الفصل الثالث

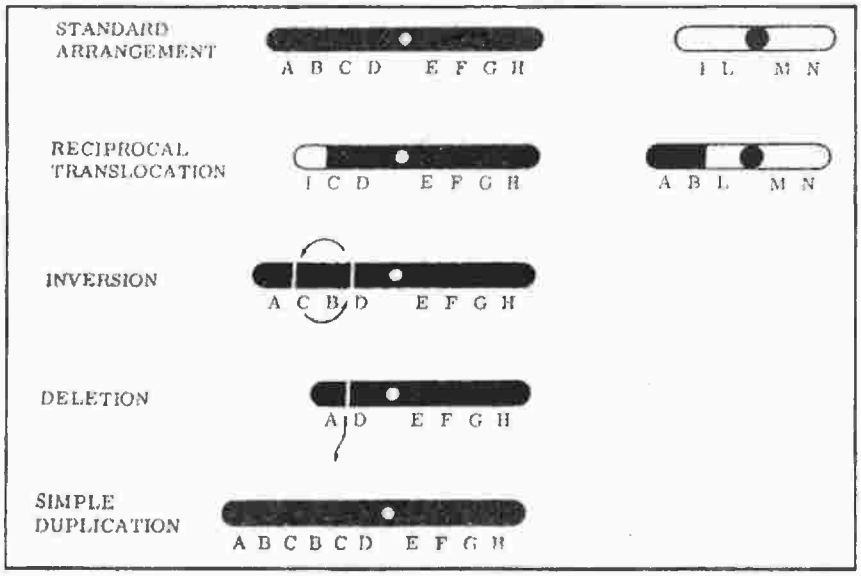
الشذوذ الكروموسومى ـ الجينات ـ طفرات الجينات ـ طفرات صندوق التماثل ـ الجينات الكاذبة الأجزاء الوراثية المتنقلة ـ إصلاح الدنا

الشذوذ العددى للكروموسومات *Numerical Chromosome Aberrations*:

يحدث أثناء الانقسام الاختزالى لتكوين الجاميطات أن يختل نصيب الخلايا الناتجة من الكروموسومات ليصبح أقل أو أكثر من نصف عدد الكروموسومات. وأغلب الحالات التى تصيب الجاميطات فى الإنسان هى احتواء الجاميطة على ٢٤ أو٢٢ كروموسومًا وبهذا يختل عدد الكروموسومات بعد الإخصاب ليتكون زيجوت يحتوى على ٤٧ أو٤٥ كروموسومًا، أى إما أن يحتوى على ثلاث نسخ من أحد الكروموسومات *Trisomy* وإما أن تحتوى خلاياه على نسخة واحدة من أحد الكروموسومات *Monosomy* على الترتيب. وتنشأ هذه الحالة عند عدم فك الارتباط *non-disjunction* (أثناء الطور الابتعادى *anaphase* فى الانقسام الاختزالى) بين الكروموسومين المتشابهين أو بين الكروماتيدين الأخوين، وبذا يتجهان معا إلى خلية واحدة وتحرم الخلية الأخرى من هذا الكروموسوم أو الكروماتيد. وبذا يكون لدينا جاميطة تحتوى على ٢٤ كروموسومًا أو جاميطة تحتوى على ٢٢كروموسومًا، وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوى على ٤٧ كروموسومًا أو٤٥ كروموسومًا كما سبق القول. وفى الحالتين يؤدى ذلك إلى تكوين فرد يعانى من مشاكل متعددة بسبب اختلال البناء الكروموسومى له، كما سنرى فى الفصل السادس. وأحيانا تنشأ حالة من التنوع الفسيفسائى *mosaic* كأن تحتوى بعض خلايا الفرد على العدد الطبيعى من الكروموسومات (٤٦) ويحتوى البعض الآخر على عدد (٤٧) كروموسوما. وينتج ذلك عن شذوذ كروموسومى اعترى إحدى الخلايا أثناء الانقسامات الخلوية المتتابعة فى المراحل الأولى لتكوين الجنين.

الشذوذ التركيبى للكروموسومات *Structural Chromosome Aberrations*

تترتب المادة الوراثية فى الكروموسوم وفق نسق معين يوصف بأنه طبيعى، ويضمن هذا الترتيب سلامة تعبير الجين عن نفسه. ولكن يحدث فى بعض الأحيان أن يضطرب موقع جين أو أكثر مما يؤدى إلى مشكلة طبية تخضع لقواعد التوريث إذا ما أصاب هذا الاضطراب الجاميطات. ويوضح شكل (٤٠) نماذج من هذه الاضطرابات فى مادة الكروموسومات ومنها ما يلى:



(شكل ٤٠) رسم يوضح أكثر طرز الشذوذ التركيبية للكروموسومات. الرسم العلوى لكروموسومين غير متناظرين فى الحالة السوية، يلى ذلك الانتقال المتبادل – الانقلاب – البتر– التضاعف

(أ) النقل *Translocation* :

قد يكون ذلك على شكل نقل متبادل *reciprocal translocation* حيث يحدث كسر عند طرف كل من كروموسومين ويتم تبادل القطعتين المنفصلتين. وقد يكون النقل على صورة التحام مركزى *Centric Fusion* يوصف بأنه *Robertsonian* (نسبة إلى العالم *Robertson*)، ويتم ذلك بين كروموسومين طرفى السنترومير *acrocentre* حيث يحدث كسر فى كل منهما قرب السنترومير ويتلاشى الجزآن الصغيران الناتجان بينما يلتحم الجزآن اللذان يحملان السنترومير معا وبذا يحتوى الكروموسوم الناتج على سنترومرين *Dicentric*، وقد يكون النقل بالإيلاج *insertional* حيث يحدث كسران فى كروموسوم وكسر واحد فى كروموسوم آخر ثم تنتقل القطعة المنفصلة من الكروموسوم الأول لتلتحم عند موقع الكسر فى الكروموسوم الثانى.

(ب) البتر *Deletion* والكروموسوم الحلقى *Ring chromosome* :

فى هذه الحالة يفقد الكروموسوم جزءا من مادته، وعادة يتلاشى الجزء المبتور مادام يفتقد السنترومير *acentric fragment*. وإذا ما حدث بتر فى ذراعى الكروموسوم توصف النهايات الجديدة بأنها لاصقة *sticky* ذلك أن الكروموسوم يلتف ويلتصق نهايتاه معا ويوصف الكروموسوم بأنه حلقى *ring chromosome*.

(جـ) التضاعف *Duplication* :

فى هذه الحالة يحدث تضاعف لجزء من مادة الكروموسوم، ويرجع ذلك إلى ما يحدث خلال خطوتى التصالب *Chiasmata* والعبور *Crossing over* اللتين تحدثان خلال الانقسام الاختزالى الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية، حيث يحدث عبور غير متكافئ بين الكروموسومين المتماثلين *unbalanced crossing over* يؤدى إلى زيادة فى أحدهما ونقص فى الآخر.

(د) الانقلاب *Inversion* :

وفيه يحدث كسران فى الكروموسوم وتلتف المنطقة الواقعة بين الكسرين ١٨٠° ليعاد اتصالها بباقى الكروموسوم. وإذا كان الكسران على أحد جانبى الكروموسوم يوصف الانقلاب بأنه *Paracentric* ، وإذا وقع السنترومير بين الكسرين يوصف الانقلاب بأنه *Pericentric*.

(هـ) الكروموسوم المتساوى *Isochromosome* :

هذا نمط غير سوى من الكروموسومات حدث فيه فَقْدٌ أو بتر لأحد ذراعى الكروموسوم وتضاعف الذراع الآخر. وقد ينشأ هذا الطراز عن طريق كسر السنترومير - أثناء الانقسام الخلوى - عرضيا بدلا من كسره فى اتجاه طولى وبذا يحتوى كل كروموسوم ناتج عن ذراع من كل من الكروماتيدين بمعنى أن كل كروموسوم تتضاعف فيه نفس الجينات (لأنه يتكون من نفس الذراع من كل كروماتيد) وتنقصه جينات الذراع الآخر.

