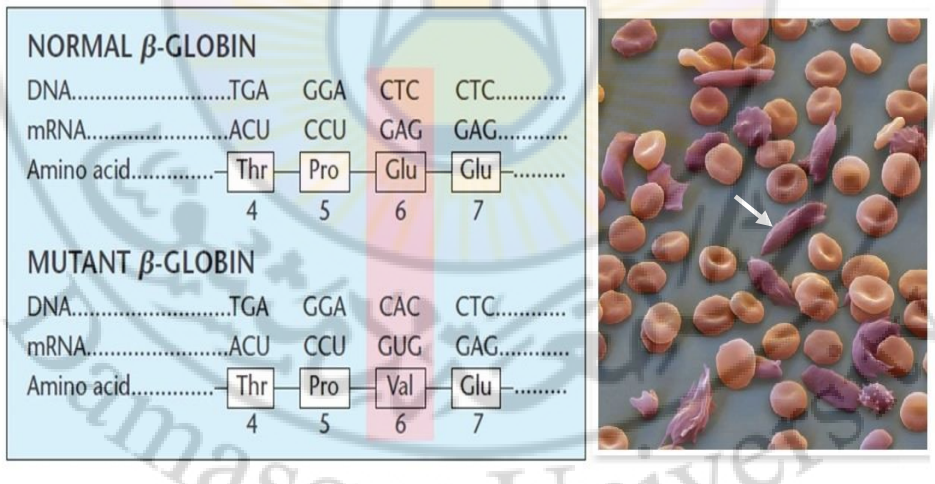
الشكل 25.6: A) أنواع الروابط المُثَبِتة للبنية الثالثية للبروتين. B) البنية الأولية والثانوية والثالثية والرابعية لبروتين الهيموغلوبين الموجود في كريات الدم الحمراء.

مع ذلك، لا يلغي وجود الإنترونات في جينات حقيقيات النوى خطيّة هذه العلاقة، بل يُغير فقط من التقابل الفيزيائي للتتاليات المُرمِزّة في شريط الـ DNA مع الأحماض الأمينية، وتعود هذه العلاقة لتظهر بوضوح مرة أخرى بين الـ RNA المرسال الناضج (بعد إزالة الإنترونات) وبين تتاليات الأحماض الأمينية، الشكل 26.6.



الشكل 26.6: العلاقة الخطية بين الجينات ومنتجاتها من عديدات الببتيد في كل من بدائيات النوى (a) وحقيقيات النوى (b).

ومن أبسط وأول الأمراض التي تم فيها ربط حدوث طفرة وحيدة مع تغير الحمض الأميني الناتج عن تبدل الرامز الوراثي الخاص به هو فقر الدم المنجلي Sickle-cell anemia، إذ تبدو العلاقة خطية وواضحة جداً بين الطفرة النقطية Point mutation في جين بيتا غلوبين المؤدية إلى تغير نيوكليوتيد واحد فقط من T إلى A في الرامز السادس، مما ينتج عنه تغير الحمض الأميني المُشَفَّر بـ CTC (الحمض الغلوتامي Glu) إلى الحمض الأميني المُشَفَّر بـ CAC (القالين Val)، الأمر الذي يؤدي إلى تشكل الخضاب المنجلي Sickle Hemoglubin، وتغير شكل الكرية الحمراء إلى الشكل المنجلي بدل القرص مقعر الوجهين الذي تمتلكه الكرية الحمراء في الحالة الطبيعية، الشكل 27.6.



الشكل 27.6: أثر الطفرة النقطية في الرامز السادس لجين بيتا غلوبين في استبدال القالين بدل الحمض الغلوتامي وتغير شكل الكريات الحمراء (إلى اليمين) من الشكل مقعر الوجهين إلى الشكل المنجلي (السهم).

3.3.6. خصائص الرامِز الجيني

Properties of the genetic code

1- يتألف كل رامِز (راموز أو كودون) Codon من ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية في الـ RNA المرسال الناضج، ويحددُ كلُ رامزٍ حمضاً أمينياً واحداً في عديد الببتيد الناتج.

2- الرامِز الجيني لا يحتوي فواصل، أي لا توجد فواصل أو أي من علامات الترقيم الأخرى بين المناطق المُرَمِزة في الـ RNA المرسال الناضج. وخلال الترجمة، تُقرَأ الروامِز بشكل متتالٍ وغير متقطع.

3- الرامِز الجيني متعدد. فجميع الأحماض الأمينية، إلا اثنين منها تُحدد بأكثر من رامِز.

4- الرامِز الجيني غير متداخل Nonoverlapping. ينتمي كل نيوكليوتيد إلى واحد فقط من الروامز، باستثناء بعض الحالات الخاصة حين تتداخل بعض الجينات وتتم قراءة التسلسل النيوكليوتيدي بإطاري ترجمة مختلفين.

ملاحظة (1): يُدعى التتالي النيوكليوتيدي المُستَمِر للـ RNA المرسال بدءاً من الرامز AUG إلى أحد روامِز الإيقاف بإطار القراءة المفتوح للترجمة Open Reading Frame (ORF).

5- الرامِز الجيني مرتب ومُنَظم. تكون الروامِز المُرَمِزة للحمض الأميني الواحد، وكذلك المُرَمِزة لأحماض أمينية مُتشابهة بالخصائص الكيميائية، متشابهة وتختلف عادةً بنيوكليوتيد واحد.

6- تتضمن الراومِز الجينية رامِز بدء Start codon واحد هو AUG وثلاثة روامِز توقف Stop codons هي: UGA, UAG, UAA.

7- الرامِز الجيني عام تقريباً Nearly universal. مع وجود بعض الاستثناءات، تمتلك الروامِز المعنى نفسه وتُقرَأ بالطريقة نفسها تقريباً في جميع الكائنات الحية من الجراثيم إلى الإنسان.

ملاحظة (2): تظهر أهمية أن الرامِز الجيني عام لدى إنتاج بروتينات بشرية في الجراثيم، إذ يتم إدخال جين بشري (الأنسولين مثلاً) في الجراثيم ويُعَّبَر عنه فيها بـ RNA مرسال تتم قراءته وترجمته بالشكل نفسه في الجراثيم كما في الإنسان.

4.3.6. تفسير الرامِز الجيني Deciphering the code

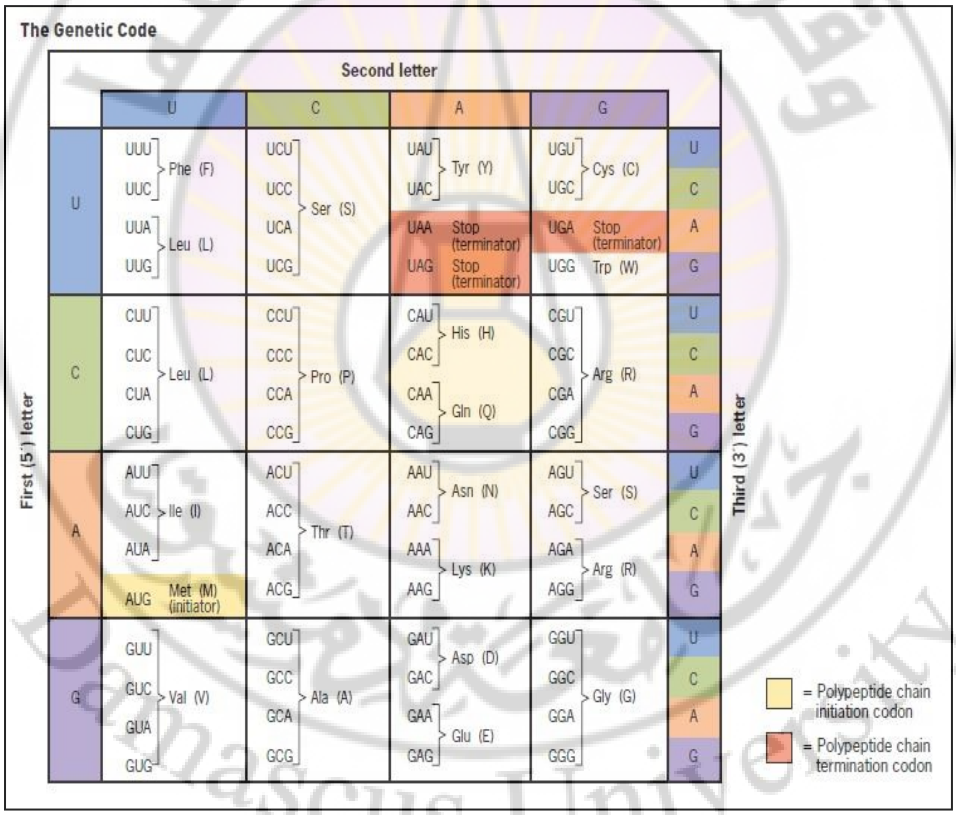
أُجريت العديد من التجارب والتي تكللت بتحديد الروامِز الجينية لكل الأحماض الأمينية بما فيها رامِز البدء الوحيد وروامِز التوقف الثلاثة، الشكل 28.6.

5.3.6. مُتطلبات ترجمة الرامِز الجيني

تتطلب عملية ترجمة المعلومات الجينية المحفوظة ضمن تسلسلات الـ DNA والمُنتَسَخَة إلى الـ RNA المرسال عدداً كبيراً من الجزيئات الكبرية Macromolecules. تشمل هذه الجزيئات:

1. أكثر من 50 عديد ببتيد و3-5 جزيئات RNA موجودة في كل ريباسة Ribosme.
2. على الأقل 20 إنزيماً يقوم كل منها بتنشيط أحد الأحماض الأمينية.
3. 40-60 جزيء RNA ناقل مختلف (tRNA).
4. الكثير من البروتينات المنحلة التي تساعد في مراحل البدء والإطالة والإنهاء.

تحدث الترجمة على الريباسات (الريبوزومات)، وهي بنى كِبرِيِّة معقدة في هيولى الخلية. تتطلب الترجمة ثلاثة أنواع من الـ RNA، جميعها يُنتَسَخ من الـ DNA وهي: جزيء الـ RNA المرسال، 3–5 جزيئات RNA ريبوزومي أو rRNA (كجزء من بنية الريباسة)، 40–60 من جزيئات الـ RNA الصغيرة الناقلة tRNA تعمل كملئمات Adapters تتواسط إدراج الأحماض الأمينية المناسبة في عديدات الببتيد استجابة لتتاليات الـ RNA المرسال النوعية.



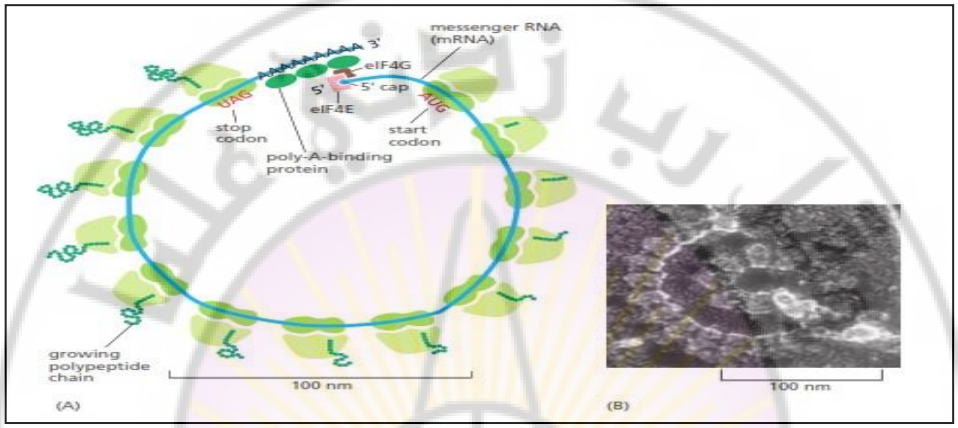
الشكل 28.6: جدول الراوِمز الجينية. يبين أنواع الأحماض الأمينية الناتجة عن كل من الاحتمالات الـ 64 الناتجة عن ترتيب مختلف للنيوكليوتيدات الأول والثاني والثالث في الروامِز الثلاثية. نلاحظ رامِز البدء AUG وروامِز التوقف UAA, UAG, UGA.

1.5.3.6. الريباسات أو الريبوزومات أو الجسيمات الريبية Ribosomes

تُعدُّ الريباسات مختبرات مع آلات ومعدات لصنع البروتينات، وهي غير نوعية (أي إنها تَصْطَنِعُ أياً من عديدات الببتيد المُرمَزَة بجزيء RNA مرسال محدد مهما كان مصدر هذا الـ RNA المرسال ولو حتى من الجراثيم). في كثير من الأحيان، تتم ترجمة جزيء الـ RNA المرسال نفسه بشكل متزامن من قبل عدة ريباسات مما ينتج عنه تشكل بنية عديدات الريباسات Polyribosomes أو الجسميات المتعددة Polysomes، الشكل 29.6. في بدائيات النوى، تنتشر الريباسات في أرجاء الخلية، في حين تتوضع الريباسات عند حقيقيات النوى في الهيولى، وبشكل مكثف على الوجه السيتوبلاسمي لأغشية الشبكة الإندوبلاسمية. تتكون الريباسات من تقريباً 50% بروتين و50% جزيئات RNA، وتتألف من وحيدتين، كبيرة وصغيرة. تتألف كل وحيدة بدورها من جزيء rRNA كبير واحد على الأقل تتجمع عليه البروتينات الريباسية. يتم التعبير عن حجوم الريباسات بوحدة التسدم، ويظهر الشكل 30.6 الفرق في بنية الريباسات بين بدائيات وحقيقيات النوى.

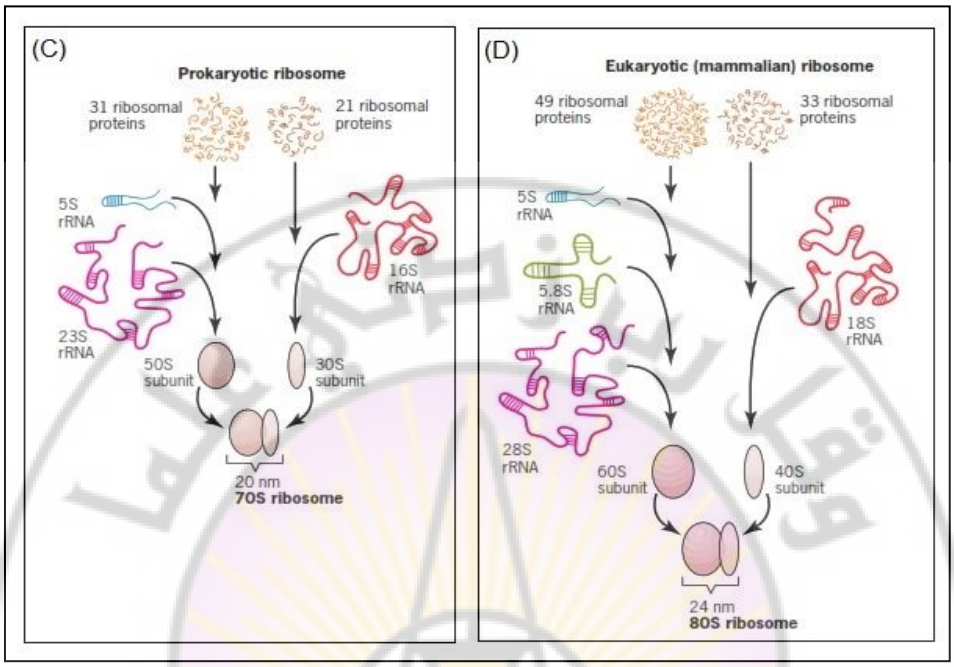
تُنتَسخ جزيئات الـ RNA الريباسي (rRNAs)، كمثيلاتها في الـ RNA المرسال، من الـ DNA المرصاف. يحدث اصطناع الـ rRNA في حقيقيات النوى داخل النوية Nucleolus بتواسط إنزيم الـ RNA بوليميراز 1 (Pol I)، إذ تُعَد النوية جزءاً كثيفاً جداً من النواة تتخصص في اصطناع جزيئات الـ rRNA (الريباسي) وتجميعه مع البروتينات الريباسية. تكون جزيئات الـ RNA الريباسي في الـ DNA على شكل مصفوفات متعاقبة ومتجاورة تفصلها مناطق غير حاوية على جينات. وتُنتَسَخ جينات

الـ RNA الريباسي على شكل طلائع RNA ريباسي rRNA Precursors تخضع لاحقاً لشطر لاحق للانتساخ Post transcriptional cleavage يؤدي إلى إنتاج جزيئات rRNA أصغر حجماً.



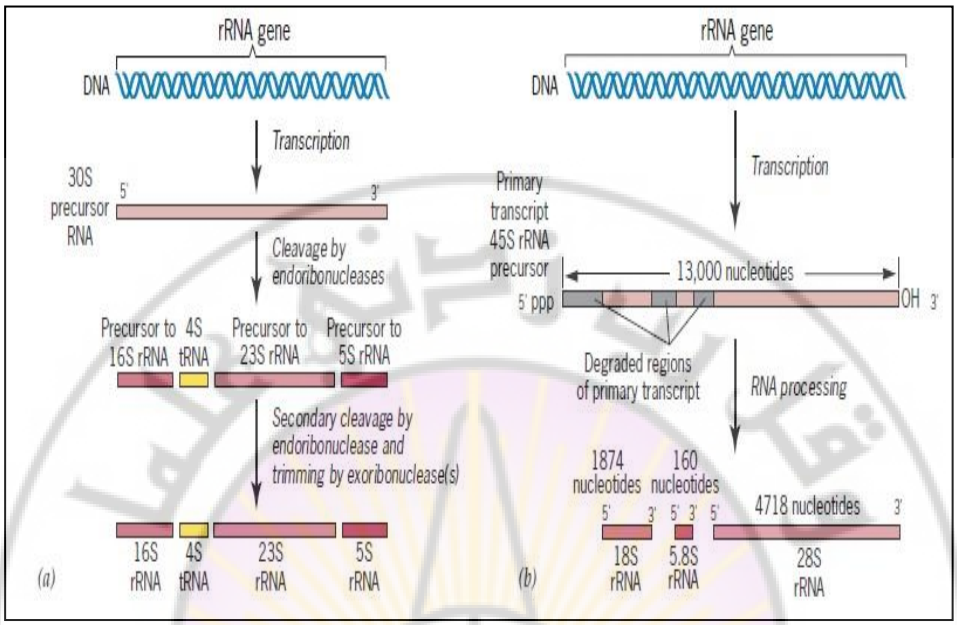
الشكل 29.6: بنية الجسيمات المتعددة Polysomes. تظهر في (A) عدة ريباسات مرتبطة إلى جزيء الـ RNA المرسال، إذ تبدأ ريباسة بالارتباط على النهاية `5 للـ RNA المرسال ثم تسير على طول الـ RNA المرسال باتجاه النهاية `3 إلى أن تُنهي ترجمة عديد الببتيد. حالما تقطع الريباسة مسافة قصيرة على الـ RNA المرسال مغادرةً موقع بدء الترجمة، ترتبط في موقع البدء ريباسة أخرى تشرع هي أيضاً بترجمة الـ RNA المرسال وتلحق بزميلتها بالاتجاه `3، وهكذا تظهر في (B) صورة مجهرية لأحد الجسيمات المُتعددة.