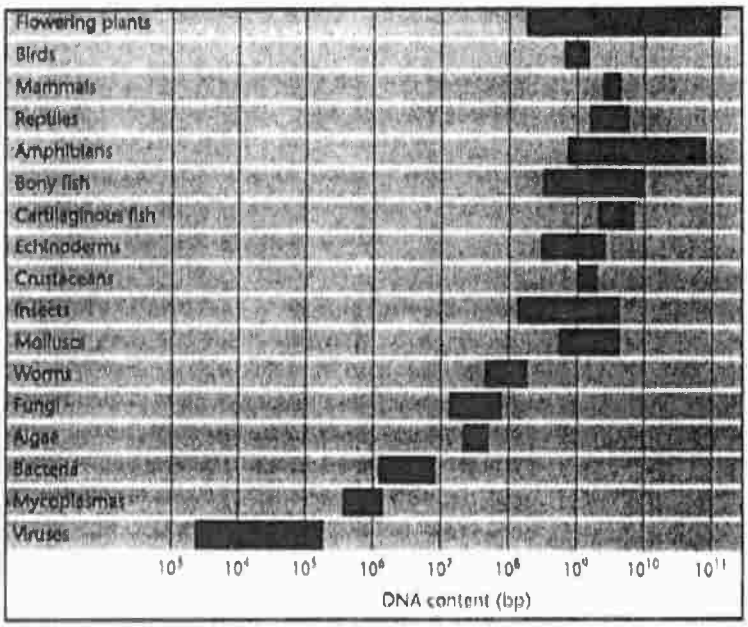
وهناك اتفاق بين المشتغلين فى علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* على استخدام رموز معينة للدلالة على الطرز المختلفة من الشذوذ الكروموسومى، والجدول الآتى يشمل هذه الرموز ودلالة كل منها.

الرمز	دلالته
p	الذراع القصير للكروموسوم
q	الذراع الطويل للكروموسوم
pter	طرف الذراع القصير للكروموسوم *p– terminal*
qter	طرف الذراع القصير للكروموسوم *q– terminal*
cen	السنترومير
h	عدم تجانس أشكال الكروموسوم فى الأفراد *heteromorphism* (وسيشار إلى أسباب ذلك بعد قليل)
del	بتر *deletion*
dic	ثنائى السنترومير *dicentric*
dup	تضاعف *duplication*
i	كروموسوم متساوى *Isochromosome*
ins	إيلاج *insertion*
inv	انقلاب *inversion*
mat	أمى الأصل *maternal origin*
pat	أبوى الأصل *paternal origin*
r	كروموسوم حلقى *ring chromosome*
t	انتقال *translocation*
/	فسيفسائى البناء الكروموسومى *mosaicism*
+/	إذا ذكرت قبل رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أو نقص كروموسوم كامل
+/	إذا ذكرت بعد رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أونقص جزء من الكروموسوم

الجينوم *The Genome* :

يقصد بالجينوم تسلسل القواعد النيتروجينية فى مجمل المادة الوراثية للكائن. وهناك مايعرف باسم *C-value* وهى حجم نصف الجينوم *hoploid genome* لكائن ما. وتبلغ هذه القيمة فى أصغر الفيروسات *3.5×10^4*.

وتمثل النباتات الزهرية أكبر مجموعات الأحياء من حيث حجم الجينوم (أكثر من *10^{11}bp*)، يلى ذلك البرمائيات (أقل قليلا من *10^{11}bp*) ثم الأسماك العظمية (*10^{11}bp*) ثم الأسماك الغضروفية، ويلى ذلك الثدييات والحشرات والرخوات، وذلك على أساس الحد الأقصى لقيمة *C-value* فى كل مجموعة (شكل٤١). ويوضح الجدول فى مقدمة الكتاب الجهود المبكرة للعلماء فى الكشف عن جينوم عدد من الكائنات منها الإنسان.



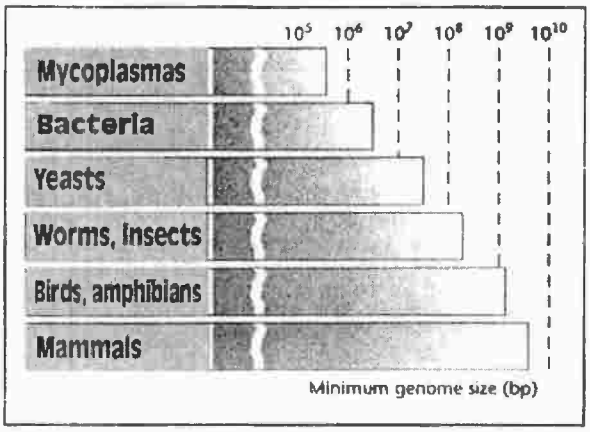
(شكل ٤١) قيمة جينوم المجموعة النصلية لبعض مجموعات المخلوقات

كما يوضح شكل ٤٢ تصاعد الحد الأدنى لحجم الجينوم *minimum genome size* مع التصاعد التطورى لمجموعة من الكائنات الحية.

وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافا فى حجم الجينوم بين الأفراد من البشــر، ويمكن ملاحظة انعكاس ذلك على اختلاف أطوال بعض الكروموسومات فى مجموعة من الأفراد ويعرف ذلك باسم «عدم تجانس أشكال الكروموســوم *Chromosome heteromorphisms*» ويرجع ذلك إلى الأسباب الآتية:

(شكل ٤٢)
الحد الأدنى لحجم الجينوم فى مجموعة من الكائنات

١ - وجــود مناطــق *DNA* تكرارية لاتنسـخ *non- transcribed repetitive DNA* متنوعــة الأحجــام فــى الأفراد خاصــة فى الذراع الطويل للكروموســوم *Y* ويؤدى ذلك إلى اختلاف طول الكروموسوم *Y* بين الأفراد.



٢ - تنوع حجم الكروماتين المخالف *heterochromation* فى منطقة السنترومير.

٣ - تباين أحجام المناطق من *DNA* التى تعرف بالنجوم *Satellites*. وقد اشْتُغِل ذلك معمليا فى التمييز بين الأفراد كما سنرى فى الفصل الخامس.

٤ - وجود المناطق الهشــة *fragiles sites* التى يتباين فيها حجم *DNA* بين الأفراد، وعند هذه المناطق يســهل كسر الكروموسوم كما سنرى فى الفصل السادس.

الجينات *The Genes* : (شكلان ملونان ٤٣، ٤٤)

الجين هو منطقة من الحمض النووى *DNA* لها دور وظيفى محدد وهى تُنســخ لينتج عنها جزئ الحمض النووى *RNA* الذى يقوم فى النهاية بوظيفة معينة وذلك فى التوقيت الصحيح من حياة الكائن والمكان الصحيح من جســمه. ويحمل الجين عند أحد طرفيه جزءا يعرف باسم المنطقة المنظمة *regulatory region*، وهى تستقبل إشارة *signal* معينة ترد من أجزاء أخرى من الجينوم أو من البيئة بما يؤدى إلى تحفيز عملية النسـخ. وعند بداية عملية النســخ يرتبط إنزيم *DNA polymerase* مع تتابعات الحمض النووى *DNA* عند جزء من المنطقة المنظمة تقع مجاورة للمنطقة التى ستنسخ. ويطلق على هذه التتابعات اسم بروموتار *promoter*. أما الطرف الآخر للجين فهو يحمل إشارة إنهاء «*Termination signal*» تنهى عملية النسخ. وينطبق الوصف السابق على جينات الكائنات أوليات النواة *prokaryotes*. أما فى الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes* فإن الجين يحتوى على أجزاء غامضة الوظيفة تعرف باســم «إنترونات *Introns*»، بينما تعرف الأجزاء الأخرى باســم «إكســونات *Exons*». ويتم نســخ الانترونات - كجزء من الجين - مع الإكسونات إلى الحمض النووى *m-RNA* ثم يتم قص الأجزاء من هذا الحمض التى كونتها الإنترونات، بينما تلتحم *splice* الأجزاء الأخرى من حمض *m-RNA* التى نســختها الإكســونات وذلك بالاســتعانة بإنزيمات تعرف باسم *spliceosomes*. ومما ســبق ندرك أن الجين يتكون من جزء منظم وإشــارة إنهاء وجزء ينسخ يحتوى على إنترونات وإكسونات. وتجدر الإشارة إلى أن عدد الإكســونات فى الجين يســاوى (عدد الإنترونات + ١). كما يلاحظ فى الثدييات بصفة عامة كبر حجم الجين (يبلغ فى المتوسط *16.6kb*) بينما يقل طول حمض *m-RNA* الناتج عن الجين كثيرا عن ذلك (يبلغ فى المتوسط *2.2kb*). ويرجع هذا إلى كبر حجم الإنترونات وكثرتها فى الثدييات. كما يقع بين الجينات عادة أجزاء متفاوتة الأطوال من الحمض النووى *DNA* تعرف باسم *Intergenic regions* وهذه لا يجرى نسخها وهى تعرف أيضا باسم *Nontranscriped Spacers*. وفى البكتريا يتفاوت حجم الجينوم مابــين *0.58Mb* فى *Mycoplasma genitalium* إلى حــوالى *8 Mb* فى *Saccharopolyspora erythraea* ويرجع هذا التفاوت الكبير فى حجم الجينوم هنا إلى تفاوت فى عدد الجينات وليس إلى الإنترونات - وهى نادرة جدا فى البكتيريا - ولا إلى المناطق البينية التى سبقت الإشارة إليها. ويبلغ أقل عدد من الجينات ممكن أن يتواجد فى البكتيريا حوالى ٣٠٠ جين.

ويوضح البيان التالى أعداد الجينات فى عدد من الكائنات :

بكتيريا	*E. coli*	٤٠٠٠
خميرة الخبز	*Saccharomyces cerevisiae*	٦٠٠٠
دودة خيطية	*Caenorhabditis elegans*	١٣٥٠٠
نبات	*Arabidopsis thaliana*	٢٥٠٠٠
الإنسان	*Homo sapiens*	٤٠,٠٠٠

وتجدر الإشارة إلى أن الجينات تتنوع وظائفها العامة ، فعلى سبيل المثال هناك جينات مسئولة عن إنتاج مركبات بنائية وأخرى مسئولة عن تنظيم عمل جينات أخرى. ويطلق على الطراز الأول اسم جينات تركيبية *Structural genes* والثانى اسم جينات تنظيمية *Regulatory genes*.

ويوضح شكل (٤٥) خريطة جينية للإنسان *Human gene map* موقع على الكروموسومات فيها عدد من الجينات الخاصة بالعديد من الصفات الوراثية.

وبالنسبة لمجموعات الدم المشار إليها فى خريطة الجينات سالفة الذكر تجدر الإشارة إلى أن هذه المجموعات تعتمد على طبيعة الأنتجنات على سطح خلايا الدم الحمراء، وهناك حوالى ٤٠٠ مجموعة من هذه الأنتجنات. ويوضح الجدول الآتى بعض طرز مجموعات الدم فى الإنسان.

Examples of human blood groups

Blood group	*Chromosomal location*
ABO	*9q34*
Rhesus	*1p34-p36.2*
Kell	*?*
Duffy	*1p21-q23*
Kidd	*2*
Lutheran	*19*
Lewis	*19*
P1	*22q11*
MNS	*4q28-31*

طفرات الجينات :

تمثل بعض الطفرات أحد أسباب الأمراض الوراثية. ويعتبر جزىء الحمض النووى *DNA* من ضمن أكثر الجزئيات البيولوجية حساسية للمؤثرات الخارجية والداخلية مما يجعله عرضة للتغيير على رغم أن انتقال الصفات الوراثية من جيل إلى جيل يتطلب ثبات تركيب هذا الجزئ. ويتأثر تركيب جزئ *DNA* بالإشعاع المؤين *ionizing radiation* ، والأشعة فوق البنفسجية *ultraviolet radiation* والطاقة الحرارية *thermal energy* وكذلك يتأثر بالكثير من المواد الكيميائية منها ماينتج أصلا من داخل الخلية ذاتها خلال العمليات الحيوية. وتعرف التغيرات الحادثة فى جزئ الحمض النووى باسم طفرات *mutations* ، وتعرف العوامل التى تسبب الطفرات باسم مُطفرات *mutagens*. وطفرات الجينات لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئى إذ إنها تكون على المستوى الجزيئى ، وهناك وسائل معملية أخرى للكشف عنها. وكثيرا ما يطلق عل الجين الأصلى غير الطافر وصف *wild-type* أى

Some of the more important assignments to the human gene map

ABL	9	Onc gene: Abelson strain of murine leukaemia virus	BCP	7	Blue cone pigment
ABO	9	ABO blood group	BCR	22	Breakpoint cluster region
ACO1	9	Aconitase, soluble	B2M	15	Beta-2 microglobulin
ACP1	2	Acid phosphatase-1	BMD	X	Becker muscular dystrophy
ADA	20	Adenosine deaminase	BWS	11	Beckwith – Wiedemann syndrome
ADK	10	Adenosine kinase	C3	19	Complement component 3
AFP	4	Alpha-fetoprotein	CAE	1	Cataract, zonular pulverulent
AHH	2	Aryl hydrocarbon hydroxylase	CA21H	6	Congenital adrenal hyperplasia
AK1	9	Adenylate kinase-1 (soluble)	CAT	11	Catalase
ALB	4	Albumin	CBS	21	Cystathionine beta-synthetase
ALD	X	Adrenoleucodystrophy	CF	7	Cystic fibrosis
APOA1	11	Apolipoprotein A-I	CGB	19	Chorionic gonadotrophin, beta chain
APOB	2	Apolipoprotein B	CHE1	3	Cholinesterase 1
APOE	19	Apolipoprotein E	COL1A1/OI	17	Collagen type I, alpha-1 chain
APRT	16	Adenine phosphoribosyltransferase	COL1A2/OI	7	Collagen type I, alpha-2 chain/osteogenesis imperfecta
ARSA	22	Arylsulphatase A	COL2A1	12	Collagen type II, alpha-1 chain
ARSB	5	Arylsulphatase B	CP	3	Caeruloplasmin
ASS	9	Argininosuccinate synthetase	CRP	1	C-reactive protein
AT3	1	Antithrombin III	CYP1	19	Phenobarbitone-inducible P450