تكون طليعة rRNA (طليعة الـ RNA الريباسي أو الرايبوزمي) في جراثيم *E. coli* بحجم 30S ينتج عن شطرها الإنزيمي جزيئات rRNA 23S, 5S, 16S بالإضافة إلى جزيء RNA ناقل واحد 4S (tRNA). أما في الثدييات فتنتج الجزيئات 5.8S, 18S, 28S عن شطر طليعة حجمها 45S، في حين ينتج 5S عن شطر طليعة rRNA لجين مختلف آخر كما في الشكل 31.6.



الشكل 30.6: بنية الريباسة في بدائيات النوى (C) وحقيقيات النوى (D).

توجد جينات الـ RNA الريباسي بنسخ عدة في مجائن Genomes جميع الكائنات الحية المدروسة حتى الآن. ولا يعد هذا التكرار مدهشاً بالنظر إلى العدد الكبير من الريباسات الموجود داخل الخلايا الحية. ففي الـ *E. coli*، تنتشر 7 جينات rRNA في 3 مواقع مختلفة لصبغي الخلية الوحيد، في حين يتراوح عدد نسخ جينات الـ RNA الريباسي في حقيقيات النوى بين مئات وآلاف النسخ متوزعة بين عدة صبغيات. فمثلاً عند الإنسان، توجد جينات الـ RNA الريباسي (5.8S, 18S, 28S) في الصبغيات 13 و14 و15 و21 و22، في حين توجد مواقع جينات 5S في عدة صبغيات أخرى.



الشكل 31.6: انتساخ وشطر جزيئات الـ RNA الريباسي اللاحق للانتساخ في كل من بدائيات النوى (a) وحقيقيات النوى (b).

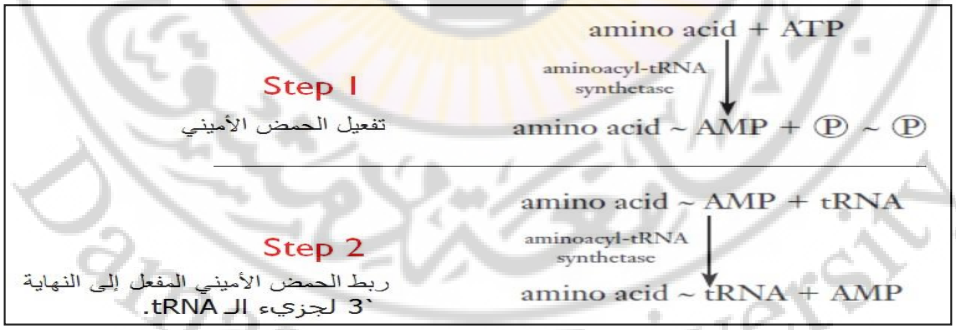
2.5.3.6. جزيئات الـ RNA الناقل

Transfer RNAs (tRNAs)

هي جزيئات RNA يبلغ حجمها 4S وطولها بين 70 و95 نيوكليوتيداً، تأخذ شكل ورقة النفل أو البرسيم. تتواسط ربط حمض أميني محدد مع الرامز النوعي المُشَفِر له، ولذلك تسمى مُلئِمات Adaptors. تحتوي هذه الجزيئات على تتالي نيوكليوتيدي ثلاثي، يسمى الرامز المعاكس Anticodon والذي يكون متمماً لتتالي أحد الروامز في جزيء الـ RNA المرسال، انظر الفصل الأول الشكل 6.1، إذ يتشافع الرامز المعاكس مع الرامز الموافق في جزيء الـ RNA المرسال خلال الترجمة. يوجد 4

جزيئات RNA ناقل لكل حمض من الأحماض الأمينية العشرين. ترتبط الأحماض الأمينية بجزيئات الـ RNA الناقل عبر روابط عالية الطاقة بين المجموعات الكربوكسيلية للأحماض الأمينية والنهاية الهدروكسيلية `3 لجزيئات الـ RNA الناقل (tRNAs). ويتم تحميل Charging الحمض الأميني على جزيء الـ tRNA عبر خطوتين يتواسطهما الإنزيم نفسه الذي يُدعى Aminoacyl–tRNA Synthetase كما في الشكل 32.6.

يوجد على الأقل إنزيم Aminoacyl–tRNA Synthetase واحد لكل حمض من الأحماض الأمينية الـ 20. يُحدد التتالي النيوكليوتيدي في الرامز المُعاكس لجزيء الـ RNA الناقل نوعية كل من جزيء الـ RNA الناقل نفسه ونوع الحمض الأميني المُحمّل عليه، أي وإن جاز التعبير يقرأ إنزيم Aminoacyl–tRNA Synthetase السابق ذكره الرامز المُعاكس للـ RNA الناقل ويفهم من ذلك طبيعة الحمض الأميني الذي يجب تحميله على جزيء الـ RNA الناقل المقروء رامزه المُعاكس.



الشكل 32.6: خطوات تحميل الحمض الأميني على الـ RNA الخاص به. يتم في الخطوة الأولى تفعيل الحمض الأميني عن طريق فسفرته بجزيء ATP، ومن ثم في الخطوة الثانية يتم ربط الحمض الأميني المُفعّل إلى النهاية `3 لجزيء الـ RNA الناقل الخاص بهذا الحمض الأميني.

6.3.6. أطوار ترجمة الرامِز الجيني

Phases of genetic code translation

لابد قبل الحديث عن أطوار الترجمة من ذكر النقاط الرئيسية التالية:

- يحدد التتالي النيوكليوتيدي للـ RNA المرسال الناضج نوعية الأحماض الأمينية المندرجة في تسلسل عديد الببتيد.
- تبدأ ترجمة جزيئات الـ RNA المرسال الناضج عند رامز البدء AUG الذي تسبقه صُعداً تتاليات تدعى التتاليات `5 غير المُترجمة 5` untranslated region (5` UTR)، وتنتهي الترجمة عند إحدى روامز التوقف الثلاثة التي يليها نُزُلاً تتاليات تُدعى التتاليات `3 غير المُترجمة 3`untranslated region (3`UTR).
- تُزَوِّد الريباسة عملية الاصطناع بالجزيئات الكبرية الضرورية لعملية الترجمة.
- تُمثِّل جزيئات الـ RNA الناقل المُلئمات Adaptors المناسبة لإدراج الأحماض الأمينية الموافقة لتسلسل روامز الـ RNA المرسال الناضج المُترجم.
- تحتوي كل ريباسة على ثلاثة مواقع لارتباط الـ RNA الناقل، وهذه المواقع هي: الموقع A أو Aminoacyl site الذي يربط الـ RNA الناقل الآتي إلى الريباسة والمُحمّل بالحمض الأميني، الموقع P أو Peptidyl site الذي يربط الـ RNA الناقل المُحمَّل بسلسلة عديد الببتيد الآخذة في الازدياد حجماً، والموقع E أو Exit tRNA site الذي يربط الـ RNA الناقل الفارغ المُغادر للريباسة والخالي من الحمض الأميني.

- تشترك بدائيات وحقيقيات النوى بمعظم تفاصيل وآليات الترجمة، مع وجود بعض الاختلافات من حيث بنية الريباسات أو العوامل البروتينية الُمساعدة في هذه العملية.

تُقَسَم عملية اصطناع البروتين إلى ثلاثة أطوار هي:

1.6.3.6. طور البدء Initiation Phase

تعريفه: جميع الأحداث التي تسبق تشكل الرابطة الببتيدية التي تربط الحمضين الأول والثاني في سلسلة عديد الببتيد.

مُتطلباته في *E. coli*: الوحيدة الصغيرة 30S، الوحيدة الكبيرة 50S وجزيء mRNA وجزيء tRNA بادئ، وثلاثة عوامل بدء هي IF1، IF2، IF3 وجزيء GTP واحد. يبدأ اصطناع عديد الببتيد بانخراط الـ RNA الناقل الأول المُحمّل بالحمض الأميني الميثيونين (Methionyl–tRNA) والذي يحمل تتالي الرامز المُعاكس `3`UAC5 المتمم والمُقابل لرامز البدء `5`AUG3.

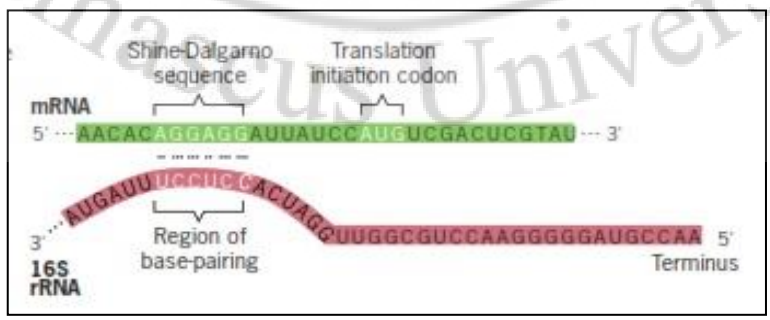
ملاحظة: تبدأ جميع عديدات الببتيد في بدائيات النوى بالحمض الأميني الميثيونين Methionine الذي أُجري له تعديل بإضافة مجموعة فورميل ليصبح اسمه فورميل ميثيونين أو fMet. مع ذلك، يتم شطر الحمض الأميني الأول (الميثيونين) من عدد كبير من عديدات الببتيد بعد انتهاء الترجمة، وبذلك فليس من الضروري أن يكون الحمض الأول في جميع البروتينات الوظيفية هو الميثيونين.

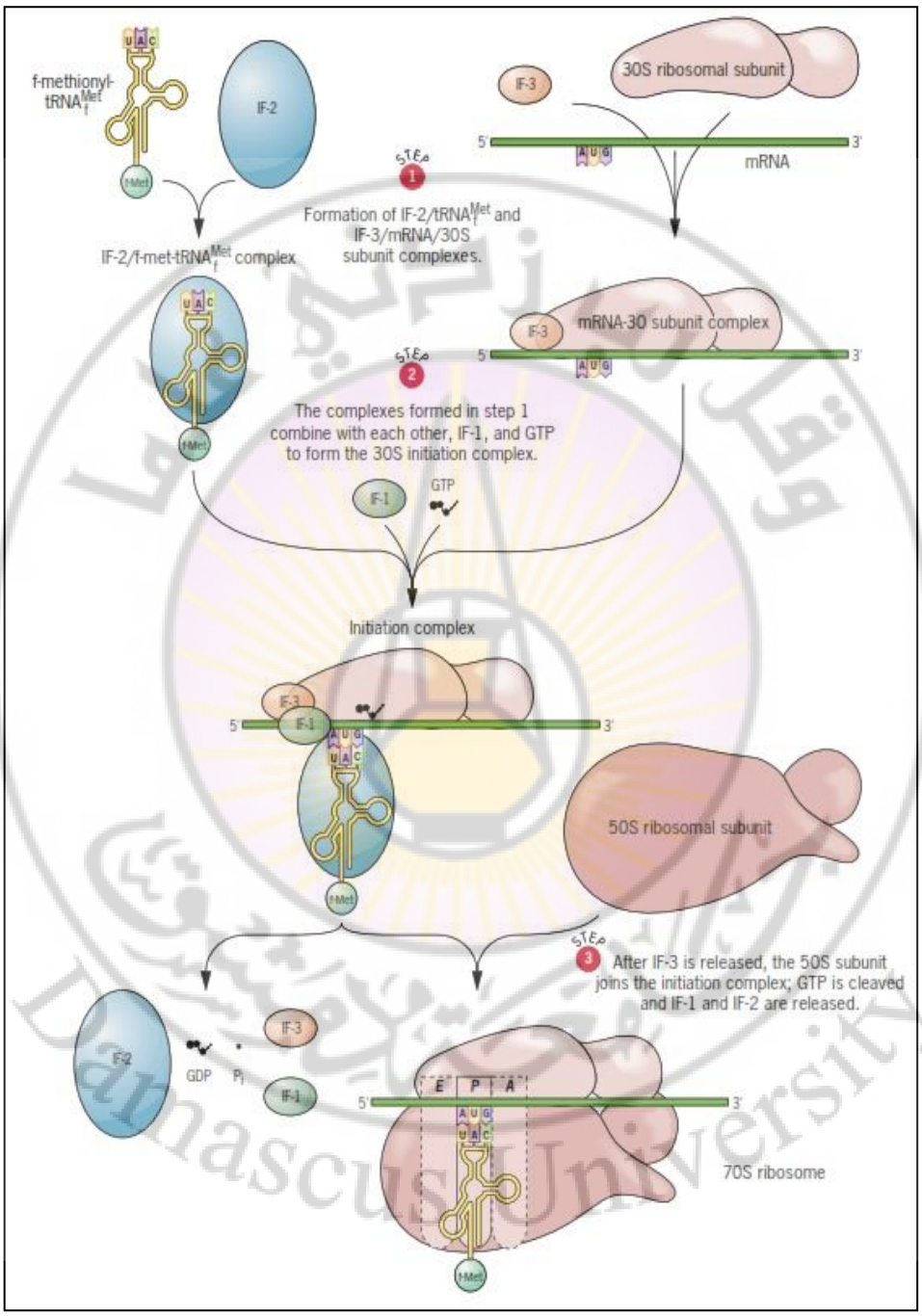
يتضمن طور البدء تشكيل معقدين اثنين: يبدأ تشكيل المعقد الأول بارتباط عامل البدء IF2 والـ tRNAالمُحمل بالميثيونين، في حين يكون تشكيل المعقد الثاني بارتباط جزيء الـ mRNA والوحيدة الصغيرة 30S وعامل البدء IF3 الذي يتحكم بقدرة

الوحيدة على البدء. يرتبط المعقدان الأول والثاني مع بعضهما ومع العامل IF1 وجزيء GTP لتشكيل معقد 30S الكامل الذي تنضم إليه في الخطوة الأخيرة الوحيدة الكبيرة 50S لتشكيل الريباسة 70S الكاملة مع تحرر عوامل البدء الثلاثة وحلمهة جزيء GTP إلى GDP وفوسفات لا عضوية (Pi)، الشكل 33.6.

تقوم إضافة الوحيدة الكبيرة 50S إلى معقد البدء بإرساء الميثيونيل–tRNA في موقع الببتيديل P أو (P site) حيث يتشافع الرامز المعاكس لـ tRNA مع رامز البدء AUG وبذلك يكون الميثيونيل– tRNA هو الـ RNA الناقل الوحيد الذي يدخل الجسيم الريبي في الموقع P بشكل مباشر دون المرور أولاً بالموقع A. وهكذا مع تموضع رامز البدء للـ RNA المرسال في الموقع P، يكون الرامز التالي من الـ RNA المرسال في الموقع A مما يؤهب لارتباطه بـ RNA ناقل يحتوي على رامز معاكس نوعي له ويؤسس لطور الإطالة.

يعتمد تشكيل المعقد الثاني المؤلف من الوحيدة الصغيرة 30S مع جزيء mRNA على تشافع تتالي نوكليوتيدي موجود عند النهاية `3 لجزيء 16S rRNA (المُتَضمن في الوحيدة 30S) مع تتالي نوكليوتيدي موجود عند النهاية `5 لجزيء mRNA يدعى بتتالي Shine–Dalgarno في القسم غير المترجم (5` UTR) untranslated region `5، كما يلي:





الشكل 33.6: طور البدء في جراثيم *E. coli*.

يكون طور البدء في حقيقيات النوى أكثر تعقيداً مما سبق، متضمناً الكثير من عوامل البدء. مع ذلك، فإن عملية بدء الترجمة تكون متماثلة بصورة عامة لتلك التي تحدث في بدائيات النوى مع استثناءين اثنين:

1) يكون الميثيونين غير مُعدَّل في حقيقيات النوى، ولا يُضاف له جذر الفورميل.

2) يتشكل معقد البدء في النهاية `5 للـ RNA المرسال دون وجود تتالي Shine Dalgarno، حيث تبدأ الترجمة في حقيقيات النوى عند أقرب تتالي لـ AUG من النهاية `5 للـ RNA المرسال الناضج. يرتبط الميثيونيل- tRNA مع عامل بدء ويدخل الموقع P مباشرة. من جهة أخرى، يرتبط بروتين رابط للقلنسوة-Cap Binding Protein (CBP) مع القلنسوة 7-methyl guanosine عند النهاية `5 للـ RNA المرسال الناضج، وهذا يؤدي إلى ارتباط عوامل بدء أخرى إلى معقد CBP-mRNA ثم بوحيدة 40S. يتحرك كامل المعقد بالاتجاه `5 إلى `3 باحثاً عن رامز AUG وحين يجده، تتحرر عوامل البدء من المعقد وترتبط الوحيدة 60S إلى المعقد السابق لتشكيل الريبوزم 80S الكامل والذي يكون جاهزاً لطور الإطالة.

2.6.3.6. طور الإطالة Elongation Phase

يكون طور الإطالة متماثلاً عند كل من بدائيات وحقيقيات النوى مع اختلاف عوامل الإطالة Elongation factors. تحدث إضافة كل من الأحماض الأمينية إلى سلسلة عديد الببتيد عبر ثلاث خطوات.

1) ارتباط الـ RNA الناقل المُحمَّل بالحمض الأميني (Aminoacyl-tRNA) إلى الموقع A في الريباسة.