(شكل ٤٥) خريطة جينات الانسان Human gene map عليها توقيع بعض الجينات الهامة

DGI	4	Dentinogenesis imperfecta
DHFR	5	Dihydrofolate reductase
DHTR	X	Dihydrotestosterone receptor
DMD	X	Duchenne muscular dystrophy
DM	19	Myotonic dystrophy
EGFR	7	Epidermal growth factor, receptor
EL1	1	Elliptocytosis-1
ERBB	7	Oncogene ERBB
ERV1	18	Oncogene ERV1
ESD	13	Esterase D
F7	13	Clotting factor VII
F8C	X	Clotting factor VIII
F8VWF	12	von Willebrand factor/disease
F9	X	Clotting factor IX
F10	13	Clotting factor X
FES	15	Onc gene: feline sarcoma virus
FGA	4	Fibrinogen, alpha chain
FH	1	Fumarate hydratase
FMS	5	Oncogene FMS (McDonough feline sarcoma virus)
FOS	14	Oncogene FOS: FBJ osteosarcoma virus
FRAXA	X	Fragile X syndrome
FY	1	Duffy blood group
GAA	17	Acid alpha-glucosidase
GALK	17	Galactokinase
GALT	9	Galactose-1-phosphate uridyltransferase
GAS	17	Gastrin
GC	4	Group-specific component
GCP	X	Green cone pigment (deutan colourblindness)
GH1	17	Growth hormone
GLA	X	Alpha-galactosidase A
GOT1	10	Glutamate oxaloacetate transaminase soluble
G6PD	X	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GPI	19	Glucose phosphate isomerase
GPX1	3	Glutathione peroxidase-1
GRL	5	Glucocorticoid receptor
GSR	8	Glutathione reductase
GUSB	7	Beta-glucuronidase
HBA	16	Haemoglobin alpha chain
HBB	11	Haemoglobin beta chain
HD	4	Huntington disease
HEXA	15	Hexosaminidase A
HEXB	5	Hexosaminidase B
HFE	6	Haemochromatosis
HLA	6	Human leucocyte antigens
HOX1	17	Homeo box region 1
HP	16	Haptoglobin
HPRT	X	Hypoxanthine - guanine phosphoribosyltransferase
HRAS1	11	Harvey rat sarcoma 1 proto-oncogene
IDH1	2	Isocitrate dehydrogenase, soluble
IDUA	22	Alpha-1-iduronidase
IFNA	9	Interferon, leucocyte
IFNB	9	Interferon, fibroblast
IGF1	12	Insulin growth factor 1
IGF2	11	Insulin-like growth factor 2
IGH	14	Immunoglobulin heavy chain gene cluster
IGK	2	Gene (cluster) for kappa light chain
IGLC	22	Gene (cluster) for lambda light chain
IL2	4	Interleukin 2
INS	11	Insulin
INT1	12	Oncogene INT: putative murine mammary cancer oncogene
ITPA	20	Inosine triphosphatase
KRAS1	6	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-1
KRAS2	12	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-2
LCAT	16	Lecithin–cholesterol acyltransferase
LDHA	11	Lactate dehydrogenase A
LDHB	12	Lactate dehydrogenase B
LE	19	Lewis blood group
LU	19	Lutheran blood group
MANB	19	Lysosomal alpha-D-mannosidase
MB	22	Myoglobin
MDH1	2	Malate dehydrogenase, soluble
MDH2	7	Malate dehydrogenase, mitochondrial
ME1	6	Malic enzyme
MET	7	Oncogene, MET
MIC2Y	Y	Surface marker recognized by monoclonal antibody 12E7
MNS	4	MN blood group
MOS	8	Onc gene: Moloney murine sarcoma virus
MPI	15	Mannose phosphate isomerase
MYB	6	Onc gene: avian myeloblastosis virus
MYC	8	Onc gene: myelocytomatosis virus
MYH	17	Myosin heavy chain
NAGA	22	N-Acetyl-alpha-D-galactosaminidase
NP	14	Nucleoside phosphorylase
NPS1	9	Nail–patella syndrome
NRAS	1	Oncogene NRAS
OTC	X	Ornithine transcarbamylase
PAH/PKU	12	Phenylalanine hydroxylase/ phenylketonuria
PEPA	18	Peptidase A
PEPB	12	Peptidase B
PEPC	1	Peptidase C
PEPD	19	Peptidase D
PFKL	21	Phosphofructokinase, liver
PFKP	10	Phosphofructokinase, platelet
PGD	1	6-Phosphogluconate dehydrogenase
PGK1	X	Phosphoglycerate kinase
PGM1	1	Phosphoglucomutase-1
PGM2	4	Phosphoglucomutase-2
PGM3	6	Phosphoglucomutase-3
PGP	16	Phosphoglycolate phosphatase
PI	14	Alpha-1-antitrypsin
PKD1	16	Adult polycystic kidney disease
PLAT	8	Tissue plasminogen activator
PLAU	10	Urokinase plasminogen activator
PND	1	Pronatriuridilantin
PP	10	Inorganic pyrophosphate
PVS	19	Poliovirus sensitivity
PWS	15	Prader–Willi syndrome
RAF1	3	Oncogene RAF1
RB1	13	Retinoblastoma
RCP	X	Red cone pigment (protan colourblindness)
RH	1	Rhesus blood group

تابع (شكل ٤٥)

RHO	3	Rhodopsin	TCRB	7	T-cell receptor beta chain
RN5S	1	5S RNA gene(s)	TDF	Y	Testis determining factor
RNR	13–15 21, 22	Ribosomal RNA	TF	3	Transferrin
			TFR	3	Transferrin receptor
RP	X	X-linked retinits pigmentosa	TG	8	Thyroglobulin
SE	19	Secretor	TH	11	Tyrosine hydroxylase
SIDS	X	Mucopolysaccharidosis type II	TK1	17	Thymidine kinase, soluble
SPH1	8	Spherocytosis	TPI	12	Triose phosphate isomerase
SOD1	21	Superoxide dismutase, soluble	TSHB	1	Thyroid stimulating hormone, beta polypeptide
SOD2	6	Superoxide dismutase, mitochondrial	UMPK	1	Uridine monophosphate kinase
SRC1	20	Oncogene SRC (Rous sarcoma)	UPS	11	Uroporphyrinogen-1 synthase
SST	3	Somatostatin	WAGR	11	Wilms tumour/aniridia/ gonadoblastoma/retardation
STS	X	Steroid sulphatase			
TBG	X	Thyroid binding globulin	XG	X	Xg blood group
TCRA	14	T-cell receptor alpha polypeptide	YG	Y	Y homologue of Xg

تابع (شكل ٤٥)

الجين الطبيعى الذى لم يطرأ عليه تغيير. ومن الثابت أن المادة الوراثية لديها آليات لمعالجة التغيرات الحادثة بها لإعادتها إلى حالتها السوية، إلاَّ أن نجاح هذه الآليات لا يتحقق دائما. وإذا حدثت الطفرة فى خلية تناسلية فإنها تورث، وقد تسبب الطفرات فى الخلايا الجسمية سرطانًا أو تعجل بحدوث الشيخوخة: وفيما يلى نماذج من هذه الطفرات:

الطفرات النقطية *Point Mutations*: (شكل ٤٦)

أولا: استبدال قاعدة *Base Substitution*:

حيث يستبدل فى الحمض النووى *DNA* للجين زوج من القواعد النيتروجينية بآخر. ويحدث ذلك فى نمطين.

(أ) استبدال انتقالى *Transition*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائية، أى قاعدة من البيورينات *Purines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلا تستبدل *A* إلى *G* أو *G* إلى *A* — أو تستبدل قاعدة من البيريميدات *Pyrimidines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها فمثلا تستبدل *C* إلى *T* أو *T* إلى *C*.

Original DNA		CGATCGCAA
Messenger RNA		GCUAGCGUU
Codes for		ala/ser/val/
(a) Frameshift mutation	DNA = mRNA	CGGATCGCAA GCCUAGCGUU
Now codes for		ala/STOP
(b) Substitution mutation	DNA = mRNA	AGATCGCAA UCUAGCGUU
Now codes for		ser/ser/val
(c) Samesense mutation	DNA = mRNA	CGGTCGCAA GCCAGCGUU
Still codes for		ala/ser/val/

* = Mutation

(شكل ٤٦) طرز التغيرات فى الحمض النووى DNA وتداعياتها. السطر الأول يوضح القواعد النيتروجينية بالحمض النووى – السطر الثانى يوضح حمض DNA الرسول الذى تم نسخه – السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التى تم ترجمتها. عند a تم إضافة القاعدة النيتروجينية G إلى الحمض النووى مما أدى إلى تغير ثلاثيات الشفرات الوراثية ونشأت شفرة إيقاف UAG. عند b حدث استبدال للقاعدة النيتروجينية C وبالتالى تغيرت الشفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأمينى ser بدلا من الحمض الأمينى ala. عند C حدث استبدال للقاعدة الثالثة G ولكن الشفرة الأولى الجديدة دلت على الحمض الأمينى نفسه ala.

(ب) استبدال مستعرض *Transversion*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى، أى تستبدل قاعدة من البيورينات بقاعدة من البيريميدينات فمثلا *C* إلى *A* *C* إلى *G* *T* إلى *A* *T* إلى *G*. أو تستبدل قاعدة من البيريميدينات بقاعدة من البيورينات، فمثلا *A* إلى *C* *A* إلى *T* *G* إلى *C* *G* *T* إلى *T*. وفى جميع الحالات السابقة تستبدل القاعدة على الشريط الآخر لحمض *DNA* لينتج الارتباط الصحيح بين شريطى الحمض النووى *DNA*.