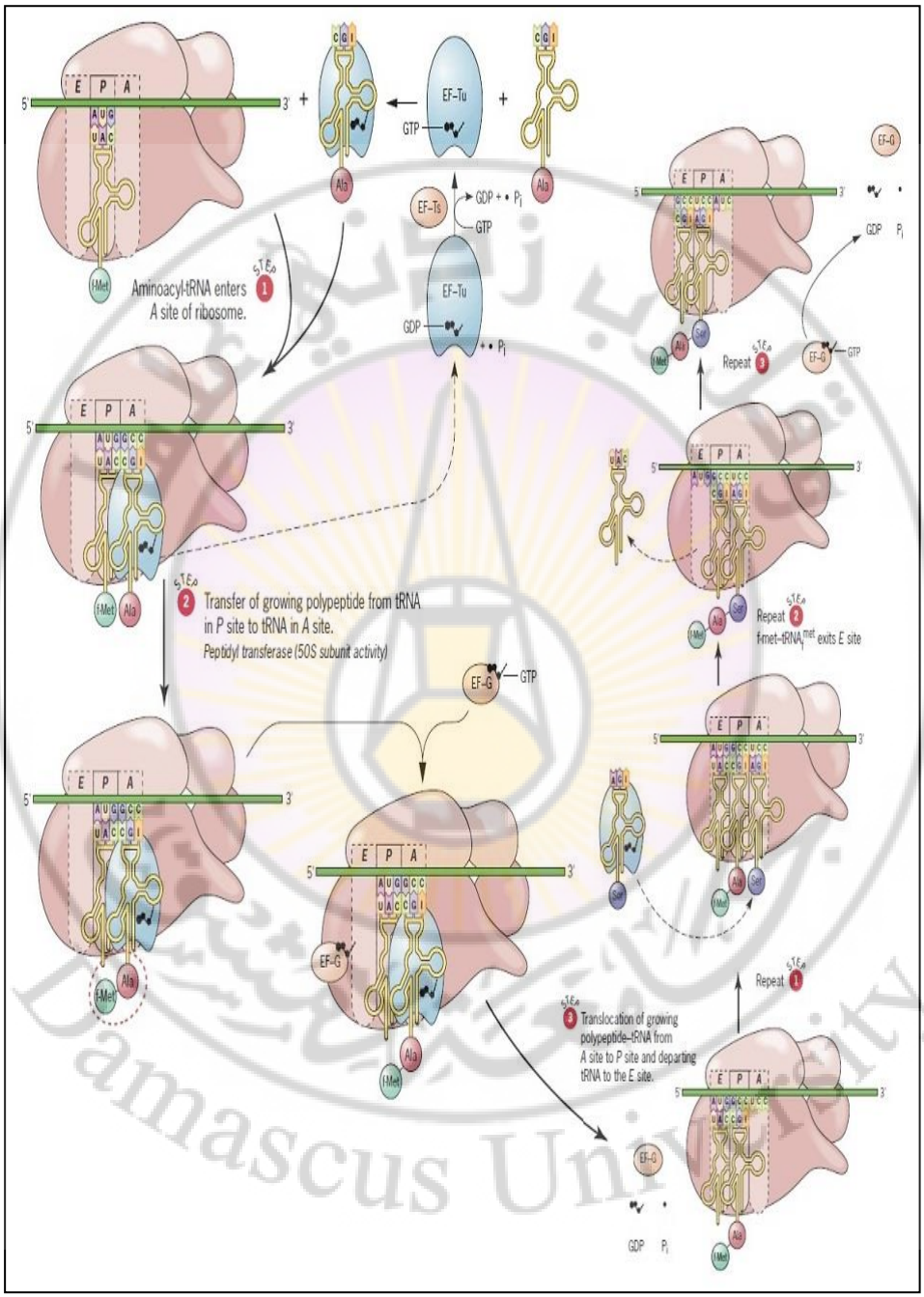
2) نقل سلسلة عديد الببتيد من جزيء الـ RNA الناقل في الموقع P إلى الـ RNA الناقل في الموقع A عبر تشكيل رابطة ببتيدية جديدة.

3) انتقال الريباسة على طول جزيء الـ RNA المرسال حيث يتوضع الرامز التالي في الموقع A. وفي هذه الخطوة أيضاً، ينتقل الـ RNA الناقل المُحمَّل بالحمض بسلسلة عديد الببتيد من الموقع A إلى الموقع P، في حين ينتقل الـ RNA الناقل الفارغ من الموقع P إلى الموقع E.

تُعاد الخطوات الثلاث بشكل دورات متكررة خلال طور الإطالة، انظر الشكل 34.6.

في الخطوة الأولى في *E. coli*، يدخل أحد الـ Aminoacyl–tRNA الريباسة ويرتبط في الموقع A، وتُحَدِد ذلك نوعيةُ الرامِز المُعاكس الذي يملكه الـ Aminoacyl–tRNA والذي يُمكِنه من الارتباط مع رامِز الـ RNA المرسال الموجود في الموقع A. تتطلب خطوة ارتباط الـ Aminoacyl–tRNA في الموقع A وجود عامل الإطالة Tu Elongation factor Tu (EF–Tu) الذي يحمل جزيء GTP. وبعد حلمهة الـ GTP يتحرر معقد EF–Tu.GDP من الريباسة.

في الخطوة الثانية، يتم تشكيل رابطة ببتيدية بين النهاية الأمينية للحمض الأميني المُحمَّل على الـ RNA الناقل في الموقع A والنهاية الكربوكسيلية لسلسلة عديد الببتيد المُحمَّل في الموقع P. ويُحَفِّز تشكيل الرابطة الببتيدية السابقة تواسط الفاعلية الإنزيمية الناقلة للببتيد Peptidyl transferase activity التي يتمتع بها جزيء الـ RNA الريباسي 23S rRNA الموجود في الوحيدة الكبيرة 50S. يتطلب تشكيل الرابطة الببتيدية أيضاً حلمهة جزيء GTP الذي أتى به عامل البدء EF–Tu في الخطوة الأولى.



الشكل 34.6: طور الإطالة في جراثيم *E. coli*.

ملاحظة: تكون الفاعلية الإنزيمية المُشكلة للرابطة الببتيدية موجودة في الجزيء 23S rRNA وليس في البروتينات الريباسية، وهي إحدى الأمثلة الصارخة على امتلاك جزيئات الـ RNA فاعلية إنزيمية. خلال الخطوة الثالثة لطور الإطالة، ينتقل جزيء الـ RNA الناقل المُحمَّل بسلسلة عديد الببتيد (Peptidyl–tRNA) الموجود في الموقع A إلى الموقع P. وينتقل الـ RNA الناقل الفارغ إلى الموقع E.

يرافق ذلك انتقال كامل لمعقد الريباسة 70S بمعدل ثلاثة نيوكليوتيدات باتجاه النهاية `3 للـ RNA المرسال. تتطلب خطوة الانتقال جزيء GTP وعامل إطالة G (EF–G). يحدث تغير في هيئة (شاكلة) Conformation الريبوزوم خلال عملية انتقاله على طول جزيء الـ RNA المرسال، وتؤمن حلمهة جزيء الـ GTP الطاقة اللازمة لذلك.

من جهة أخرى، يؤدي انتقال Peptidyl–tRNA من الموقع A إلى P إلى إبقاء الموقع A شاغراً يحوي فقط الرامِز التالي للـ RNA المرسال الذي يستعد لاستقبال Aminoacyl–tRNA جديد يمتلك الرامِز المُعاكس النوعي له. وتبدأ بذلك دورة الإطالة التالية.

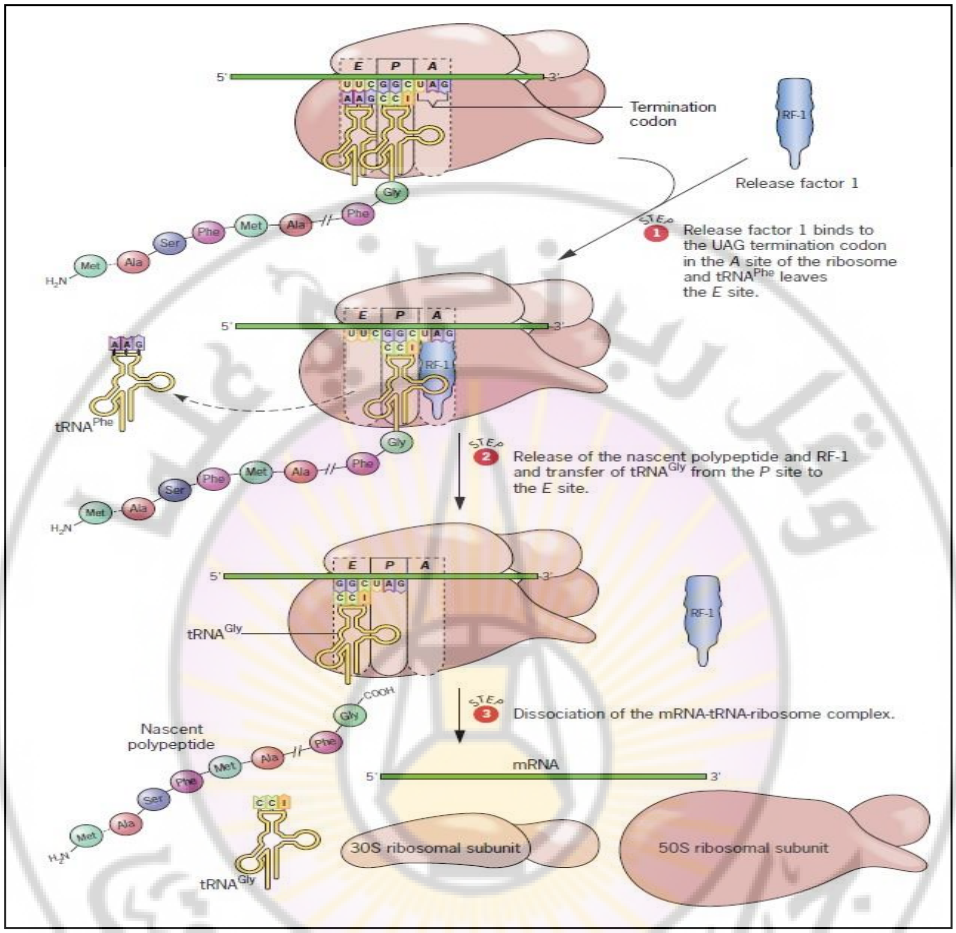
وعلى الرغم من تعقيد الخطوات الثلاث في هذا الطور، فإن هذه الخطوات تحدث بسرعة كبيرة جداً. ففي *E. coli* تتطلب جميع الخطوات الثلاث (دورة إطالة) اللازمة لإضافة حمض أميني جديد واحد إلى سلسلة عديد الببتيد 0.05 جزءاً من الثانية. وهكذا، لاصطناع عديد ببتيد يضم 300 حمضاً أمينياً نحتاج 15 ثانية فقط. ومع الأخذ بالحسبان دقة منظومة الترجمة وفاعليتها، فإن ذلك يُعد مذهلاً حقاً.

3.6.3.6. طور الإنهاء Termination Phase

بدايته: ينتهي طور الإطالة حين يدخل أي رامز من روامز التوقف الثلاثة (UAA, UAG, UGA) إلى الموقع A في الريبوزوم، إذ لا توجد أي جزيئات tRNA تحتوي على روامز معاكسة يمكنها التشافع مع أي من روامز التوقف. حين يصل أحد روامز التوقف إلى الموقع A، تتوقف الريباسة لفترة قصيرة جداً منتظرةً tRNA مُحمَّلاً بحمض أميني جديد، الذي لن يأتي. في غضون ذلك، تتعرف إلى روامز التوقف بروتينات تسمى عوامل الإطلاق Release Factors (RFs) والتي تمتلك بنية فراغية شبيهة ببنية الـ tRNA تمكنها من الدخول والارتباط في الموقع A، الشكل 35.6.

يوجد في جراثيم *E. coli* عاملا إطلاق RF1 و RF2. يتعرف RF1 إلى الرامزين UAA و UAG، في حين يتعرف RF2 إلى UAA و UGA. أما في حقيقيات النوى، فيوجد عامل إطلاق وحيد Eukaryotic RF (eRF) يتعرف إلى روامز التوقف الثلاثة.

يغير ارتباط عامل الإطلاق في الموقع A فاعلية الببتيديل ترانسفيراز للـ 23S rRNA المُتَضَمَن في الوحيدة الكبيرة 50S، حيث يضيف جزيء ماء إلى النهاية الكربوكسيلية لسلسلة الببتيد. يُطلق هذا التفاعل عديد الببتيد من جزيء الـ RNA الناقل في الموقع P ويُحَفِز انتقال الـ RNA الناقل الفارغ إلى الموقع E. يكتمل طور إنهاء الترجمة مع إطلاق جزيء الـ RNA المرسال من الريباسة وتفككها إلى وحيدتيها، الصغيرة والكبيرة، لتكون بعدها الوحيدتان جاهزتين للشروع في عملية ترجمة جديدة للـ RNA المرسال نفسه أو RNA مرسال آخر يوجد قربها.



الشكل 35.6: طور الإنهاء في جراثيم *E. coli*.

7.3.6. مواقع الترجمة ومصير البروتين

Translation sites and protein destiny

البروتينات الهيولية: تضم بروتينات الهيكل الخلوي: تحصل ترجمتها على الريباسات الحرة في هيولى الخلية، وغالباً على الجسيمات المتعددة Polysomes المكونة من تجمع الريباسات على جزيء الـ RNA المرسال نفسه.

بروتينات المتقدرات والصانعات الخضراء: تحصل ترجمة بعض بروتينات هاتين العضيتين على الريباسات الموجودة داخلهما، في حين يأتي كثير من البروتينات الأخرى إليهما من هيولى الخلية بعد ترجمتها هناك وامتلاكها تسلسلات إشارية نوعية لهاتين العضيتين تتواسط توجيه هذه البروتينات إلى المتقدرات والصانعة الخضراء.

البروتينات المفرزة في حقيقيات النوى: مثل الأنسولين، تحصل ترجمة هذه البروتينات على الريباسات المرتبطة بأغشية الشبكة الهيولية الباطنة. يجري تشكيل معقد الريباسة 80S مع mRNA المُشَفِر لهذه البروتينات والبدء بأولى خطوات الإطالة يحصل في الهيولى، ومن ثم يجلب التتالي الإشاري في النهاية الأمينية لعديد الببتيد معقد الترجمة إلى أغشية الشبكة الهيولية الباطنة بسبب وجود مستقبل له على الغشاء يسهل دخول المعقد إلى غشاء الشبكة، حيث تستمر إطالة سلسلة عديد الببتيد مع دخوله إلى لمعة الشبكة الهيولية الباطنة. يتبع ذلك شطر الببتيد الإشاري بتواسط إنزيم Signal peptidase وتحرر عديد الببتيد إلى داخل اللمعة ومن ثم طيه وانتقاله داخل الحويصلات إلى جهاز غولجي ومن ثم إلى غشاء الخلية قبل أن يُفرز عديد الببتيد إلى خارج الخلية.

بروتينات الجسيمات الحالة: تحصل ترجمة هذه البروتينات بشكل مماثل للبروتينات المفرزة مع فارق أن جهاز غولجي في حالة الجسيمات الحالة يُعَلِب هذه البروتينات ضمن حويصلات تتحول إلى جسيمات حالة.

البروتينات العابرة للغشاء الهيولي Transmembrane proteins: تحصل ترجمة بروتينات الغشاء، ومعظم البروتينات الأخرى في أغشية العضيات، بشكل مشابه للبروتينات المفرزة، أي تبدأ الترجمة أولاً في الهيولى، ثم يتم جلب الريباسات إلى

أغشية الشبكة الهيولية الباطنة، ولكن تحتوي البروتينات العابرة للغشاء على تتالي حموض أمينية كارهة للماء تتوسط إرساء البروتين الغشائي داخل الشبكة الهيولية الباطنة لتتشكل لاحقاً حويصلات تحوي هذه البروتينات في أغشيتها وتنتقل لتتصهر مع الغشاء السيتوبلاسمي.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السابع

الزيوغ الصبغية

Chromosome aberrations

7. الزيوغ الصبغية: Chromosome aberrations

تتأثر الأنماط الظاهرية للعديد من الكائنات الحية بالتغيرات في عدد الصبغيات في خلاياها. وفي بعض الأحيان، يؤدي تغير جزء من الصبغي إلى ظهور عواقب وخيمة. عادة ما توصف هذه التغييرات العددية بأنها اختلافات في الصيغة الصبغية (Ploidy) للكائن الحي. توصف الكائنات الحية التي لديها مجموعة كاملة أو طبيعية من الصبغيات بأنها حقيقية الصيغة الصبغية Euploid، أما الكائنات التي تمتلك في خلاياها أكثر من مجموعة كاملة إضافية من الصبغيات فتوصف بأنها متعددة الصبغيات Polyploid. ويتم وصف مستوى تعدد الصبغيات بالإشارة إلى عدد صبغي أساسي، يُشار إليه عادةً بالحرف n (وهو عدد الصبغيات الطبيعي الموجود في الأعراس). وهكذا، الخلية أو الكائن ثنائي الصيغة الصبغية Diploid هو 2n (أي يضم مجموعتين من الصبغيات الأساسية). والكائن ثلاثي الصيغة الصبغية Triploid هو 3n (أي يضم ثلاث مجموعات من الصبغيات الأساسية). والكائن رباعي الصيغة الصبغية Tetraploid هو 4n الصبغات (أي يضم أربع مجموعات من الصبغيات الأساسية)، وهكذا دواليك. توصف الكائنات التي تكون فيها الصيغة الصبغية الطبيعية فاقدة لصبغي أو جزء منه بأنها تمتلك صيغة صبغية غير حقيقية أو مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid، وبالتالي سوف تعاني هذه الكائنات الحية من خلل جيني محدد. وبذلك يجب التمييز وعدم الخلط بين الكائنات مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid والكائنات متعددة الصيغة الصبغية Polyploid، إذ إنَّ اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy يشير إلى تغير عددي في جزء من الجينوم، وعادة ما يكون فقط في صبغي واحد، في حين أن تعدد الصيغة

الصبغية Polyploidy يشير إلى تغيير عددي في مجموعة كاملة من الصبغيات. أيضاً، اختلال الصيغة الصبغية يتضمن خللاً وعدم توازن جيني، في حين تعدد الصيغة الصبغية لا يتضمن ذلك.

1.7. اختلال الصيغة الصبغية: Aneuploidy

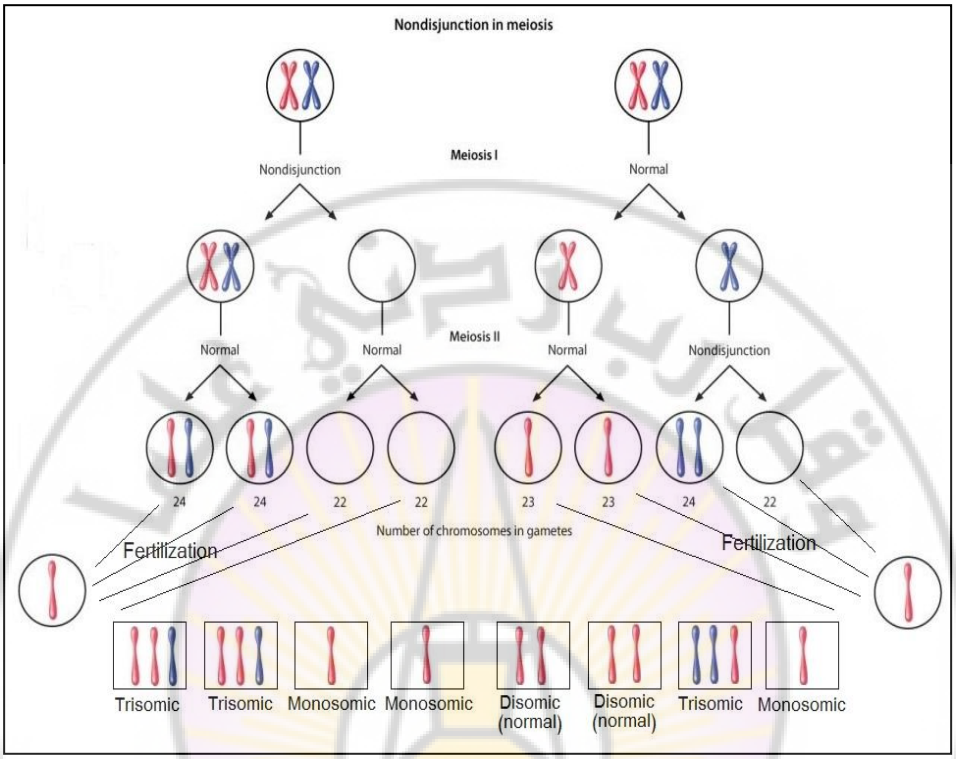
قد تحدث أخطاء في توزع الصبغيات في أثناء الانقسام الفتيلي Mitosis أو الانقسام المنصف تؤدي إلى ظهور خلايا ينقصها أو يزيد فيها صبغي، الشكل 1.7. لا تواصل عادة الخلايا الجسدية مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid الحياة، وقد تتطور أحياناً إلى خلية سرطانية.