وينتج عن الطفرات النقطية أحد التداعيات الآتية:

١ - استبدالات صامتة (لها الدلالة نفسها) *Silent Substitution (Samesense matations)*:

وفيها تغير الطفرة شفرة أحد الأحماض الأمينية إلى شفرة أخرى للحمض الأميني نفسه. مثال ذلك تغير الشفرة *AGG* إلى الشفرة *CGG* وكلاهما للحمض الأميني أرجنين.

٢ - طفرات عكسية *Reverse mutations*:

وهذه تحدث على مرحلتين، وليس لها تأثير في عملية النسخ، وهي على طرازين:

(أ) طفرات عكسية مثلية *Ecact reverse mutations*:

وفيها تحدث طفرة نقطية تغير من مدلول الشفرة الوراثية ثم تحدث طفرة أخرى في نفس موقع الطفرة الأولى تعكس فعل الطفرة الأولى وتعيل الشفرة إلى حالتها الطبيعية.

AAA (Lys) wild-type $\xrightarrow{\text{forward}}$ *GAA (Glu)* mutant $\xrightarrow{\text{reverse}}$ *AAA (Lys)* wild-type

(ب) طفرات عكسية مكافئة *Equivalent reverse mutations*:

وفيها تحدث طفرة نقطية فتنتج شـفرة تدل على حمض أميني مختلف ثم تحدث طفرة نقطية أخرى للشـفرة الجديدة لتعطى شفرة تدل على الحمض الأميني الأصلي ولكنها شفرة مختلفة عن الأولى إذ إن لمعظم الأحماض الأمينية أكثر من شفرة. وفي حالات أخرى تحدث للشـفرة الوراثية طفرة نقطية فتنتج شـفرة تدل على حمض أميني ذى خواص تختلف عن خواص الحمض الأميني الأول ثم تحدث طفرة أخرى للشـفرة نفسـها ينتج عنها شـفرة تخالف الشفرة الأولى وتدل على حمض أميني يختلف عن الحمض الأميني الأول ولكن يشابهه في خواصه.

UCC (Ser) wild-type $\xrightarrow{\text{forward}}$ *UGC (Glu)* mutant $\xrightarrow{\text{forward}}$ *AGC (Ser)* wild-type

CGC (Arg, basic) wild-type $\xrightarrow{\text{forward}}$ *CCC (Pro-not basic)* mutant $\longrightarrow$ *CAC (His, basicc)* Pseudo-wild-type

٣ - طفرات تغير الدلالة *Missense mutations*:

حيث تستبدل شفرة أحد الأحماض الأمينية بشفرة أخرى لحمض أميني آخر. وقد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مشابه في خواصه للحمض الأول، مثال ذلك طفور الشفرة *AAA* للحمض الأميني ليسين إلى *AGA* للحمض الأميني أرجنين مما لا يغير كثيرا من خواص البروتين، وتوصف الطفرة بأنها طفرة «مناظره» *Synonymous*. وعلى العكس من ذلك قد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول. مثال ذلك طفور الشـفرة *UUU* للحمض الأميني «فينيل آلانين» (وهو *hydrophobic*) إلى الشفرة *UCU* للحمض الأميني «سيرين» (وهو *Polar*) مما يغير من خواص البروتين. وتوصف الطفرة بأنها طفرة «غير مناظرة» *Nosynonymous*.

٤ - طفرات غير دالة *Nonsense mutations*:

وفيها تحل شـفرة إيقاف *Stop Codon* محل شـفرة أحد الأحماض الأمينية. مثال ذلك طفور الشـفرة *CAG* للحمض الأميني «جلوتامين» إلى شفرة الإيقاف *UAG*.

ثانيا: طفرات الإضافة أو الحذف *Addition or deletion mutations*:

وهذه تحدث لأزواج الدى أوكسى نيوكليوتيدات، وقد تحدث لزوج دى أوكسى نيوكليوتيد واحد *Single* أو لعدد من زواج الدى أوكسى نيوكليوتيدات *Multiple*.

وبمـا أن ترجمـة حمض *m-RNA* الناتج تتم على أسـاس كل ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية فـإن هذا الطراز من الطفرات يغير مـن جميع الشـفرات التالية لموقع الطفرة حتى نهاية الجين، وبـذا توصف الطفرة بأنها طفرة «الزحزحة الشـاملة» *Frameshift mutation*.

ومن الجدير بالذكر أن طفرات الحمض النووى *DNA* لا تقتصر تداعياتها على ما يحدث منها فى المناطق التى تنسخ إلى *m-RNA* أو تترجم إلى بروتين، بل إن حدوث طفرات فى مناطق أخرى (مثل المناطق المنظمة والمناطق التى ترتبط بإشارات خلوية أو إنزيمات خلال عمليات النسـخ وحذف الإنترونات والترجمة)، غالبا ما يحول أيضا دون تأديتها لوظائفهما، أو يبطىء من أدائها مما يؤثر بالسلب على الأنشطة الحيوية. وبصفة عامة يصعب توقع تداعيات مثل هذه الطفرات لأنها تعتمد على اعتبارات متعددة.

آليات حدوث الطفرات:

تحدث الطفرات الجينية وفقا للآليات الثلاث الآتية:

أولا: استبدال قاعدة *Base replaxement*:

يحدث ذلك بسبب ظهور نظائر للقاعدة النيتروجينية *base analogs*، ويتم ذلك فى الظروف الآتية:

(أ) تتخذ كل قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع التى تدخل فى تركيب المادة الوراثية *DNA* نمطا معينا فى ترتيب ذراتها والروابط بين الذرات، ويعرف هذا النمط باسم «الهيئة كيتو *Keto form*»، وهى الهيئة الأكثر شيوعا (شكل ملون ٤٧) إلاّ أن هذه الهيئة قد تتخذ هيئة أخرى تعرف باسم «الهيئة إينول *Enol form*». ويعرف الانتقال من هيئة إلى أخرى باسم «الانتقال التكرارى *tautomeric shift*» كمـا يطلق على هذه النظائر اسـم «المتكـررات *tautomers*». والنقطة الهامة هنا أن الهيئة إينول لأية قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع لاتتزاوج مع قاعدة نيتروجينية أخرى وفق النظام الطبيعى. والشـىء نفسـه يحدث مع هيئة أخرى نادرة للقواعد النيتروجينية تعرف باسـم «الهيئة إمينو *Imino form*». ففى الشـكل الملون (٤٨) نجد أن القاعدة النيتروجينية فى أى من هيئاتها النادرة يرسـم بجانب الحرف الدال عليها (*). وعلى ذلك يرتبط *C** بالأدنين، *T** يرتبط بالجوانين، *A** يرتبط بالسيتوسين، *G** يرتبط بالثايمين.

وتؤدى هذه التغيرات فى ازدواج القواعد إلى حوث اسـتبدال انتقالى *Transition* نتيجة دورات تضاعف الحمض النووى *DNA* حيث نجد مثلا (شكل ٤٩ ملون) أن *A.T* تحل محل *G.C* (مع ملاحظة أن *G** سرعان ما تعود إلى الحالة *G*).

G.C → G. C → first round of replication → G.T and G.C*

G.T → second round of replication → G.C and A.T

والخلاصة هى إنتاج شكل طافر من الحمض النووى *DNA* نتيجة تغير هيئة الجوانين لفترة محدودة أثناء تضاعف هذا الحمض وذلك وفقا لتسلسل الأحداث الموضح.