تُعد الأعراس الحاملة لأقل أو أكثر من 23 صبغياً مسؤولة عن تشكيل بيوض ملقحة مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid zygotes. يُطلق على الزيادة في صبغي ما تثلث الصبغي (Trisomy)، ويسمى نقص أحد الصبغيات أُحاد الصبغي (Monosomy).

يُعيق في معظم الحالات نقصُ أحد الصبغيات أو زيادته تطور الجنين في الرحم بشكل ملحوظ وقد يؤدي لخسارته. وقد تُكمل البيضة الملقحة التطور حتى الولادة، ولكن يتسبب ذلك في طيف واسع من الأعراض تشمل التشوهات الجسمية Physical abnormalities والتخلف العقلي Mental retardation.

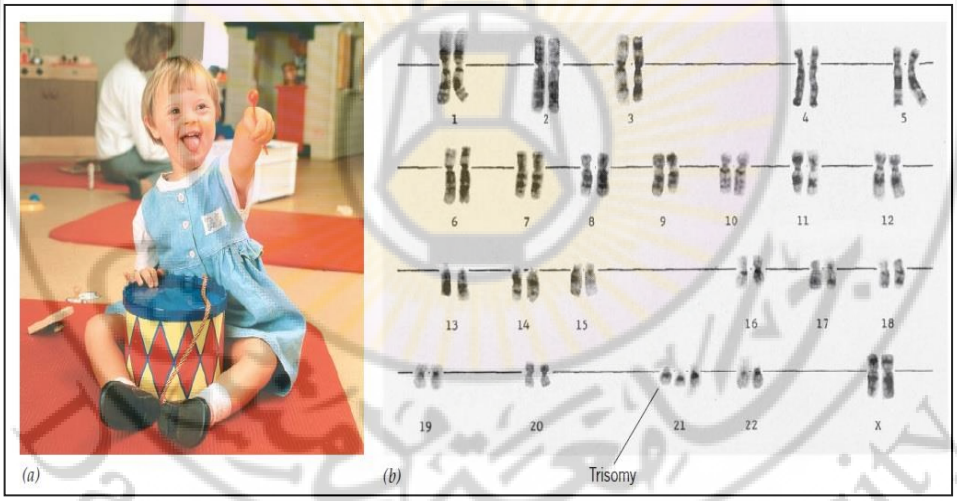
1.1.7. تثلث الصبغيات الجسدية: Autosomal trisomy

- متلازمة تثلث الصبغي 21 (Trisomy 21) أو المنغولية أو متلازمة داون (Down syndrome).



الشكل 1.7: نتائج الخلل في افتراق الصبغيات في أثناء الانقسام المنصف. على اليمين نلاحظ أن الخلل بدأ في الانقسام المنصف الثاني مما أدى إلى تشكيل أعراس على التوالي: ناقصة صبغي (22 بدلاً من 23)، حاملة لصبغي زائد (24 بدلاً من 23)، عروسان طبيعيان يحوي كل منهما صبغياً واحداً من الأزواج الصبغية (23 صبغياً). لدى الإخصاب بعروس آخر طبيعي يحمل (23 صبغياً) ستكون النتيجة كمايلي: بيضة ملقحة أحادية الصبغي Monosomic، بيضة ملقحة ثلاثية الصبغي Trisomic، بيضتان ملقحتان طبيعيتان Disomic. على اليسار نلاحظ أن الخلل بدأ في الانقسام المنصف الأول مما أدى إلى توليد نصف الأعراس ناقصة الصبغي (22 بدلاً من 23) والنصف الآخر أعراس حاملة صبغياً زائداً (24 بدلاً من 23). ولدى الاخصاب بعروس آخر طبيعي يحمل (23 صبغياً) ستكون النتيجة كما يلي: بيضتان ملقحتان كل منهما أحادية الصبغي Monosomic، أو بيضتان ملقحتان كل منهما ثلاثية الصبغي Trisomic.

تُكتب الصيغة الصبغية لأنثى حاملة لهذا التثلث على الشكل التالي: 47, XX, +21، أما الذكر فتُكتب كالتالي: 47, XY, +21. تُصاحب متلازمة تثلث الصبغي مجموعة من الأعراض منها: تخلف عقلي، تأخر في النمو، قصر في العظام، وجه مميز كبير ومسطح مع أنف صغير وطية جفن مميزة. يبلغ تكرار متلازمة داون نحو 1 إلى 800 لكل مولود حي. ويزداد هذا الرقم مع تقدم المرأة الحامل بالعمر ليصل إلى 5% عند بلوغ المرأة الحامل 40 ربيعاً. تَحسَّن مأمول الحياة (Life expectancy) للمصابين بمتلازمة داون خلال العقود الأخيرة ليصل في حالات عديدة إلى 40 عاماً أو أكثر، الشكل 2.7.



الشكل 2.7: متلازمة داون أو تثلث الصبغي 21. a) فتاة صغيرة مصابة بمتلازمة داون تظهر عليها الملامح المميزة مثل جسر الأنف المُسطح (Flat nasal bridge)، بروز اللسان (protruding tongue)، تباعد العينين (Hypertelorism). b) النمط النووي الصبغي لفتاة مصابة بمتلازمة داون، ويظهر فيها زيادة عددية في الصبغي 21 لتكون 3 صبغيات 21 بدلاً من صبغيان.

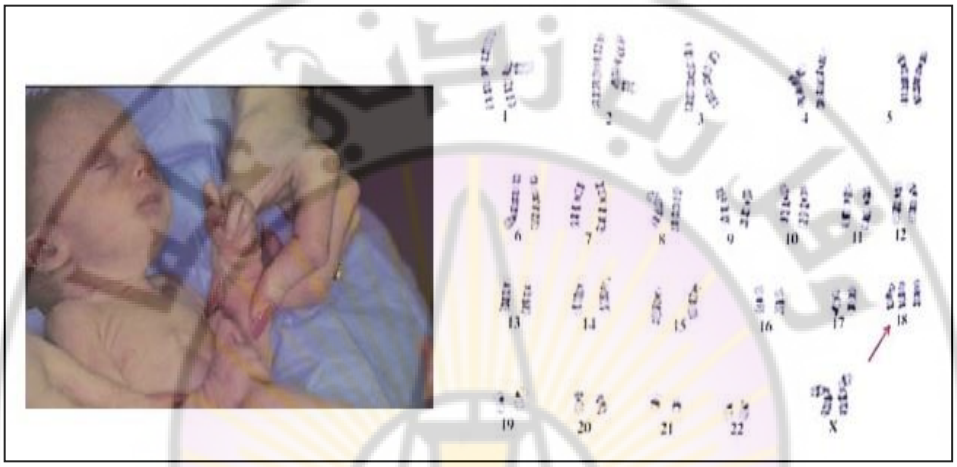
- متلازمة تثلث الصبغي 18 (Trisomy 18) أو متلازمة إدوارد (Edwards syndrome)

تُصيب هذه المُتلازمة 1 من بين كل 8000 مولود حي، مع العلم أن 5% فقط من البيوض الملقحة الحاملة للصبغي 18 الزائد تتابع الحمل حتى الولادة. تُكتَب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة إدوارد على الشكل التالي: 47, XX, +18، أما الذكر المُصاب فتُكتب صيغته كما يلي: 47, XY, +18. يُبدي الأطفال المُصابون بمتلازمة إدوارد تشوهات وخيمة (Severe abnormalities) عند الولادة منها: تشوهات في القلب، صِغَر الرأس أو صعل (Microcephaly)، صِغَر المُقلة (Microphthalmia)، تأخر نمو وخيم (Severe growth retardation)، تشوهات كلوية وهضمية وعظمية وغدية ورئوية، تخلف عقلي. يموت الأطفال المصابون قبل السنة الأولى من عمرهم، وقد يعيش ثلة منهم للعشرين من العمر، الشكل 3.7

- متلازمة تثلث الصبغي 13 (Trisomy 13) أو متلازمة باتو (Patau syndrome).

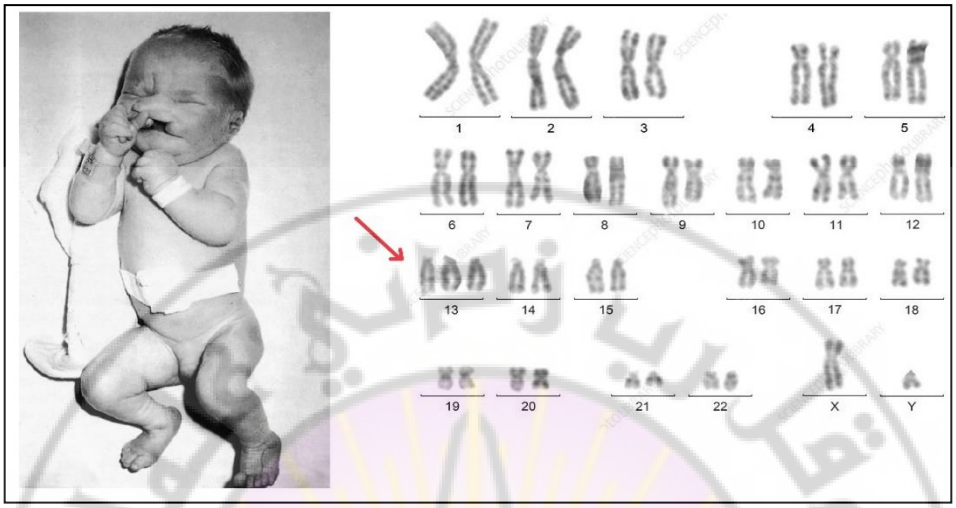
تصيب هذه المتلازمة 1 من بين كل 25000 مولود حي. تُكتب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة باتو على الشكل التالي: 47, XX,+13، أما الذكر المُصاب فتُكتب صيغته كما يلي: 47, XY, +13. تسبب هذه المتلازمة تشوهات: وعائية قلبية (Cardiovascular) مثل العيوب في الحاجز البُطيني والأذيني (Ventricular and atrial septal defects)، عينية (Ocular)، هيكلية (Skeletal)، تناسلية بولية (Genitourinary)، قحفية وجهية (Craniofacial)

مثل الحنك المشقوق Cleft palate، بالإضافة إلى تخلف عقلي وخيم. ولذلك، يموت غالبية المواليد في الشهر الأول من الولادة، وقلة منهم يتابعون حياتهم لأكثر من 12 شهراً، الشكل 4.7.



الشكل 3.7: متلازمة إدوارد أو تثلث الصبغي 18. على اليمين نمط نووي لأنثى مُصابة بمتلازمة إدوارد ويظهر فيه زيادة عددية في الصبغي رقم 18 (ثلاثة صبغيات بدلاً من اثنين). على اليسار مولودة مصابة بمتلازمة إدوارد يظهر عليها الأعراض التالية: عينان صغيرتان (Small eyes)، صغر الرأس، تشوه وتوضع سفلي للأذنين (Low-set/ malformed ears)، صغر وتراجع في الفك (Micro retrognathia)، قبضة اليد المغلقة بشكل مميز مترافق مع هذه المتلازمة.

- تثلث الصبغي 9 (Trisomy 9) نادر جداً ويموت غالبية المواليد في السنة الأولى بعد الولادة بسبب تشوهات وخيمة تشمل كثيراً من الأعضاء: العين، والأنف، والأطراف، وأعضاء أخرى.



الشكل 4.7: على اليمين النمط النووي لذكر مصاب بمتلازمة باتو أو تثلث الصبغي 13، حيث يشير السهم إلى زيادة عددية في الصبغي 13 (ثلاثة صبغيات بدلاً من اثنين). على اليسار مولود مصاب بمتلازمة باتو تظهر عليه الأعراض التالية: صِغَر الرأس، صِغَر المُقلة، ورم وعائي جبهي (Forehead hemangioma)، الشفة/الحنك المشقوق، كثرة الأصابع أو العنش (Polydactyly).

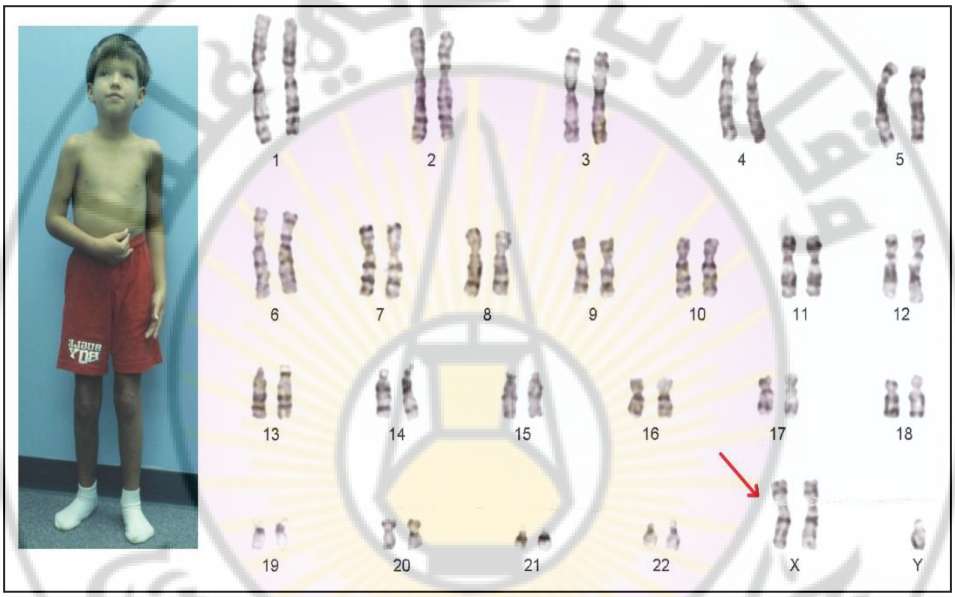
2.1.7. تثلث الصبغيات المُحددة للجنس:

Sex chromosome trisomy

يسبب وجود صبغي محدد للجنس زائد تأثيرات سريرية وحيوية أقل ضرراً من تلك المُشاهدة في تثلث الصبغيات الجسدية. نذكر من تثلثات الصبغيات المُحددة للجنس مايلي:

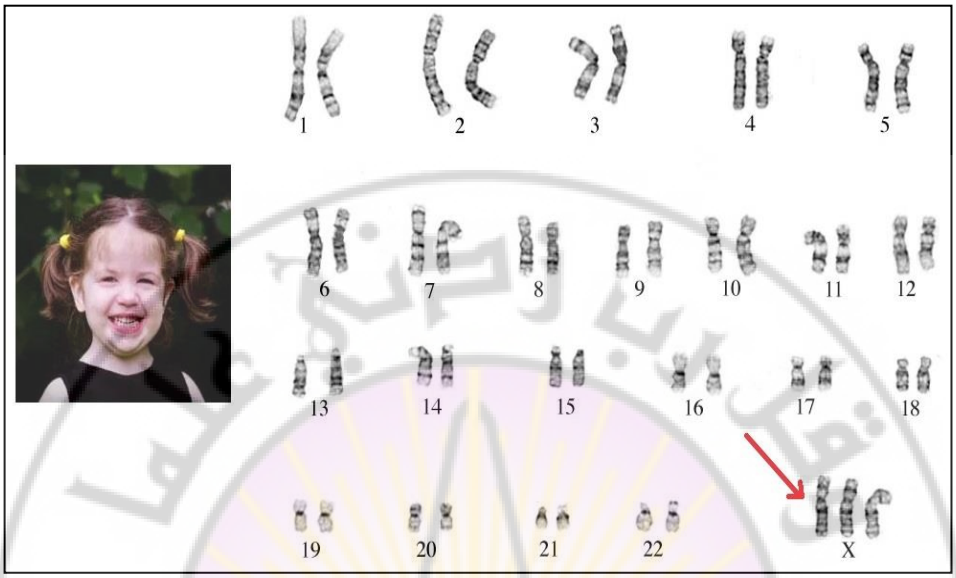
- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter syndrome: يتراوح تكرارها بمعدل 1 من كل 600 ذكر، وتكون الصيغة الصبغية لديهم 47,XXY. يكون الرجل الحامل

لصبغي X زائد عقيم (Infertile) بسبب عدم قدرته على إنتاج النطاف. وتتنوع الأعراض السريرية لدى المُصابين بهذه المتلازمة ما بين طول القامة مع أذرع طويلة وأيدي وأقدام طويلة. وقد تؤدي هذه المتلازمة أحياناً إلى نقص في القدرات العقلية دون الجنسية، الشكل 5.7.



الشكل 5.7: على اليمين النمط النووي لذكر مصاب بمتلازمة كلاينفلتر، يشير السهم إلى زيادة عددية في الصبغي X (اثنان بدلاً من 1 عند الذكر). على اليسار طفل مصاب بمتلازمة كلاينفلتر يبدي نمطاً ظاهرياً طبيعياً.

- تثلث الصبغي X (Trisomy X): نجده في 1 من بين كل 1000 أنثى. وتكتب الصيغة الصبغية على النحو التالي: 47, XXX. لا يوجد مجموعة مميزة من الأعراض تصاحب هذا التثلث، إلا أن كثيراً من الفتيات المُصابات يعانين مشاكل في التعلم، الشكل 6.7.

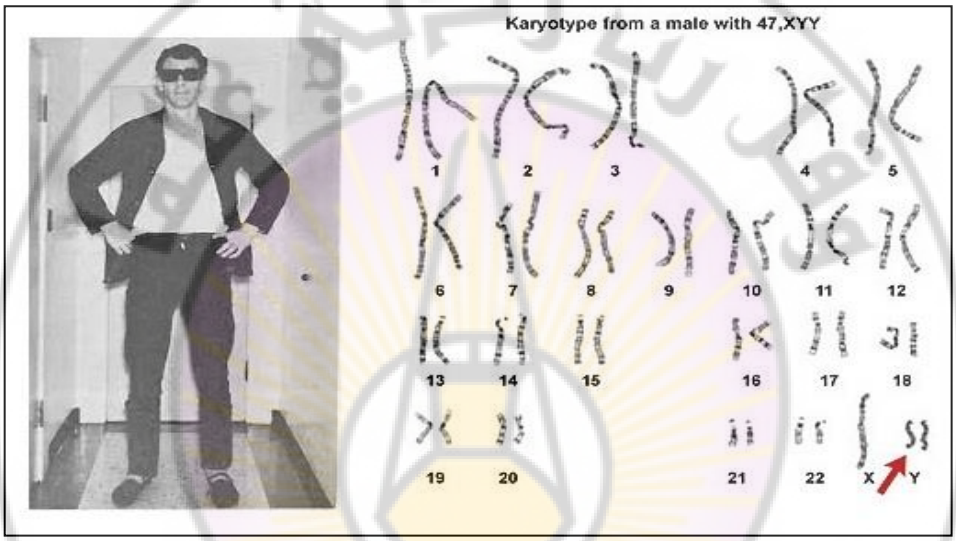


الشكل 6.7: على اليمين النمط النووي لأنثى لديها تثلث في الصبغي X كما يشير السهم. على اليسار طفلة لديها تثلث X وتبدي نمطاً ظاهرياً طبيعياً.