وإذا حدث أثناء التضاعف (*A.T*) أن القاعدة الوافدة (الجوانين مثلا) حدث لها انتقال إلى الطراز *enol* فإنها سـوف ترتبط مع الثايمين وسيترتب على ذلك فى النهاية أن التضاعف سيعطى *G.C* وبذا يكون حدث استبدال انتقالى *transition* وفقا لما يلى:

A.T → first round of replication → A.T and G.T*

G.T → second round of replication → G.C and A.T

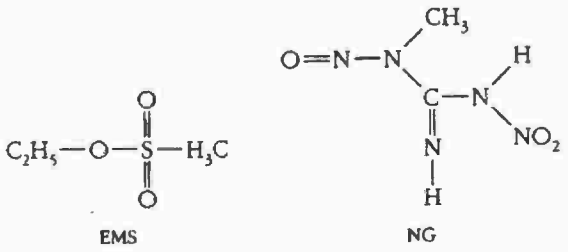
(ب) يحـدث ظهـور نظـير للقاعدة النيتروجينيـة هنا عندما تتأيـن القاعـدة تلقائيـا *spontaneously ionized*. فمثلا المركب *5-bromouracil (5-BU)* هـو نظـير للثايمـين ويحمل ذرة بـروم *bromine* فى موقع ذرة الكربون رقـم (*5*) بدلا من مجموعة CH_3 الموجـودة فـى الثايمين. ويرتبط هـذا المركب وهو على الهيئة *Keto* بالأدنين، أى إنه يحل محل الثايمين فى هذا الصدد (شـكل ملـون٥٠أ). إلاّ أن وجـود ذرة البروم فى هذا المركب يؤدى غالبـا إلى تغيير توزيع الالكترونات فى حلقـة المركب مما ينتج عنه أحد مسارين هما: أن تظهر الهيئة *enol* للمركب أو أن تظهر للمركب هيئة متأينة *ionized*. وفى الحالة الأخيرة فإن المركب يزاوج القاعد النيتروجينية «جوانين» (شـكل ملون ٥٠ب). وتكون النتيجة – مع توالى تضاعف المادة الوراثية – حدوث اسـتبدال انتقالى *G.T → A.T or A.T → G.C transition*.

ويعطى *2-aminopurine (2-AP)* مثالا آخر لمركب مطفر وهو يدخل فى تركيب الحمض النووى *DNA* ليزاوج الثايمين بدلا من الأدنين (شكل ملون ٥١أ)، وبذلك فهو يعتبر نظيرا *analog* للأدنين. ولكن عند إضافة «بروتون» لهذا المركب *Protonated* فإنه عندئذ يزاوج السيتوسين: ويوصف ذلك بأنه «خطأ الازدواج» *mispairing* (شكل ملون ٥١ب). وعلى ذلك فإذا ازدوج *2-AP* مع الثايمين يحدث استبدال انتقالى *A.T→ G.C transition* عند حدوث تضاعف للحمض النووى *DNA*.

وإذا ما تزاوج *2-AP* مع السيتوسين فإن الاستبدال الانتقالى *G.C→ A.T* يحدث.

ثانيا: تغيير القاعدة *Base alteration*

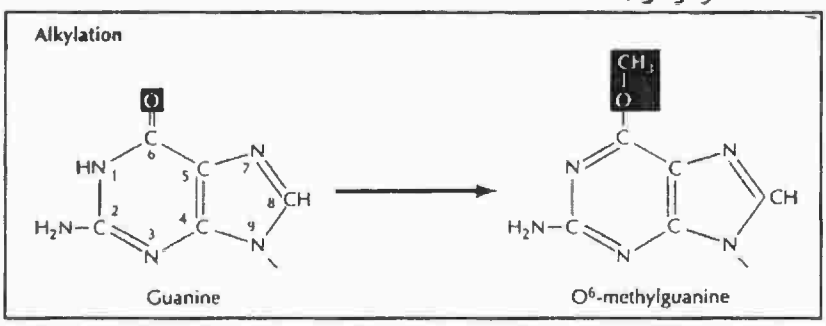
هناك بعض المركبات الكيميائية التى تسبب طفرات ليس بسبب دخولها ضمن بناء الحمض النووى *DNA*، ولكن بسبب قدرتها على تغيير التركيب الكيميائى للقواعد النيتروجينية. ومن هذه المركبات عوامل القولنه *Alkylating agents* مثل *Ethyl methanesulfonate (EMS) & nitrosoguanidine (NG)* (شكل ٥٢).



(شكل ٥٢)
التركيب الكيميائى لمركبين يسببا الطفرات
Ethyl methanesulfonate (EMS)
Nitrosoguanide (NG)
وهما من عوامل الألكله Alkylation agents

وتضيف هذه المركبات مجموعة مثيل أو مجموعة إثيل إلى القاعدة النيتروجينية.

ويوضح (الشكل الملون رقم ٥٣) إضافة مجموعة الإثيل *alkylation* إلى ذرة الأوكسجين رقم ٤ فى كل من الجوانين والثايمين مما يجعل الجوانين يرتبط مع الثايمين ويجعل الثايمين يرتبط مع الجوانين، وفى الحالتين يمثل ذلك ازدواجًا خطأ *mispairing*. وفى حالة تغيير قاعدة الجوانين فإن تضاعف الحمض النووى سيؤدى إلى حدوث استبدال انتقالى *Transition G.C→A.T*. كما يوضح الشكل ٥٤ إضافة مجموعة مثيل إلى الجوانين لينتج *O⁶ Methylguanine*، وهو يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين.



(شكل ٥٤) ألكلة الجوانين

ثالثا: عطب القواعد *Base damage*:

يسبب عدد كبير من المواد المطفرة عطب القواعد النيتروجينية فى موقع معين من الحمض النووى *DNA* مما يحول دون قيام إنزيم *DNA-Polymerase* بدوره، وبالتالى لايحدث تضاعف للحمض النووى.

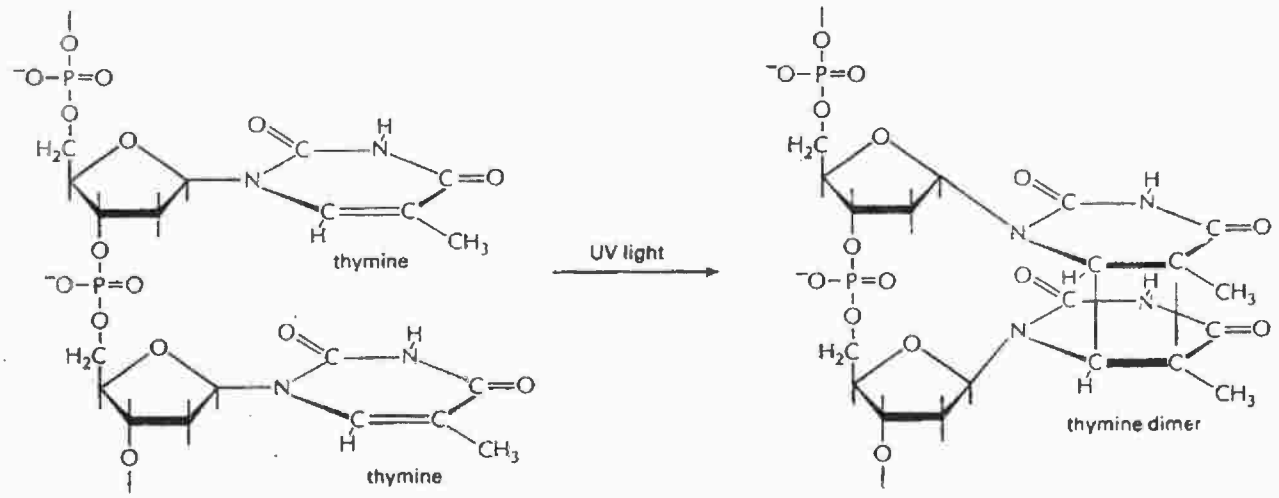
وهناك آلية خاصة تمكن هذا الإنزيم من ممارسة دوره فى المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم *(SOS bypass system)* فى إشارة إلى دورها فى إنقاذ الخلية، ولكن موقع العطب سيشكل طفرة. وفى النهاية فالأمر يشكل موقفا أشبه بالمقايضة بين استمرار الخلية فى الحياة فى مقابل واقع وجود طفرة. ومن العوامل المسببة لعطب القواعد الأشعة فوق البنفسجية *Ultraviolet (UV)* التى ينتج عنها طرازان من العطب على نفس شريط الحمض النووى *DNA* هما:

a- Cyclobutane pyrimidine photodimer by acting on the 5,6 double bonds

(شكل ملون ٥٥ أ ، شكل ٥٦ ، ٥٧ ملون)

b- 6- 4 photoproduct of two adjacent pyrimidines

(شكل ملون ٥٥ب)



(شكل ٥٦) تأثير أشعة الشمس فوق البنفسجية فى بناء *dimer* فى جزئ الحمض النووى *DNA*

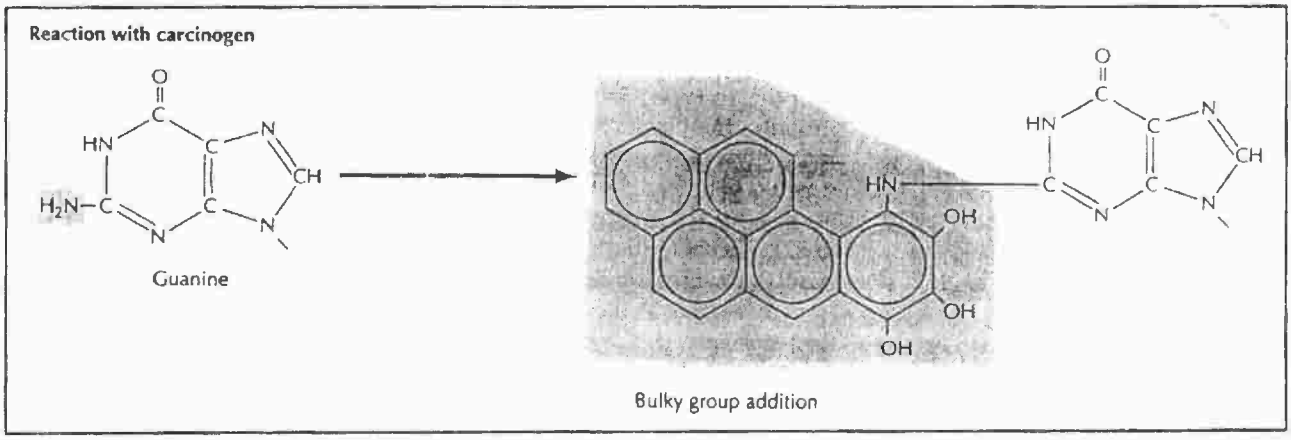
كذلك فإن الإفراز الفطرى أفلاتوكسـين B_1 (*Aflatoxin* B_1) يرتبط بالجوانين عند ذرة النيتروجين فى الموقع رقم (7) (شـكل ٥٨ ملـون) ويؤدى ذلك إلى انفصال الجوانين عن جزىء السـكر الواقـع عند جانب جزىء الحمض النووى *DNA*. ويوصف هذا الموقع الخالى من الجوانين بأنه *Apurinic Site* (شـكل ٥٩ ملون) حيث إن الجوانين ينتمى إلى البيورينات. وفى هذه الحالة يعمل نظام *SOS* على وضع الأدنين أمام الموقع الخالى عند تضاعف الحمض النووى *DNA*. فإذا رمزنا للموقع الخالى بالرقم (0) فإن استبدال مستعرض *Transversion* سيحدث وفقا لما يلى:

G.C→ 0.C→ 0.A plus G.C

0.A→ 0.A plus T.A

ومن الجدير بالذكر أن الآلية السابقة لفقد البيورين *Depurination* يمكن أن تحدث تلقائيا.

ومن الآليات التى تحدث تلقائيا أيضا نزع مجموعة الأمين *Deamination* ، وإذا حدث ذلك للسيتوسـين *Cytosine* ينتج لدينا يوراسـيل *Uracil* وإذا حدث للأدنين *Adenine* نتج هيبوزانسـين *Hypoxanthine* (شـكل ٦٠ ملون). كذلك قد يتعرض الحمض النووى *DNA* للمركبات الكيميائية المسـرطنة فيتفاعل معها. ويوضح شكل (٦١) ارتباط مادة مسرطنة (مثل *Benzo(a)pyrene*) مع قاعدة نيتروجينية (الجوانين).



(شكل ٦١)ارتباط الجوانين مع المادة المسرطنة *Benzo(a)pyrene*

وفضلا على ذلك فإن عمليات التحول الغذائية الهوائية *aerobic Metabolism* يمكن أن ينتج عنها مركبات نشـطة تعرف باسـم *Oxygen Species* وهى تؤكسج الحمض النووى وتسبب تلفه *DNA Damage* ومن هذه المركبات:

Superoxide Radicals (O2)

Hydrogen Peroxide (H2O2)

Hydroxyl Radicals (OH)

ويوضح الشكل الملون (٦٢) تأثير هذه المواد النشطة على بعض المكونات الداخلة فى تركيب الحمض النووى *DNA*.

تمثيل الطرز المختلفة من الطفرات على تتابعات الحمض النووى *DNA*

يوضـح (شـكل ملون ٦٣) جدولا يمثل الطـرز المختلفة من الطفرات لجملة بالإنجليزية تتكـون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف أسوة بالشفرة الوراثية التى تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هى:

THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

آليات حدوث الطفرات:

الطفرات التلقائية *Spontaneous Mutation*

هذه طفرات تحدث دون سـبب معروف، فعلى سـبيل المثال قد يصاب طفل بمرض وراثى لم يظهر من قبل فى أفراد عائلته، ويعزى ذلك إلى طفرة تلقائية حدثت فى بويضة الأم أو الحيوان المنوى للأب. ويختلف معدل حدوث الطفرات التلقائية باختلاف الجينات. وقد لوحظ أن الطفرة تشـيع فى منطقة معينة من الجين تعرف باسـم المناطق السـاخنة *Hot Spots*. وغالبا ما تتميز هذه المناطق باحتوائها على تكرارات لمجموعة من القواعد النيتروجينية مثل *CCC* أو *CG* أو *TATATA*.

الطفرات المحدثة *Induced Mutations*:

تحدث العديد من الطفرات فى الحمض النووى *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع.

(أ) المواد الكيميائية المطفرة:

قـام العالم الشـهير إيمز *Bruce Ames* – مـن جامعة كاليفورنيا – بوضع قوائم بمواد كيميائيـة يمكنها أن تحدث طفرات فى الخلايا المختلفة، وتعرف التجارب فى هذا الصدد باسم *Ames Test*. ومن الكيماويات المطفرة نذكر ما يلى:

– افلاتوكسين ب *Aflatoxin B*

وهو إفراز فطر *Aspergillus flavus* الذى ينمو على بعض الأطعمة خاصة البندق والفول السودانى.

– بعض أصباغ الشعر مثل:

2-Amino 5-nitrophenol

2,4- diaminoanisole

2,5 diaminoanisole

2,4- diaminotoluene

p-phenylene diamine

– بعض مضافات الأغذية مثل *Furylfuramide*

– بعض المواد الكيميائية الموجودة فى مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب ودخان السجائر مثل *Nitrosamines*

– مركب *Proflavine* الموجود فى بعض العقاقير المستخدمة فى الطب البيطرى كمطهرات *Anitseptic*.

– مركب *Sodium nitrite* المستخدم فى تدخين اللحوم *Smoked meats*.

– مركب *Tris (2,3- dibromopropyl phosphate)* المستخدم كمعطل لاشتعال *Flame Retardant* ملابس نوم الأطفال *Children s Sleepwear*.

(ب) الطفرات والإشعاع المؤين *Mutations and ionizing radiation*

إذا ما تعرضت أجسام الكائنات الحية إلى الإشعاع عالى الطاقة فإن هذا الإشعاع يزيل إلكترونات من ذرات المركبات الكيميائية بالأنسجة فيحولها إلى أيونات موجبة، وترتبط الإلكترونات التى حررت بذرات أخرى فتتحول بذلك إلى أيونات سالبة. ويوجد الإشعاع عالى الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما:

– إشعاع كهرومغناطيسى *Electromagnetic radiation*: وذلك مثل أشعة جاما *Ganuma*. وهى قادرة على الإضرار بأنسجة الجسم، وكلما قصر طول موجتها إزدادت قدرتها على اختراق الخلايا الحية، وهى تسبب عدم استقرار *Excitation* للذرات فى المركبات الكيمائية بالخلية وتأينها. ومن أمثلة المواد المطلقة لأشعة جاما النظير المشع *Isotope* لكل من البلوتونيوم *Plutonium* والسيزيوم *Cesium*.