- الصبغي Y الزائد نجده في واحد من بين كل 1000 ذكر وتكون صيغته الصبغية 47, XYY. لا توجد علامات حيوية مميزة لوجود هذا الصبغي الزائد، ويكون المُصابون طبيعيين من ناحية الخصوبة والذكاء مع طول القامة وميل للعدوانية، الشكل 7.7.

ذُكر وجود حالات تحمل كثيراً من الصبغيات المحددة للجنس مثل: 48, XXYY و48, XXXY، ولكنها نادرة الحدوث. يعاني الأفراد الحاملون لأكثر من صبغي واحد محدد للجنس عقماً وتخلفاً عقلياً واضحاً مقارنةً بأولئك الذين يحملون صبغياً واحداً زائداً محدداً للجنس. مع التنويه إلى أن النتائج غالباً ما تكون متوسطة الخطورة

لدى تعلق الأمر بوجود صبغي X زائد، ويعود ذلك إلى وجود آلية تثبط التعبير الجيني لمعظم الجينات الموجودة على الصبغي X الزائد. يجب التنويه هنا أيضاً إلى عدم وجود آلية مماثلة تقوم بتثبيط الجينات الموجودة على أي صبغي جسدي زائد، ولهذا تكون الجينات الموجودة على الصبغيات الثلاثة فعالة.



الشكل 7.7: على اليمين النمط النووي لذكر لديه زيادة في الصبغي Y (صبغيان Y بدلاً من صبغي واحد) كما يشير السهم. على اليسار رجل لديه زيادة عددية في الصبغي Y ويبدى نمطاً ظاهرياً طبيعياً مع طول قامة.

3.1.7. أُحادي الصبغي المُحدد للجنس:

Sex chromosome monosomy

ذُكرت حالة واحدة لأُحادية الصبغي المُحدد للجنس هي أُحادية الصبغي X، وتدعى بمتلازمة تيرنر (Turner's syndrome). تكون الصيغة الصبغية للإناث الحاملات للنقص في الصبغي X كما يلي:45, X0. وتتصف المُصابات بهذه

المتلازمة بالعقم (النفاد الباكر للجريبات) وقصر القامة. ويمكن أن نلاحظ كثيراً من الصفات الجسمية (Physical feature) لدى هؤلاء النسوة مثل الرقبة الثخينة، وقد يعاني بَعضهنَّ من تشوهات كلوية وقلبية وعائية. تختلف المراجع العلمية في وجود تأثيرات لغياب الصبغي X الثاني على مستوى الذكاء، مع العلم أن قدرات الإدراك الفراغي (Spatial perception) والمهارات الحركية (Motor skills) قد تتأثر، الشكل 8.7.

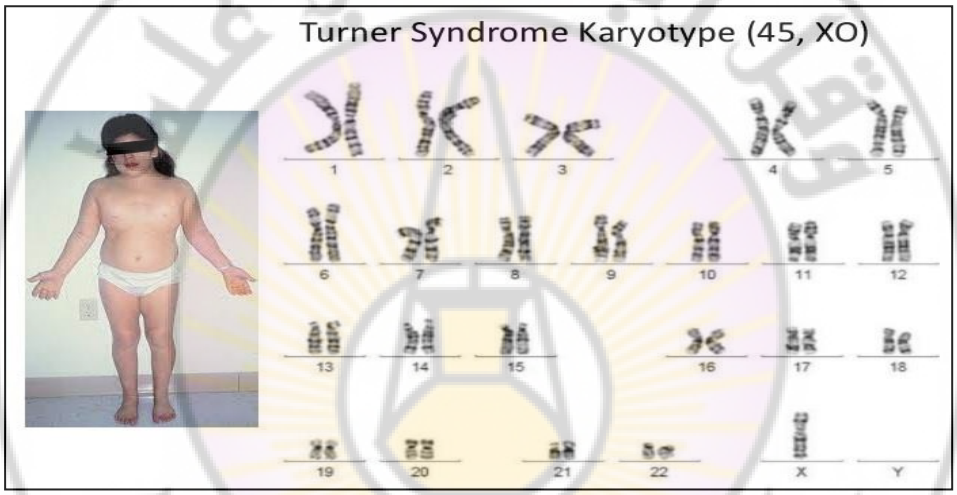
- لم تُذكر أي حالة في الأدبيات الطبية عن وجود أُحاد الصبغي Y (45. Y0) لدى مولود حي.

نذكر في النهاية أن اختلال الصيغة الصبغية بنوعيها زيادة أو نقصاناً قد لا تحدث في جميع الخلايا لدى شخص ما، وإنما في مجموعة من الخلايا دون أخرى، تُدعى هذه الحالة الفُسيفُسائية أو التزيّق (Mosaicism).

تملك الحالة الفُسيفُسائية تأثيراً حيوياً ملموساً، ولكن مع ذلك تسبب أعراضاً أقل وخامةً من تلك المُشاهدة لدى أشخاص يحملون الاختلال في الصيغة الصبغية في جميع خلاياهم. وقد تحدث حالة الفُسيفُساء بسبب خلل في الانقسام الفتيلي (Mitosis) في أثناء تطور البيضة المُلقحة (Zygote) ونكون أمام حالتين:

- قد تكون البيضة المُلقحة (Zygote) ذات صيغة صبغية مختلة يحدث تصحيح، وتنشأ عنها خلية ذات صيغة صبغية طبيعية، ويحدث ذلك في المراحل المبكرة من تطور البيضة الملقحة.
- يحدث خلل في بيضة ملقحة تحمل صيغة صبغية طبيعية مؤدياً إلى نشوء خلية ذات صيغة صبغية مختلة.

في كلتا الحالتين إذا ما حدث الاختلال في الصيغة الصبغية في مراحل مبكرة من الحمل فإن الحالة الفُسيفُسائية ستطال كثيراً من الأنسجة والأعضاء في الجسم. أما إذا حدث الخلل في الانقسام الفتيلي في مراحل متأخرة من الحمل فإن قلة من الأعضاء أو الأنسجة ستصاب بهذا الخلل، وربما يكون التأثير الحيوي لهذا الخلل ضئيلاً.



الشكل 8.7: على اليمين النمط النووي لأنثى مصابة بمتلازمة تيرنر. على اليسار طفلة لديها متلازمة تيرنر تبدي الأعراض التالية: قصر قامة (Short stature)، رقبة وتْراء (Webbed neck)، الصدر الدرعي (Shield-like chest)، حلمات متباعدة (Widely spaced nipples).

2.7. التبدلات الصبغية البنيوية:

Chromosome Structural Changes

تحدث التبدلات الصبغية البنيوية عندما ينكسر جزيء الـ DNA ويضيع الجزء المكسور، أو عندما ينكسر جزيء الـ DNA ثم يُعاود الالتحام في مكان آخر غير

مكانه الطبيعي مما يؤدي إلى إعادة ترتيب غير طبيعي للجينات. قد تحدث هذه التبدلات لخلل في الدورة الخلوية في أثناء عملية تضاعف الـ DNA، أو في أثناء حادثة العبور (Crossing over). كما قد تسهم عوامل محيطية وبيئية في إحداث تكسر للصبغيات كأشعة X أو الأشعة فوق البنفسجية أو المواد الكيميائية المُطفِّرة (Mutagens).

قد يصيب التبدل البنيوي صبغياً واحداً أو أكثر، ويمكن أن نُصنِّف التبدلات الصبغية البنيوية في مجموعات رئيسية أربع:

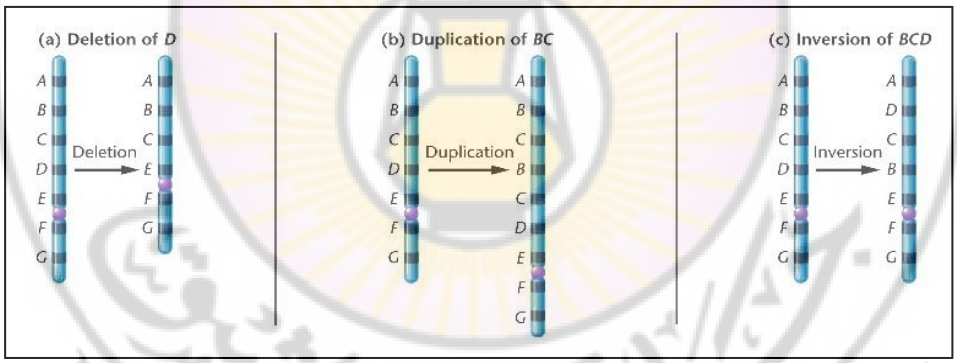
1.2.7. الخَبْن Deletion:

يحدث هذا النوع من التشوه في الصبغي نفسه مؤدياً إلى فقد مادة وراثية منه. يُرمَّز للخبن وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الإنسان ISCN بـ: del. يمكن أن يحدث الخبن في أطراف الصبغي، ويُسمى الخَبْن الانتهائي Terminal deletion. نذكر من الأمثلة عن الخَبْن الانتهائي:

- **متلازمة مواء القطة** (Cri-du-chat): تنجم عن الخَبْن الانتهائي في الذراع القصير من الصبغي الخامس. تُكتب صيغة متلازمة مواء القطة كما يلي: 46, XY, del(5)(p15). وتُفسر على النحو التالي: صيغة صبغية لذكر يحمل عدداً طبيعياً من الصبغيات، لديه خبن في العصابة الخامسة من المنطقة الأولى للذراع القصير في الصبغي الخامس. يبكي الأطفال المُصابون بمتلازمة مواء القطة بصوت مشابه لمواء القطة، كما تظهر عليهم تشوهات جسمية عديدة نذكر منها: صغر الرأس، فرط تباعد العينين (Ocular hypertelorism)، صغر الفك (Micrognathia)، تخلف عقلي شديد.

➢ **متلازمة ولف هيرشورن** (Wolf–Hirschhorn syndrome): تنجم عن خبن انتهائي في الذراع القصير من الصبغي الرابع. تُكتب الصيغة النووية لذكر مصاب بمتلازمة ولف هيرشورن كما يلي: 46, XY, del(4)(p16.3). يعاني المصابون بهذه المتلازمة تشوهات جسمية عديدة وتخلفاً عقلياً شديداً.

كما قد يحدث الخبن ضمن الصبغي ويطلق عليه في هذه الحالة الخَبْن الخلالي (Interstitial deletion) الشكل 9.7. ولتوضيح طريقة كتابة صيغة الخبن بحسب الـ ISCN نأخذ المثال التالي: 46, XX, del(X)(p1p2) تشير الصيغة إلى عدم وجود اختلال في عدد الصبغيات لدى الأنثى، ويدل الرمز del إلى وجود خبن في الذراع القصير من الصبغي X بين المنطقتين 1 و2.



الشكل 9.7: يوضح الشكل تشوهات بنيوية عدة في الصبغيات مقارنة مع صبغيات طبيعية بجانبها. نلحظ من اليسار خبْناً خلالياً في المنطقة D، يليه تضاعفاً في المنطقتين B وC. ثم انقلاباً في القطعة من الصبغي الحاوية على المناطق D, C, B.

تتعلق التأثيرات الحيوية للخبن بنوعيه الطرفي والخلالي بحجم المادة الوراثية المفقودة وبما تحتويه الشدفة (Fragment) المحذوفة من جينات. وبشكل عام كلما كانت الشدفة المحذوفة كبيرة، كانت التأثيرات الحيوية أشد وخامة وخطورة.

يجب التنويه هنا أنه إذا تناول الخبْن القسيم المركزي وأدى إلى ضياعه مع الشدفة المحذوفة، فإن الصبغي المتأذي محكوم عليه بالضياع خلال دورة الانقسام الخلوي بسبب عجزه عن الارتباط بألياف المغزل خلال الطور التالي، ومن ثم إخفاقه في الهجرة خلال طور الصعود (Anaphase) وعدم وجوده في نواة أي من الخليتين البنتين.

2.2.7. التضاعف Duplication:

هو وجود لقطعة أو لموضع واحد من الصبغي لأكثر من مرة على الصبغي نفسه، الشكل 9.15. يمكن أن ينشأ التضاعف بسبب حادثة عبور غير متساوٍ خلال الانقسام المنصف، الشكل 10.15. يُرمَّز التضاعف وفقاً لنظام ISCN بالرمز dup. فمثلاً الصيغة 46, XY, dup(14)(q1q3) تدل على أن المريض هو ذكر ولا يحمل أي اختلال في عدد صبغياته (46)، وإنما تضاعف (dup) في الذراع الطويل من الصبغي الرابع عشر بين المنطقتين 1 و2. يكون تأثير التضاعف بحسب القطعة المتضاعفة وما تحمله من جينات. يجب التنويه هنا إلى وجود شدف من الـ DNA متكررة لأكثر من مرة في المجين البشري. من هذه الشدف نذكر عدد النسخ المتفاوتة (Copy number variants) ويطلق عليها اختصاراً (CNVs). يتراوح حجم الـ CNV بضع أسس من الـ DNA إلى ملايين الأسس، وقد تتوضع النسخ بشكل متتالٍ وراء بعضها بعضاً على صبغي واحد (بشكل ترادفي Tandem) أو تكون النسخ متباعدة بشكل كبير وقد تكون على أجزاء صبغيات أخرى. ويُعد التضاعف Duplication شكلاً من أشكال تفاوت عدد النسخ أو الـ CNVs.

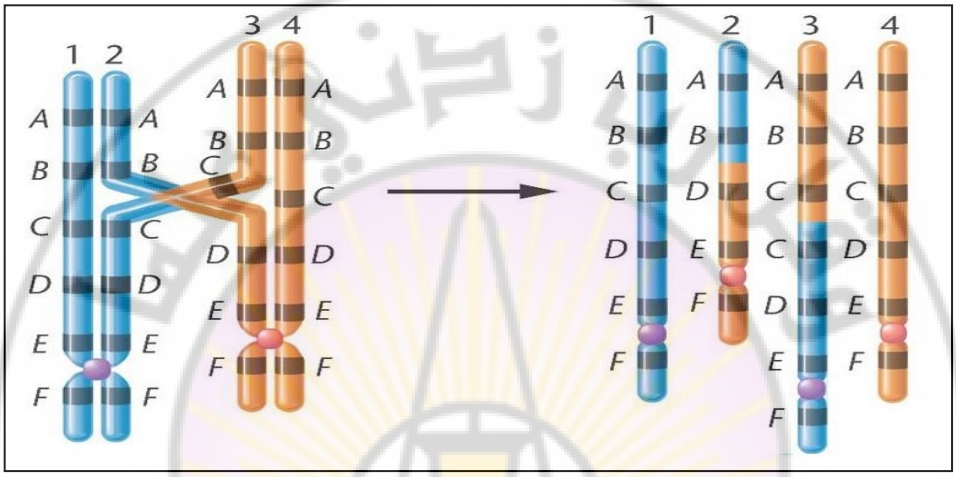
قد لا تمتلك الـ CNVs أي تأثير على النمط الظاهري Phenotype، أو قد يكون لها أثر مدمر لوظيفة الجين وتؤثر على الصحة. قد يكون للـ CNVs تأثير مباشر على الجين عندما يتم إقحامها في جين مُرَمِّزة للبروتين وتغييرها لإطار القراءة، أو يكون للـ CNVs تأثير غير مباشر من خلال تغييرها لاستقرار التسلسلات المحيطة بالجين.

وقد وجِد أن الـ CNVs شائعة بشكل خاص في الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات سلوكية مثل اضطرابات فرط النشاط ونقص الانتباه Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) والتوحد Autism وانفصام الشخصية Schizophrenia. وتركز دراسات كثيرة على إيجاد علاقة مابين الـCNVs والاستعداد الوراثي للإصابة ببعض الأمراض ولاسيما الأمراض المعقدة مثل السرطان والسكري والأمراض العصبية، أو حتى إيجاد علاقة مابين هذه التكرارات الجينية والاستجابة الدوائية.

3.2.7. الانقلاب Inversion:

الذي يحدث في هذا النوع من التبدلات الصبغية هو كسر في طاقي الـ DNA ثم انقلاب الشدفة المكسورة $180°$ والتحامها ضمن الصبغي نفسه، مما يؤدي إلى تغير في ترتيب الجينات على الصبغي. إذا كان القسيم المركزي خارج الشدفة المُنقَلِبة يسمى الانقلاب انقلاباً مجاوراً للمركز Paracentric Inversion، وإذا كان القسيم المركزي ضمن الشدفة المُنقَلِبة يسمى الانقلاب انقلاباً مُحيطاً للمركز Pericentric Inversion. يُرمَّز الانقلاب وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الإنسان ISCN بالرمز inv. تُقرأ الصيغة على النحو التالي: (46, XX, inv(9)(p13q22)،

أنثى لا يوجد لديها أي اختلال في عدد صبغياتها، وإنما لديها انقلاب في الصبغي التاسع. وتشير الأرقام والأحرف إلى أن نقطتي الكسر حدثتا في العُصابة 3 في المنطقة 1 من الذراع القصير والعُصابة 2 في المنطقة 2 من الذراع الطويل.



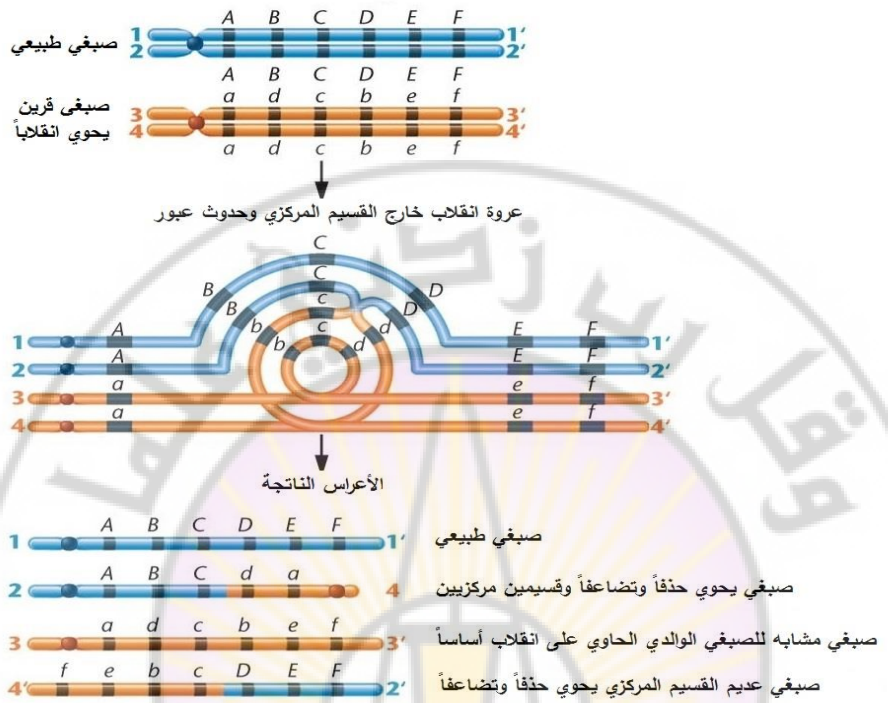
الشكل 10.7: شكل توضيحي لحدوث تضاعف وخبن خلال حادثة العبور في أثناء الانقسام المنصف. نلاحظ أن العبور مابين شقّي الصبغي اللامتآخيين (Nonsister chromatids) 2 و3 لم يتم بشكل صحيح مما يؤدي إلى تولد صبغي (رقم 2 على اليمين) يحوي خبناً وإلى تولد صبغي آخر (رقم 3 على اليمين) يحوي تضاعفاً (القطعة C).

قد يتسبب الانقلاب بضرر وقد لا يتسبب، والسبب في ذلك مكان الكسر إن كان يمس ببنية جين ما أو لا. فإذا كانت نقطة الكسر ضمن بنية الجين فسيؤدي إلى تعطيلها والتأثير في منتجها حتماً مؤدياً إلى تأثيرات حيوية عديدة، وإذا كانت نقطة الكسر خارج بنية الجين فلا أذية تُذْكَر وتبقى جميع المعلومات الوراثية مصانة. ولكن يبقى للانقلاب تأثير خلال عملية تشكل الأعراس ومن ثم على ذرية الكائن الحامل للانقلاب. فخلال الانقسام المنصف، وبالتحديد في أثناء عملية العبور، يحدث أن

يصطف كل شقي صبغي متآخيين مقابل شقي الصبغي الآخرين المشابهين لهما. إذا لم يحدث عبور بين شقي الصبغي اللامتآخيين Nonsister chromatids فلن يحدث أي ضرر. أما إذا حدث عبور فإن النتيجة ستكون أن نصف الأعراس سليمة والنصف الآخر سيحمل صبغيات ذات شذوذات بنيوية عديدة من خبن وتضاعف، الشكل 11.7.

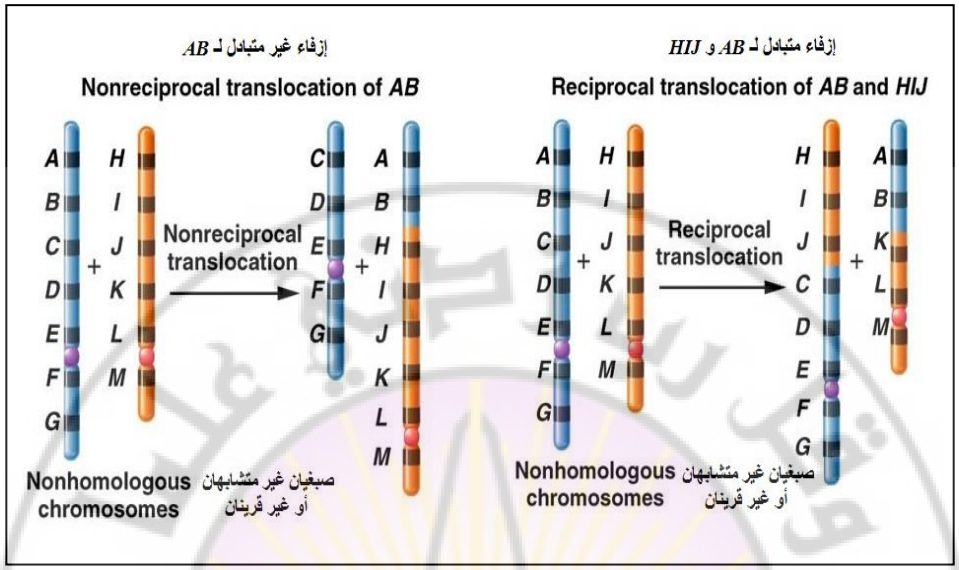
4.2.7. الإزفاء (الانتقال) Translocation:

هو انتقال لشدفة/ شدف ما بين صبغيين غير متماثلين Nonhomololgous chromosomes. قد يكون هذا الانتقال بشكل متبادل، أي تنتقل قطعة من الصبغي 1 إلى الصبغي 2، وتنتقل قطعة أخرى من الصبغي 2 إلى الصبغي 1، يسمى هذا النوع بالإزفاء المتبادل Reciprocal translocation. وقد يكون الانتقال من صبغي إلى آخر ويسمى بالإزفاء غير المُتبادل Nonreciprocal translocation، الشكل 12.7. يُرمز للإزفاء وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الإنسان ISCN بالرمز t. وتُقرأ الصيغة الصبغية التالية كما يلي: 46, XY, t(7:19)(q22;q13)، ذكر لا يوجد لديه اختلال في عدد صبغياته 46، وإنما متبادل ما بين الصبغيين السابع والتاسع عشر. وتتوضع نقطتا الكسر عند العصابة 2 في المنطقة 2 من الذراع الطويل للصبغي 7 وعند العصابة 3 في المنطقة 1 من الذراع الطويل للصبغي 19. وهذا يعني أن الشدفة المكسورة من الذراع الطويل للصبغي 7 قد انتقلت إلى الصبغي 19 والتحمت في نقطة الكسر من الذراع الطويل للصبغي 19، وانتقلت الشدفة المكسورة من الذراع الطويل للصبغي 19 إلى الصبغي 7 والتحمت في نقطة الكسر من الذراع الطويل للصبغي 7.



الشكل 11.7: شكل توضيحي لأثر الانقلاب على تشكيل الأعراس خلال الانقسام المنصف.

صبغيان قرينان أو متشابهان (الشفع نفسه) مضاعفان قبل الدخول في الانقسام المنصف ويتألف كل منهما من كروماتيدين شقيقين Sister chromatids، أحد الصبغيين المتشابهين (الصبغي الأحمر) يحوي انقلاباً. تتشكل عروة في أثناء العبور وبعد حدوث العبور يظهر لدينا الأعراس التالية: عروسٌ يحمل صبغياً طبيعياً (الصبغي 1) لم يحصل فيه عبور، عروسٌ ثانٍ يحوي صبغياً (الصبغي 3) لم يحصل فيه عبور أيضاً وهو مشابه للصبغي الوالدي الذي فيه انقلاب أساساً (أي مشابه للصبغي الوالدي الأحمر)، عروسٌ يحمل صبغياً (الصبغي 2) فيه حذف وتضاعف لشدف عديدة بالإضافة إلى اكتسابه لقسيم مركزي ثانٍ، وعروسٌ يحمل صبغياً (الصبغي 4) فيه حذف وتضاعف لشدف عديدة بالإضافة إلى خسارته القسيم المركزي.



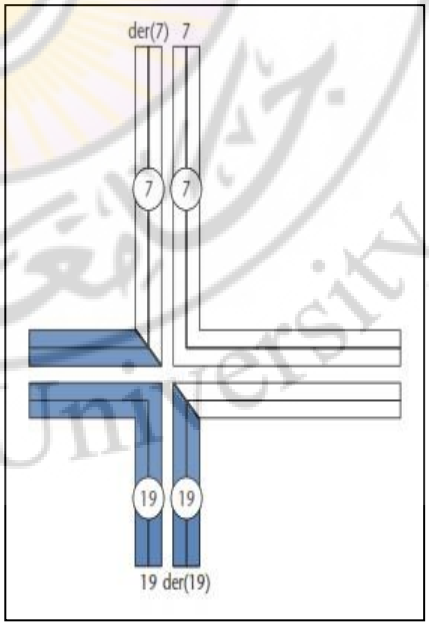
الشكل 12.7: شكل يوضح الإزفاء المتبادل بين صبغيين غير متماثلين على اليمين، والإزفاء غير المتبادل بين صبغيين غير متماثلين على اليسار.

يمكن تحري الإزفاء المتبادل مرة واحدة من كل 800 مولود حي، وتكون هذه الإزفاءات منتشرة لدى عائلات معينة.

ليس للإزفاء في كثير من الأحيان تأثيرات حيوية مباشرة على الشخص الحامل لها بسبب أن المادة الوراثية لاتُفقَد، وإنما فقط هناك تغيير في المكان. قد يكون هذا الإزفاء ضاراً في حالتين اثنتين:

- أن تكون نقطة الكسر للشدفة المنتقلة في بنية جين ما وهنا يكون التأثير الحيوي بحسب الجين المتأذية. فمثلاً نجد الإزفاء التالي: t(9:22)(q34;q11) في 90-95% من حالات ابيضاض الدم النقوي المزمن (Chronic myeloid leukemia: CML)، وهو سرطان يتسبب في فرط إنتاج نوع من كريات الدم البيضاء تدعى بالكُريّات البيضاء المُحبَّبَة (Granular leukocytes).

- قد ينجم عن الإزفاء المتبادل خلل في أثناء تشكيل الأعراس في الانقسام المنصف، الشكل 13.7. في هذا المثال الذي يشير إلى حالة إزفاء ما بين الصبغيين 7 و19 والتي تكون صيغته t(7:19)(q22;q13) وخلال عملية تشكل التشابكات في الانقسام المنصف الأول فإنه ستتشكل بنية رباعية التكافؤ تضم كلاً من الصبغيين السليمين 7 و19 بالإضافة إلى الصبغيين الحاملين للإزفاء. وبعد حدوث العبور والهجرة في الانقسام المنصف الأول قد تنشأ تراكيب جينية مختلفة ضمن الصبغيات في كل عروس. وبعد انتهاء الانقسام المنصف الثاني فإن الأعراس ستحمل إما صيغة صبغية كاملة وإما صيغة صبغية غير طبيعية حاويةً على زيادة أو نقصان لشدف من هذا الصبغي أو ذاك. وبعد حدوث الإخصاب Fertilization مع عروس آخر فإننا نصبح أمام احتمالات أربعة، الشكل 14.7.



الشكل 13.7: رسم تخطيطي يمثل تشكل البنية الرباعية في أثناء الانقسام المنصف الأول بين الصبغيين 7 و19. مع العلم أنه قد حصل إزفاء ما بين هذين الصبغيين t(7:19). يشير الرمز der إلى كلمة مشتق Derived، ويشير الرقم ضمن دائرة في كل صبغي إلى مكان القسيم المركزي.

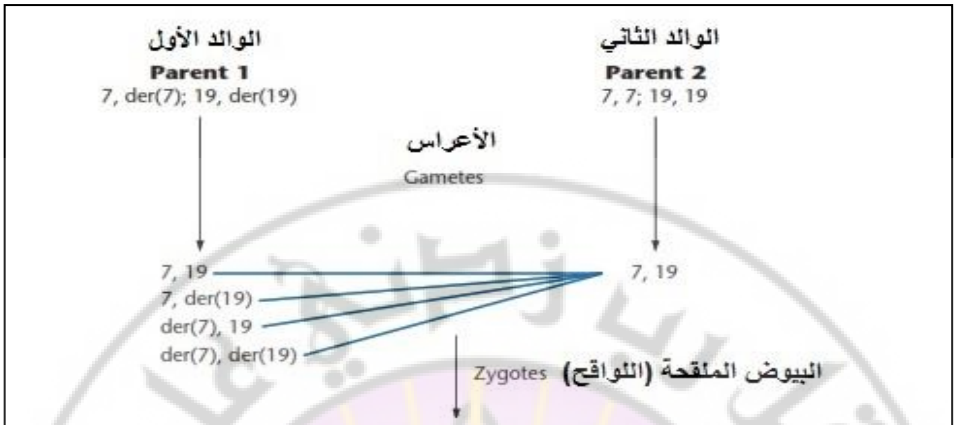
1- بيضة ملقحة (زيغوت) تحمل صيغة صبغية كاملة خالية من الإزفاء [7,7/19,19].

2- بيضة ملقحة (زيغوت) تحمل الصيغة الصبغية [7,7/19, der(19)] الحاوية على: صبغيين 7 طبيعيين وكاملين، وصبغي واحد 19 طبيعي وكامل، وصبغي 19 يحمل شدفة من الصبغي 7. أي نحن أمام تثلث صبغي 7 جزئي (Partial trisomy) وأحاد صبغي 19 جزئي (Partial monosomy).

3- بيضة ملقحة (زيغوت) تحمل الصيغة الصبغية [7, der(7)/19,19] الحاوية على: صبغيين 19 طبيعيين وكاملين، وصبغي واحد 7 طبيعي وكامل، وصبغي 7 يحمل شدفة من الصبغي 19، أي نحن أمام تثلث صبغي 19 جزئي وأحاد صبغي 7 جزئي.

4- بيضة ملقحة (زيغوت) تحمل الصيغة الصبغية [7, der(7)/19, der(19)] الحاوية على: صبغيين 7 و19 طبيعيين وكاملين، وصبغيين 7 و19 يحملان الإزفاء المتبادل دون وجود نقص أو زيادة في المادة الوراثية . هذه الحالة مماثلة لحالة الوالد الثاني.

يجب التنويه في النهاية إلى أنه في حالات يمكن أن يكون الإزفاء غير عكوس، وفي حالات أندر يمكن أن يحدث الإزفاء ما بين ثلاثة صبغيات أو أكثر، حتى الأنواع الأخرى من التشوهات البنيوية يمكن أن تطال أكثر من صبغي مختلف. وإذا وجدت مثل هذه التشوهات البنيوية المتعددة في بيضة ملقحة ما فإنها على الأغلب مميتة. وهكذا يبدو جلياً أن العدد الصحيح والطبيعي للصبغيات وتوافر كامل كمية المعلومات الوراثية كليهما معاً ضروريان للتطور الطبيعي للجنين.



الشكل 14.7: الاحتمالات الافتراضية لحالة زواج بين والد طبيعي (الثاني) وآخر (الأول) يحمل الإزفاء المُتبادل (7:19) وهو طبيعي أيضاً. يشير الشكل إلى وجود أربعة احتمالات، والتي تتضمن مايلي: اللواقح (البيوض الملقحة) ذوات الأرقام 1 و4 ستتابعان التطور خلال الحمل بشكل طبيعي حتى الولادة، أما اللواقح ذوات الأرقام 2 و3 فإنهما لن تتطورا بشكل طبيعي خلال الحمل وسيحدث إجهاض على الأغلب قبل الوصول للولادة. لذا يمكن القول إن الإزفاء المُتبادل يسبب نظرياً نقصاً في معدل الخصوبة بنسبة 50%.

Damascus University

الفصل الثامن

الاستنصاح الجيني

Genetic Counseling

8. الاستنصاح الجيني: Genetic Counseling

يُعَدُّ الارتقاءُ بالصحة وتعزيزها واتخاذ الوسائل الوقائية من الأهداف الرئيسية للرعاية الصحية الأولية الموجهة للفرد والمجتمع لتعديل السلوك الصحي، وتصحيح المفاهيم الخاطئة الناتجة عن تداخل الوراثة والسلوك والبيئة ونمط الحياة.

يدخل الاستنصاح الجيني والفحوصات الطبية قبل الزواج في مجال الطب الوقائي الذي يهدف إلى الحد من الأمراض الوراثية.

1.8. تعريف الاستنصاح الجيني:

يُعَرَّف الاستنصاح الجيني بالعملية التثقيفية التي تهدف إلى مساعدة الأفراد المصابين أو ذوي اختطار الإصابة بأمراض وراثية، وذلك لفهم طبيعة الاضطراب الوراثي، انتقاله، والخيارات المتوفرة لهم في التدبير والتخطيط العائلي، إضافة إلى تقديم الدعم النفسي وخطة التعامل مع الحالة الوراثية.

رغم أن وظيفة توفير المعلومات حول الأمراض الوراثية غالباً ماتتم من قبل فريق من اختصاصي الوراثة الطبية عاليي التدريب والناصحين الوراثيين Genetic counselors فإنه يمكن أيضاً توفير المعلومات من قبل طبيب العائلة، طبيب الأطفال، طبيب النسائية والتوليد، أو الممرضة المختصة.

يجب أن يتم الاستنصاح الجيني اعتماداً على فهم المبادئ الوراثية، والقدرة على التعرف إلى الأمراض الوراثية والمتلازمات النادرة وتشخيصها، ومعرفة السير الطبيعي للاضطراب الوراثي واختطار رجعته. وإن معرفة طرائق التشخيص قبل الولادة وبرامج التقصي المتوفرة والوصول إلى المعلومات حول التقدم في الاضطرابات الوراثية والطرائق الطبية هي ضرورية أيضاً.

يتضمن الاستنصاح الجيني: القصة المرضية والعائلية وبناء شجرة النسب والفحص الفيزيائي والتشخيص وإبداء المشورة والمتابعة.

2.8. القصة المرضيّة والعائلية:

يدعى الفرد المصاب الذي يُطلَب الاستنصاح الجيني لأجله بالمُستلفِت Proband، الذي غالباً ما يكون طفلاً، وربما يكون بالغاً، سواء أكان ذكراً أم أنثى، وربما يكون قريباً له.

لذلك يحتاج الأمر إلى أخذ قصة طبية معيارية للمُستلفت ولأي فرد آخر مصاب من العائلة، إضافة إلى معرفة التاريخ الطبيعي للاضطراب الوراثي النوعي في العائلة. كذلك توثيق القصة قبل الولادة، الحمل، وظروف الولادة.

3.8. شجرة النسب Pedigree:

تُعد شجرة النسب مِبيان diagram للقصة العائلية يُظهر عبر الرسم صلة القربى بين أفراد العائلة، ويبين أياً من أفراد العائلة هو المُصاب بحالات طبية معينة.

يجب الحصول على معلومات شجرة النسب من أجل ثلاثة أجيال من العائلة الجاري تقييمها من أجل الاضطراب الوراثي. يتشارك أقرباء الدرجة الأولى (وهم الأخوة، والأخوات، والآباء، والأبناء) مع المُستلفت (الذي لفت الانتباه للعائلة تجاه المرض الوراثي) بنصف مادتهم الوراثية.

وهؤلاء الذين يتشاركون بربع مادتهم الوراثية هم أقرباء من الدرجة الثانية (الأجداد، والأحفاد، والعمات، والخالات، والأعمام والأخوال، وبنات الأخ وبنات الأخت، وأبناء الأخ وأبناء الأخت). وأخيراً يتشارك أقرباء الدرجة الثالثة والرابعة مع المستلفت بثُمن أو أقل من مادتهم الوراثية. تُستخدم في رسم شجرة النسب مجموعة من الرموز

القياسية، الشكل 1.8. لقد اتُفق على وضع كل أفراد الجيل الواحد على المستوى الأفقي نفسه، وتستعمل الأرقام العربية لتشير إلى كل فرد في داخل كل جيل (مع بدء الترقيم من اليسار)، كما يُرْمَز لكل جيل بالأرقام الرومانية بدءاً من الجيل الأول. يستطيع الناصح الوراثي من خلال النظرة المتفحصة لشجرة النسب أن يحدد طرائق توارث المرض الوراثي سواء كانت طرائقَ تقليدية (مندلية أو مرتبطة بالجنس) أو غير تقليدية (التوراث المتقدري) أو متعددة العوامل.

4.8. استطبابات الاستنصاح الجيني:

Genetic counseling indications

- عمر والدي متقدم: عمر الأم أكبر من 35 سنة، عمر الأب أكبر من 50 سنة.
- طفل ذو شذوذات خِلْقِيّة أو تشوهات.
- زواج القربى Consanguinity.
- قصة عائلية لاضطرابات أو أمراض وراثية وتشمل:
  - كهولة.
  - وراثة متعددة العوامل.
  - شذوذاً صبغياً.
  - اضطرابات أحادية الجين.
- تقصي متغايري الألائل اعتماداً على الإثنية مثل فقر الدم المنجلي والتلاسيميا عند المتوسطيين والعرب.
- تقصي شذوذ في الحمل ويشمل:
  - فحصاً بالأمواج فوق الصوتية.

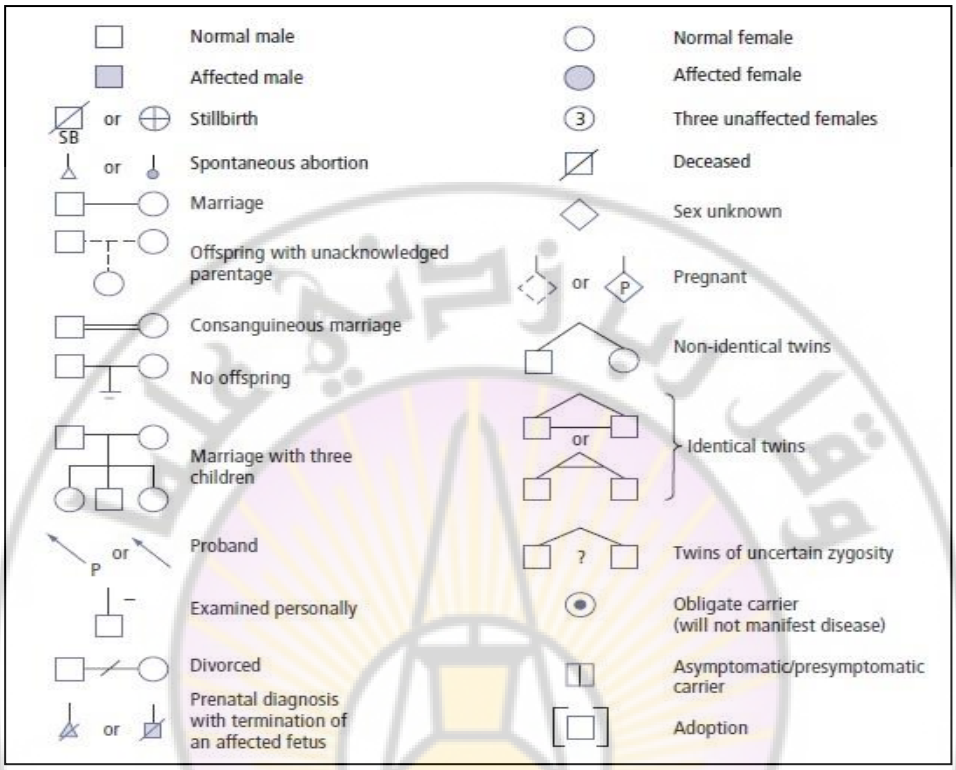
- ألفا فيتوبروتين مصل الدم.
- الاختبار الثلاثي لمصل الدم.

- إملاص Stillbirth (ولادة جنين ميت) ذو شذوذات خلقية أو مجهول السبب.
- التعرض أو اختطار التعرض لعامل ماسخ Teratogen.
- قصة عائلية لولادة طفل مصاب بشذوذات خلقية أو تخلف عقلي.
- فقدان الحمل المتكرر أو الإجهاضات المتكررة.
- قصة عائلية للإصابة بالسرطان خاصة في أعمار مبكرة.

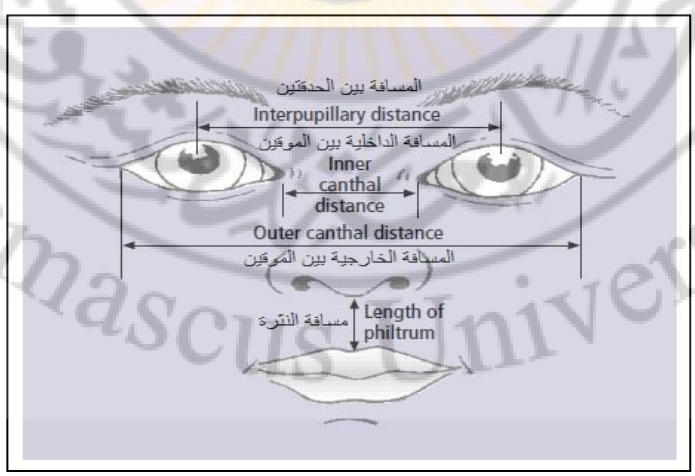
5.8. الفحص الجسماني أو الجسدي

Physical examination

يجري فحص فيزيائي كامل للمُستلفت مع وصف دقيق للملامح الشكلية وشذوذاتها Dysmorphic features مثل تباعد المسافة بين الحدقتين، الموقين، توضع منخفض للأذنين، قصر الرأس، انحراف الأصابع...الخ، الشكل 2.8. قد يكون الانطباع الأولي خادعاً، لذلك من المهم أن تُجرى القياسات الدقيقة من أجل إثبات ملمح معين مثل اتساع المسافة بين العينين أو قصر القامة غير المتناسق، مع الأخذ بالحسبان أن المجال السوي لكل ملمح يختلف باختلاف العمر والجنس، وكل هذه التغيرات موجودة في جداول وثيقة الصلة بهذا الموضوع. كما يمكن أن تقدم دراسة نموذج بصمة الأصابع Dermatoglyphics مفاتيح مهمة لتشخيص الاضطراب الوراثي.



الشكل 1.8: شكل يظهر الرموز شائعة الاستخدام في رسم شجرة النسب.



الشكل 2.8: بعض القياسات المُستخدمة في دراسة الملامح الشكلية للوجه.

6.8. التشخيص والاستقصاءات الجينية

Diagnosis and genetic investigation

لابد من محاولة الوصول إلى التشخيص الدقيق للأمراض الجينية الوراثية، لأنه دون ذلك يكون الاستنصاح الجيني مضللاً. كما يعتمد تقدير اختطار الرجعة من أجل مختلف أفراد العائلة على التشخيص الدقيق. وعند عدم التمكن من وضع تشخيص نوعي (كما في كثير من حالات الشذوذات الخَلقِية المتعددة)، يجب مناقشة التشخيصات التفريقية المتنوعة مع العائلة والمعلومات التجريبية المتوفرة، إضافة إلى طلب الاستقصاءات الجينية المتاحة مثل دراسة الطابع النووي الصبغي Karytopye، تحاليل سلسلة الـ DNA، إضافة إلى التحاليل البيولوجية الجزيئية. وفي حال وفاة الأشخاص المصابين أو عدم التمكن من مراجعتهم للتقييم السريري، يجب الحصول على سجلاتهم من مراكز الاستشفاء، التي ربما عن طريقها يمكن التوصل إلى التشخيص الحقيقي.

7.8. التشخيص الجيني قبل التعشيش

Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD)

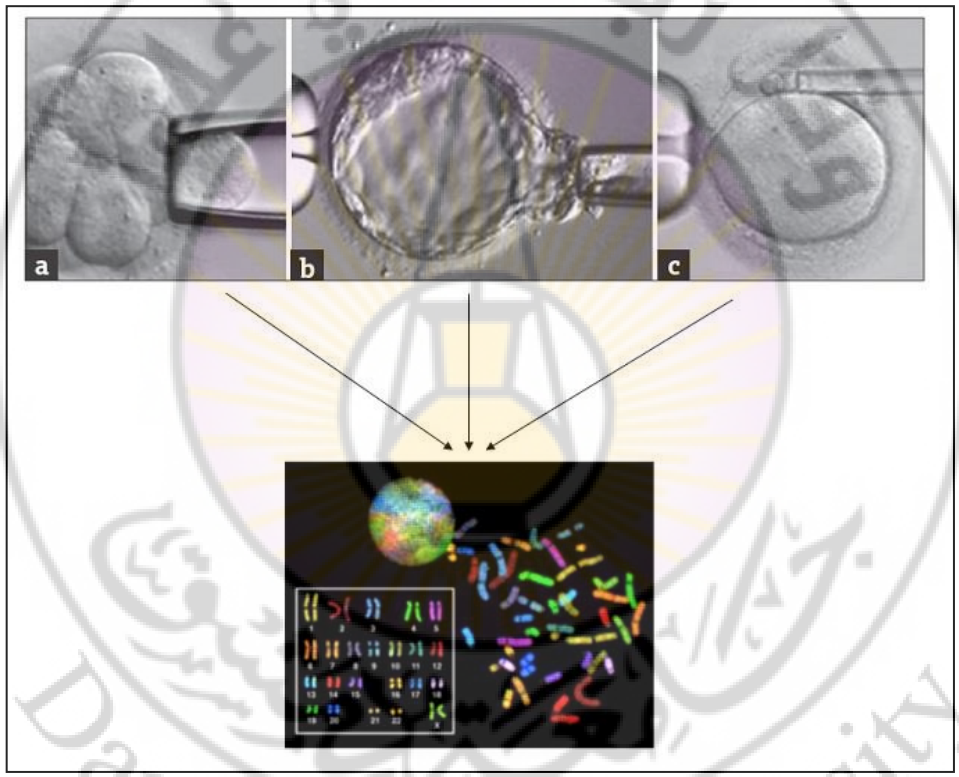
تُعدُّ هذه التقنية الحديثة أحد الخيارات العلاجية للأزواج الحَملَة لأمراض جينية وراثية محددة أو اضطرابات صبغية معروفة، وتتم باتباع تقانات الإخصاب المُسَاعَد Assisted Reproduction techniques خارج الجسم، إذ يتم إخصاب بويضات الزوجة بنطاف الزوج والوصول إلى مُضَغ Embryos تطورية، ثم يتم اعتيان أحد القسيمات الأرومية في مرحلة التويتة الباكرة Early morula أو اعتيان بضع خلايا

من الأرومة المغذية Trophoblast ثم إرسالها للدراسة الوراثية بغية تقصي وجود المرض الوراثي المعروف بالعائلة ليتم استبعاد الأجنة المصابة ونقل الأجنة السليمة إلى الرحم. وفي بعض الأمراض الجينية من الزوجة يمكن اعتيان الجسم القطبي الأول وإجراء الدراسة الوراثية عليه ومن ثم استبعاد البويضات المصابة، الشكل 3.8.

8.8. التشخيص قبل الولادة Prenatal Diagnosis:

يشتمل التشخيص قبل الولادة على جميع التحاليل في المُضغة Embryo والجنين Fetus. يُستطب إجراء التشخيص قبل الولادة من أجل الحالات الوراثية في نحو 8% من جميع حالات الحمل. ويمكن للتشخيص قبل الولادة أن يقدم نوعاً من الطمأنينة للزوجين اللذين لديهما نسبة خطورة مرتفعة لأمراض وراثية خطيرة، والتي لولا التشخيص قبل الولادة لأحجم كثيرٌ من الأزواج عن التورط في إنجاب النسل. من الناحية العملية، يُقدم التشخيص قبل الولادة في 93% من الحالات إعادة الطمأنينة للأزواج المعنيين. ومهما كان سبب طلب الاختبار، فمن الأهمية شرح الخطوط العريضة للزوجين في حدود الاختبار المطلوب وتذكيرهم أنه لا يوجد اختبار واحد ولا حتى مجموعة من الاختبارات التي يمكنها استبعاد كل الشذوذات. وفي حال وجود نتيجة اختبار إيجابية تؤدي إلى قرار إنهاء الحمل، فمن المهم جداً إرسال كامل محصول الإجهاض إلى المختبر من أجل تأكيد التشخيص. يتوفر كثير من طرائق التشخيص قبل الولادة اعتماداً على الاضطراب الجيني الوراثي النوعي. يسمح التصوير بالصدى (فائق الصوت Ultrasound) بتشخيص الشذوذات التشريحية الجنينية مثل عيوب القلب الخَلْقِية، في حين يسمح استخدام بزل السلى Amniocentesis والاعتيان الزغابي المشيمائي Chorionic villi sampling

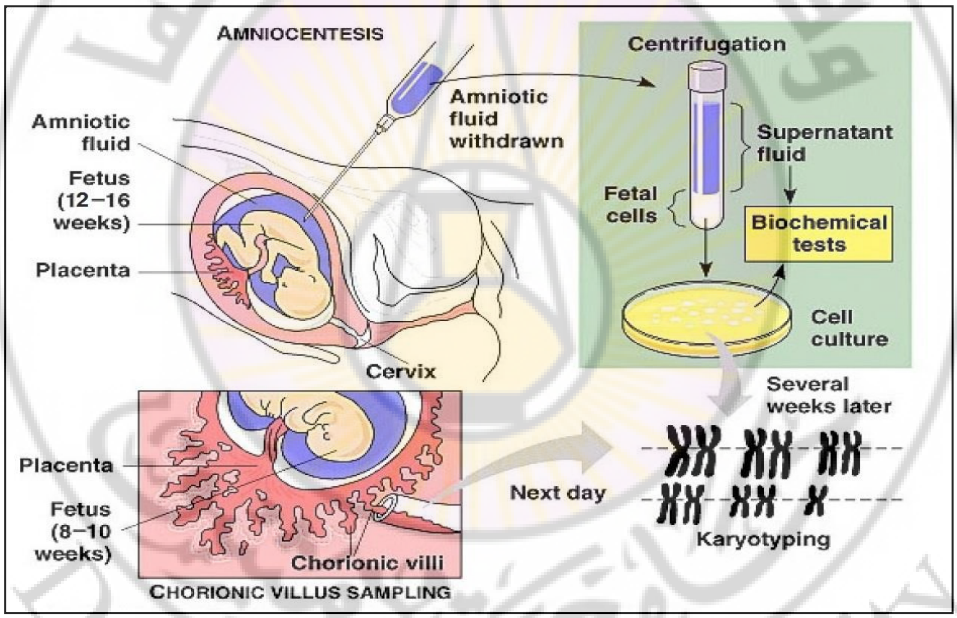
بالحصول على نسيج جنيني لتقصي الشذوذات الصبغية، والاضطرابات الكيميائية الحيوية، ودراسة النووي الريبي منقوص الأكسجين DNA، الشكل 4.8. كما يستخدم اعتيان مصل دم الأم من أجل بعض أنماط التقصي الوراثي، ويمكن الاستحصال على الخلايا الجنينية من الحبل السري أو من الدم الأمومي من أجل الاختبارات الجينية، الجدول 1.8.



الشكل 3.8: الخزعات المحتملة لإجراء التشخيص الوراثي قبل التعشيش Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD).

a. اعتيان القسيم الأرومي، b. اعتيان الأرومة المغذية، c. اعتيان الجسم القطبي الأول. يجري بعد ذلك إجراء الاختبار الجيني المُطلوب (هنا اختبار الطابع النووي الصبغي) على الخزعة المأخوذة.

الجدول 1.8: تقنيات التشخيص قبل الولادة	
تقنيات باضعة	تقنيات غير باضعة
بزل السلى أخذ عينات من الزغابات المشيمائية بزل الحبل السري خزعات من الجنين (جلد–كبد)	التصوير بفائق الصوت أنواع أخرى من التصوير الشعاعي فحص خلايا الجنين في دوران الأم



الشكل 4.8: أهم الفروق بين بزل السلى Amniocentesis واعتيان الزغابات المشيمائية Chorionic villi sampling.

في حال بزل السائل السلوي لابد من زرع الخلايا الجنينية مدة أسبوعين وبعدها إجراء اختبار الطابع النووي الصبغي، في حين يمكن أن يتم ذلك في اليوم التالي لاعتيان الزغابات المشيمائية.

1.8.8. بزل السلى Amniocentesis:

وهو سحب كمية من السائل السلوي المحيط بالجنين. يُجرى غالباً هذا الاختبار في المدة بين 12–16 أسبوعاً من الحمل. يوجد نحو 180 مل من السائل السلوي، وتكون نسبة الخلايا الميتة عند الذروة في هذه المدة، وبالرغم من ذلك، فقد أصبح إجراء البزل بين الأسبوع 12–15 من الحمل يتم بتواتر أعلى وتحت شروط تعقيمية جيدة ولا بد من تعيين توضع المشيمة بالتصوير فائق الصوت، ويوضح الجدول 2.8 أهم الاختبارات الجينية التي يمكن إجراؤها على السائل السلوي بكل محتوياته.

الجدول 2.8: الاختبارات المُجراة على خلايا السائل السلوي وعلى الجزء الطافي منه
• تعيين جنس الجنين. • تعيين النمط النووي الصبغي للجنين. • مقايسات الكيمياء لدى الجنين (مقايسات الإنزيمات في الجنين). • تشخيص الـ DNA الجنيني.

2.8.8. اعتيان الزغابات المشيمائية

Chorionic villi sampling

يُجرى أخذ عينات من الزغابات المشيمائية للجنين بدءاً من الأسبوع العاشر من الحمل ومابعد. وقد أصبحت هذه التقنية متوفرة في معظم مراكز طب الجنين. ويتم أخذ العينة من خلال جدار البطن أو عبر المهبل تحت توجيه التصوير بفائق

الصوت. توفر كل خزعة نحو 5–35 ملغ من النسيج، يمكن استغلالها لإجراء فحوص تعيين جنس الجنين، وكذلك تعيين النمط النووي الصبغي، وإجراء اختبارات الكيمياء الحيوية، وتحاليل الـ DNA. ويمكن إجراء التحاليل المباشرة لصبغيات الجنين خلال 24 ساعة، ولكن بسبب مشكلة التزيق (الفسيفسائية) في عينات الزغابات المشيمائية يفضل دائماً أن يُتبع هذا التحليل المباشر للصبغيات بتحليل آخر يتم على الخلايا المزروعة من العينة بعد 2–3 أسابيع (عينة مقدارها 5 ملغ عادة ماتكون كافية لتحليل الصبغيات). أما تحاليل الـ DNA أو تحاليل الكيمياء الحيوية فيمكن أن تتم في غضون أسبوع إلى أسبوعين، وغالباً دونما حاجة إلى زرع الخلايا من العينات.

يقتصر ظهور معظم حالات التزيق الموجودة في عينات الزغابات المشيمائية على المشيمة، ولا تُعبّر عن التزيق في الجنين، وقد يحتاج الأمر إلى بزل السلى لاحقاً في 1–2% من المرضى الذين أُخِذَ منهم عينات سابقة من أجل المساعدة على تأكيد ذلك.

3.8.8. بزل الحبل السري، وأخذ خزعة من جلد أو كبد الجنين

Cordocentesis, fetal skin biopsy and fetal liver biopsy

يمكن تحت توجيه التصوير بفائق الصوت تمرير إبرة دقيقة عبر جدار البطن في داخل الحبل السري، أو من المشيمة من أجل أخذ عينة من دم الجنين، أو من أجل عمل نقل دم للجنين حينما يكون داخل الرحم. يمكن إجراء هذا الاختبار منذ الأسبوع الثامن عشر من الحمل ومابعده. يكون معدل إسقاطات الجنين جراء هذا الاختبار

نحو 1%، وتوجد أيضاً خطورة من حدوث نزف بين الجنين والأم مع حدوث أو المساعدة على حدوث تمنيع إسوي ريصي عند الأم.

يمكن تشخيص بعض اضطرابات الجلد الخطيرة مثل انحلال الجلد الفقاعي Epidermolysis bullosa بوساطة أخذ خزعة من جلد الجنين عن طريق منظار الجنين Fetoscope. وفي بعض حالات الاضطرابات الاستقلابية التي تحدث عرضياً، يُعدُّ أخذ خزعة من كبد الجنين ضرورة من أجل التشخيص.

4.8.8. الخلايا الجنينية في الدورة الدموية للأم

Fetal cells in the maternal circulation

توجد أدلة كثيرة على أن عدداً قليلاً من الخلايا المنواة للجنين تمر إلى الدورة الدموية للأم طوال فترة الحمل. تشمل هذه الخلايا: الكريات البيضاء للجنين، والخلايا الحمراء المنواة، وخلايا الأرومة الغاذية (المُغذية) Trophoblast cells.

والمحاولات جارية على قدم وساق للحصول على وفرة من الخلايا الجنينية من دم الأم بقصد تحقيق تشخيص قبل الولادة باستعمال تحاليل الـ DNA عن طريق التفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR)، أو بطرائق التهجين التألقي في الموضع Fluorescence in situ hybridisation (FISH). وحتى الآن ليست تقنية الحصول على وفرة من الخلايا الجنينية من دم الأم بالكفاءة التي يمكن الاعتماد عليها لتشخيص اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy، ولكن يُعدُّ التقدم واعداً بالنسبة لتلك التقنية لأنها طريقة غير باضعة يمكن الاعتماد عليها في التشخيص قبل الولادة.

9.8. اختطار الرجعة وطرز الوراثة

Recurrence risk and patterns of inheritance

تُعَدُّ المظاهرُ الوراثية للحالة واختطار الرجعة (وهو معدل عَوْد توارد المرض في الذرية) من المعلومات المهمة للعائلة لأن كل أفراد العائلة تحتاج إلى معرفة خياراتها التوالدية. ويمكن شرح وراثيات الاضطراب بمساعدات بصرية (مثل صور الصبغيات)، ومن المهم شرح نسبة الحدوث واختطار الرجعة بشكل دقيق من أجل مختلف أفراد العائلة، بما فيهم الأفراد غير المصابين. وفي الحالات التي لايمكن فيها وضع تشخيص نهائي، فإنه من الضروري استخدام اختطارات رجعة تجريبية. يجب أن يعطي الاستنصاح الجيني الأفراد المعلومات الضرورية لفهم الخيارات المتنوعة لاتخاذ قرارتهم المستنيرة الخاصة بهم فيما يتعلق بالحمول، التشخيص قبل الولادة، إنهاء الحمل. ولإتمام هذا الجزء من العملية التثقيفية قد يكون ضرورياً الحصول على أكثر من جلسة استنصاح واحدة.

1.9.8. الاضطرابات الجينية حيال العائلية

Genetic vs familial Disorders

يعتمد تشخيص الاضطراب الجيني الوراثي على طراز سريري محدد بأعراض وعلامات مميزة للحالة، أو على التأكيد المخبري للجين المتبدل أو لمنتجات الجين المترافقة مع الاضطراب. غالباً ما يُدعم التشخيص من خلال إدراك طراز الوراثة ضمن العائلة. من المهم التمييز بين الأمراض الجينية والعائلية (الوراثية). الاضطراب الجيني هو ماكان سببه بالكامل أو جزئياً اختلال المادة الجينية (الوراثية).

تحدث بعض الاضطرابات الجينية عند عدد من أفراد العائلة، وتحدث بشكل فرادي عند أفراد وحيدين في العائلة دون حالات رجعة، في حين الاضطراب العائلي (الوراثي) هو ذلك الذي يكون أكثر شيوعاً في أقارب الفرد المصاب منه في عموم السكان. تكون بعض الاضطرابات العائلية موروثة، في حين تَنتُجُ اضطرابات أخرى بسبب التعرض البيئي (التسمم بالرصاص مثلاً).

لا يساعد إدراك طراز الوراثة في التشخيص السريري فقط، وإنما يوفر أيضاً المعلومات من أجل استنصاح أفراد العائلة حول اختطار الرجعة في الحمول القادمة. وفي ما يلي تعداد لأهم طرز الوراثة التي تم دراستها في الفصل العاشر (الوراثة المندلية) والحادي عشر (الوراثة اللامندلية):

1. الوراثة الجسدية السائدة Autosomal Dominant Inheritance
2. الوراثة الجسدية المتنحية Autosomal Recessive Inheritance
3. الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو X-Linked dominant inheritance
4. الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو X-Linked recessive inheritance
5. الوراثة متعددة العوامل Multifactorial inheritance
6. وراثة المُتقدرات.

2.9.8. القُربى أو القرابة Consanguinity

تزداد فرصة أن يحمل كلا الوالدين الأليل الطافر نفسه إذا كان الزوج ذا قربى. تُعرق القرابة أو القربى بالانحدار من جد مشترك، وتدل القربى بين والدي الطفل المصاب

باضطراب جيني على الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية (لكن لا تبرهن). ورغم أن زيجات القربى غير شائعة في المجتمع الغربي، إلا أنها شائعة جداً في بعض أجزاء العالم (جنوب الهند، الباكستان، والشرق الأوسط). يبلغ الاختطار في نسل زواج أولاد العم أو الخال أو العمة أو الخالة (6–8%)، وهذا نحو ضعف الاختطار في عموم السكان (3–4%). يوجد بعض المعزولات الجينية (جمهرات صغيرة منفصلة بسبب الجغرافيا، أو الدين، أو الثقافة، أو اللغة) تكون فيها الاضطرابات النادرة أكثر شيوعاً من عموم السكان.

9.8. معالجة الأمراض الجينية

Treatment of genetic disease

يوجد اعتقاد خاطئ أن المرض الجيني الوراثي دائماً لا يمكن معالجته. ولكن في الممارسة العملية، يوجد في متناول اليد علاج عرضي لمعظم الأمراض الجينية، وبعض هذه المعالجات يمكن أن تعيد الحالة السليمة بشكل فعال بالرغم من استمرار وجود النمط النووي الشاذ.

1.9.8. معالجة الاضطرابات الصبغية

Chromosomal Disorders

بالنسبة لاضطرابات بعض الصبغيات الجنسية، فقد تتيح المعالجة التعويضية بالهرمونات التطور السليم لبعض الصفات الجنسية الثانوية ولكن لن تعيد الخصوبة للفرد. إن عدم التوازن في الصبغيات الجسدية عادة ما يؤدي إلى الإعاقة الدماغية والكثير من التشوهات الولادية التي لا يتاح لها إلا تقديم المعالجة العرضية.

2.9.8. معالجة اضطرابات الجين الفرداني

Single Gene Disorders

يوضح الجدول 3.8 بعض اضطرابات الجين الفرداني الأكثر شيوعاً والتي قد وُجِدَ لها علاج فعال. علاوة على ذلك، فقد سمحت تقنيات الهندسة الجينية في إنتاج مركبات قليلة التكلفة نوعاً ما (مثل الأنسولين، العامل الثامن، هرمون النمو البشري). ويتواصل العمل في الأبحاث بهدف التمكن من التعويض الجيني، وبمعنى آخر إضافة جين وظيفي من الخلايا الجسدية إلى مريض متماثل الألائل بالنسبة للجين الطافر. وقد تمت المعالجة التعويضية الجينية الناجحة لأول مرة في حالة نقص المناعة المشتركة الوخيمة Severe combined immune deficiency الناتجة عن نقص الأدينوزين دي أميناز Adenosine deaminase. وهناك محاولات الآن لاستعمال هذه التقنية في حالات عديدة مختلفة من اضطرابات الجين الفرداني التي ينقصها علاج فعال.

الجدول 3.8: بعض الاضطرابات الجينية أحادية الجين وعلاجها	
المرض	العلاج الفعال
فرط التنسج الكظري الولادي	المعالجة الهرمونية التعويضية
بيلة الفنيل كيتون	تحديد الفنيل آلانين القوتي أو الغذائي
الغلاكتوزيمية	تحديد الغلاكتوز القوتي
الناعور	المعالجة التعويضية بالعامل الثامن
نقص المناعة المشترك الوخيم	زرع نقي العظم

بيلة السيستين Cystinuria	تناول كمية كبيرة من السوائل، د–بنسلامين
داء السليلات القولونية Polyposis coli	استئصال القولون
فقد غاماغلوبين الدم	التعويض بالغاماغلوبين
التلاسيمية بيتا	زرع نقي العظام
بيلة حمض المثيل مالونيك	فيتامين B12
داء تعدد الكيسات في البالغين	زرع الكلية
داء ويلسن	د–بنسلامين
فرط كوليسترول الدم العائلي	الحمية والأدوية
تكور الكريات الحمر الوراثي	استئصال الطحال
داء الصباغ الدموي Hemochromatosis	الفصادة المتكررة

3.9.8. معالجة الاضطرابات متعددة العوامل

Multifactorial inheritance

يوضح الجدول 4.8 بعض الاضطرابات متعددة العوامل الأكثر شيوعاً التي يوجد لها علاجات فعالة ناجحة.

الجدول 4.8: بعض الاضطرابات متعددة العوامل وعلاجها	
المرض	**العلاج الفعال**
فلح الشفة والحنك	الجراحة
تضيق البواب	الجراحة
الداء القلبي الولادي	الجراحة والمعالجة الدوائية
موه الرأس	الجراحة والمعالجة الدوائية
الداء السكري	المعالجة الدوائية
فرط الضغط الشرياني	المعالجة الدوائية
الصرع	المعالجة الدوائية

4.9.8. معالجة اضطرابات المتقدرات

Mitochondrial disorders

لا يوجد في الوقت الحاضر إلا المعالجة العرضية للاضطرابات الناجمة عن صبغيات المتقدرات.

5.9.8. معالجة الاضطرابات الجينية للخلايا الجسدية

Somatic cell genetic disorders

يُعتقد الآن أنَّ معظم –إن لم يكن كل – أنواع السرطانات هي اضطرابات جينية للخلايا الجسدية. توجد بعض المعالجات الشافية لبعضها، ولكثير منها معالجات ملطفة وبعضها الآخر تكون المعالجة عرضية فقط.

10.8. الاستنصاح والمتابعة Counseling and follow up

يحتاج الاستنصاح الجيني إلى الإلمام بالحالة من جميع النواحي، ويجب أن يأخذ التعمق في الشرح مستوى ثقافة الزوجين بالحسبان. قد يكون مناسباً أن يبدأ الناصح الجيني بشرح الملامح السريرية والمضاعفات وسير المرض وعقابيله، ثم الخيارات العلاجية والتكيفية المناسبة، وبعد ذلك يمكن شرح الأساس الجيني وراء المرض وقد يساعد على ذلك وجود بعض النماذج والأشكال التوضيحية، ثم بعد ذلك يمكن حساب مدى اختطار الرجعة.

يتطلب عدد من الاضطرابات الجينية عناية اختصاصية محددة مثل متلازمة تيرنر Turner، والتي تحتاج إلى تقييم من قبل اختصاصي غدد صم. يجب تشجيع العائلات على المتابعة والاستمرار بطلب الاستنصاح الجيني لمجاراة المعلومات الجديدة والتطورات الحديثة في تشخيص ومعالجة الاضطرابات الجينية الخاصة بهم.

يكون الاستنصاح الجيني غير توجيهي Non-directive بشكل عام في معظم البلدان المتقدمة ذات الأنظمة الصحية الحديثة، إذ تُترك خيارات التوالد للعائلة لتقرر الذي يناسبها. إن دور الناصح (طبيب- ممرضة، اختصاصي وراثة طبية) هو توفير معلومات طبية بمصطلحات قابلة للفهم وإيجاز مجال الخيارات المتوفرة.

المَسْرَد (فهرس المصطلحات Glossary)

Acrocentric:
صبغي قرب طرفي القسيم المركزي

Alleles:
أليل (تسلسل مختلف للجين نفسه)

Alternative splicing:
التجديل أو التضفير البديل

Amniocentesis:
بزل السائل الأمنيوسي

Aneuploid:
مختل أو غير حقيقي الصيغة الصبغي

Association: ارتباط

Assortative mating:
التزاوج الانتقائي أو(التزاوج اللاعشوائي)

Assortment:
انفصال أو تفارز الصبغيات القرينة

Autosome: صبغي جسدي

Burden: حمل أو عبء

Carrier: حامل لصفة أو خلة ما
(يكون متخالف اللواقح متنحي)

Centimorgan:
طول قطعة من الدنا (فيها احتمال حدوث 1% تأشيب)

Centromere:
القسيم أو الجزيء المركزي

Chromatid: الصُبيغي أو الكروماتيد

Chromatin: المادة الصبغية
(مقعد من الدنا والبروتين في النواة خارج أطوار الانقسام)

Chromosomal aberration:
شذوذ صبغي

Clone: نسيلة

Codon: رامز جيني

Complementarity:
مبدأ التتامية (في الحموض النووية)

Complementary DNA:
دنا تتامي أو متمم

Concordant: متوافق أو مواؤم

Congenital: خِلقِي

Consanguineous: ذو قربى

Cross – over: عبور

Deformation: تَشَوُّه

Denaturation: تَمَسُّخ
(حموض نووية)

Diploid: مضاعف الصيغة الصبغية

Discordant: لامتوافق أو غير موائم

Dominant:
صفة سائدة (تظهر في حالة تخالف اللواقح)

Downstream: نُزُلاً
(التسلسلات باتجاه `3 بالنسبة لموقع معين)

Empiric risk: الاختطار التجريبي

Enhancer: المُعَزِّز

Epigenetic: متعلق بعلم مافوق الوراثة

Euchromatin: الكروماتين الحقيقي

Exon: إكسون
(المناطق المرمزة من الجين)

Expressivity:
التعابرية

Familial: عائلي

Fluorescence in situ hybridisation (FISH):
التهجين التألقي في الموضع

Frameshift mutation:
طفرة انزياح الإطار

Gain of function:
طفرة كسب الوظيفة

Gene amplification:
التضخيم الجيني

Gene expression:
التعبير الجيني

Gene: مورثة أو جين

Genetic counselling:
الاستنصاح الجيني
الاستشارة الجينية

Genetic engineering:
الهندسة الجينية
هندسة المورثات

Genetics: علم الوراثة (الوراثيات)

Genotype: النمط الجيني

Haploid: أحادي أو فرداني الصيغة الصبغية (أعراس فقط)

Heredity: وراثة (توريث)

Heterochromatin: الكروماتين المغاير أو الغيري

Heterozygote: متخالف اللواقح أو الألائل

Homologous: متطابق أو متماثل أو متشابه

Homozygote: متماثل اللواقح أو متماثل الألائل

Hybridisation: تهجين

Intron: الإنترون
(منطقة غير مرمزة من الجين)

Karyotype: الطابع أو النمط النووي

Kilobase (kb): كيلو زوج أسسي
(1000 زوج أسسي)

Locus: موقع مورثي
(موقع المورثة على الصبغي)

Loss of function: طفرة فقدان الوظيفة

Meiosis: الانقسام المنصف أو الاختزالي

Missense mutation: الطفرة المُغَلِّطَة

Mitosis: الانقسام الخيطي أو المتساوي أو الفتيلي

Monosomy: أُحاد الصبغي

Multifactorial: متعدد العوامل

Mutation: طفرة (تغير في المادة الجينية أو الوراثية)

Non – disjunction: عدم الانفصال

Nonsense mutation: الطفرة الهُرائية (عديمة المعنى)

Nucleotide: نيوكليوتيد

Phenotype: النمط الظاهري

Proband: المُستلفِّت

Promoter: محضض الجين

Recessive: متنحي

Segregation: الانفصال–التفارز

Sex – linked: وراثة مرتبطة بالصبغيات الجنسية

Sibling: أخ أو أخت (أشقاء)

Silent mutation: طفرة صامتة

Single – nucleotide polymorphism (SNP): التعدد الشكلي أحادي أو وحيد النيوكليوتيد (سنِب)

Sporadic: فُرادي–مُتفرق– لايتبع وراثة العوائل

Syndrome: مُتلازمة (مجموعة مجتمعة من الأعراض)

Teratogen: مادة أو عامل ماسخ أو مُشَوّه

Trait: صفة من صفات الكائن الحي (لون عيون، الطول..)

Transcription factors: عوامل الانتساخ

Transcription: الانتساخ (اصطناع RNA من DNA)

Transgenic: مُحوَّر أو معدل جينياً

Translation: عملية الترجمة (اصطناع سلسلة ببتيدية)

Triploid: ثلاثي الصيغة الصبغية 3n (كائن تحوي خلاياه 3 مجموعات صبغية كاملة)

Trisomy: تثلث الصبغي (امتلاك 3 صبغيات بدلا من 2 لأحد صبغيات الخلية)

Untranslated region: منطقة غير المترجمة

Upstream: صُعداً (التسلسلات باتجاه `5 بالنسبة لموقع معين)

Zygote: البيضة المُلَقَحة أو المُخْصَبَة

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المراجع

1. Tobias E, Connor M, Ferguson-Smith M. 2011. *Essential medical genetics.* Sixth edition. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK.
2. Lewis R. 2015. *Human Molecular Genetics* (Concepts and Applications). Eleventh edition. McGraw-Hill Education, New York, USA.
3. Snustad P and Simmons MJ. 2013. *Principle of Genetics.* Sixth edition. Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA.
4. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, Palladino MA. 2012. *Principle of Genetics.* Tenth Edition. Pearson Education, Inc. San Francisco, CA, USA.
5. Strachan T and Read A. 2011. *Human Molecular Genetics.* Fourth Edition. Garland Science, Taylor & Francis Group, New York, USA.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

أعضاء اللجنة العلمية:

أ.د. رامي عودة

أ.د. أيمن الصابوني

أ.د. زهير مرمر

المدقق اللغوي: د. سامر زيود

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات

Damascus University Press

Faculty of Health Sciences

Principles Of Genetics

(Theoretical Part)

Dr. Samer Mohamad-Ali Alzoubi

Assistant Professor in Faculty of Medicine, Damascus University

Department of Histology, Anatomy & Embryology.

1446 – 1445هـ

2025 – 2024م