– **إشعاع الجزئيات *Particulate radiation*:** وهو إشعاع ناتج عن جزئيات معينة بالذرة، ومن أمثلتها :

● **جزئيات ألفا *Alpha particles*:**

وهى تتكون من (٢ بروتون + ٢ نيوترون) وهى بذلك موجبة الشحنة، وهى ذات قدرة اختراق ضعيفة جدا حيث إن الشحنات السالبة بالمادة تبطئ من اندفاعها وتغير مسارها وبذلك فهى ضعيفة التأثير الوراثى. ومن أمثلة المواد المطلقة لجزئيات ألفا عنصرا اليورانيوم والراديوم.

● **جزئيات بيتا *Beta particles*:**

وهى إلكترونات، وبذا فهذه الجزئيات سالبة الشحنة ذات قدرة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزئيات ألفا قدرة على الاختراق بسبب صغر حجمها. ومن أمثلة المواد المطلقة لجزئيات بيتا الترايتوم (*Tritium ^{3}H*)، وكربون ١٤، سترونشيوم ٧٠ (*Strontium 70*).

● **النيوترونات *Neutrons*:**

وهى متعادلة الشحنة، وبذا فهى ذات قدرة عظيمة على اختراق المادة الحية وتسبب عدم استقرار لذراتها.

ويقاس الإشعاع بوحدة يطلق عليها اسم *millirem*.

❑❑❑

تشوهات وأمراض وراثية تنتج عن طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله

هناك آليات أخرى تسبب تغييرا فى عمل الجين أو حدوث طفرات فيه، وترجع هذه الآليات إلى طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله. وفيما يلى أمثلة من هذه الآليات.

١ - حدوث طفرة فى صندوق التماثل *Mutation in the homeobox*

هناك تتابعات فى الجينوم حافظت تقريبًا على تكوينها عبر التطور الأحيائى، وتوجد هذه التتابعات فى مجاميع *clusters* يتكون كل منها من عدد من الجينات. وعلى ذلك فإن هذه التتابعات تنتج سلاسل من الأحماض الأمينية متشابهة إلى حد ما فى الكائنات المختلفة. ويطلق على هذه التتابعات فى الجينوم اسم (صناديق التماثل *Homeoboxes*) كما يطلق على البروتينات الناتجة عنها اسم (نطاقات التماثل *Homeodomains*). وهذه البروتينات هى فى الواقع عوامل نسخ *transcriptional factors* للمادة الوراثية *DNA*، وترتبط بجزىء *DNA* فى مواقع معينة منه وفق آليات خاصة، بما يؤثر على عملية نسخه وبالتالى يؤثر على ظهور صفة معينة.

ويرجع الفضل فى إظهار الدور الوظيفى لهذه البروتينات إلى تجارب العالم السويسرى *W.J.Gehring* على حشرة الدروسوفلا ونشرت فى مجلة *Science* فى عام ١٩٩٥.

وفى الواقع فإن صناديق التماثل تلعب دورًا هامًا فى مرحلة التكوين الجنينى، حيث يرجع إليها ضبط تكوين أجزاء الجسم المختلفة كل فى موقعه السليم، وحدوث طفرات فى صناديق التماثل هذه قد يؤدى إلى اختفاء تكوين جسمى معين أوتكرار ظهور تكوين جسمى فى موقع آخر غير سليم وغير مألوف *ectopic*، وقد فسرت دراسة هذه الأجزاء من الجينوم كثيرا من الألغاز التى استعصت على الحل فيما يخص التكوين البدنى وتشوهاته، وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات فى الجينوم بحجر رشيد الذى فك طلاسم اللغة الهيروغليفية.

وهناك طراز من سرطان الدم *leukemia* فى الإنسان يرجع إلى طفرة فى صندوق التماثل تسبب اضطرابًا فى عملية تكوين خلايا الدم البيضاء والتكاثر المتسارع للخلايا المكونة لها، وينتهى الأمر بحدوث السرطان.

وهناك حالة مرضية تعرف باسم (عرض دايجورج *Digeorge Syndrome*)، الذى يصيب الإنسان ويرجع سببه إلى طفرة فى صندوق التماثل تشبه تلك التى تحدث فى حشرة الدروسوفلا وتسبب ظهور رجلين على الرأس فى موقع قرنى الاستشعار. وتسبب هذه الحالة فى الإنسان عدم تكوين الغدة التيموسية أوالغدد جار درقية، فضلاً عن تشوهات فى التكوين الجنينى للأذنين والأنف والفم والحلق وكلها مواقع نظيره للتشوه الناتج فى حشرة الدروسوفلا من ناحية آلية التكوين الجنينى.

كما تسبب إحدى الطفرات فى صندوق التماثل حدوث التصاق بين أصابع اليدين والقدمين وزيادة عددها *sympolydactyly*.

وتوضح التجارب التالية ماسبق أن ذكرته من الثبات التقريبى لتكوين صناديق التماثل عبر التاريخ التطورى للكائنات الحية.

(أ) إذا نقل الجين من صندوق التماثل من الفأر المناظر للجين من صندوق التماثل المسبب لظهور رجلين محل قرنى الاستشعار فى حشرة الدروسوفيلا – الذى سبق الإشارة إليه – إلى بويضة مخصبة لحشرة الدروسوفيلا، فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها رجلان محل قرنى الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى البويضة المخصبة جينا من صندوق التماثل الحشرى.

(ب) إذا نقل الجين من صندوق التماثل البشرى الذى يسبب تشوه منطقة الرأس إلى بويضة فأر مخصبة، فإن الفأر الناتج ستظهر عليه التشوهات فى منطقة الرأس.

٢ - الجينات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه تتابعات القواعد فى هذه الجينات تلك الموجودة فى الجينات السوية، ولكن الجينات الكاذبة قد يتم نسخها *transcribed* ولكن لا تجرى ترجمة لها *not translated* ولا ينتج عنها مركبات بروتينية. وتشيع الجينات الكاذبة بكثرة فى الجينوم.

وإذا ما وجد كروموسومان متشابهان، أحدهما يحمل الجين السوى والآخر يحمل الجين الكاذب، فإن عملية العبور *crossing over* (التى تحدث بين الكروموسومين المتشابهين أثناء الانقسام الاختزالى الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية) ستؤدى إلى أن يحمل كل من الكروموسومين الناتجين عن العبور على جزء من الجين الكاذب، مما يؤدى إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبالتالى نقص فى البروتين الذى من المفترض أن ينتجه هذا الجين، ومن هنا تتسبب الجينات الكاذبة فى حدوث المرض.

وخير مثال لذلك هو نشأة مرض جوتشر *Gaucher's disease* نتيجة نقص إنزيم *B-glucosidase* مما يتسبب عنه تراكم مركبات *glucocerebrosides* داخل الليزوسومات فى الخلايا.

٣ - الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

كانت باحثة علم الوراثة الأمريكية باربارا مكلنتوك *Barbara McClintock* هى أول من أشار إلى إمكانية الانتقال التلقائى لأجزاء من المادة الوراثية من مكان إلى آخر داخل المادة الوراثية، وكان ذلك فى نهاية الأربعينات من القرن العشرين من خلال دراستها فى معامل *Cold Spring Harbor* فى نيويورك على نبات الذرة، إلا أن علماء الوراثة فى ذلك الحين لم يستطيعوا تفهم دراستها أو إعطاءها ما تستحقه من اهتمام.

ولكن مع مرور السنوات وتوالى الدراسات فى علم الوراثة تحققت مصداقية ما قالت به مكلنتوك، وأهميته القصوى.

وقد رد الاعتبار لهذه العالمة الفذة فى عام ١٩٨٣ عندما منحت منفردة جائزة نوبل تقديرا لأبحاثها العلمية ورؤيتها التى سبقت عصرها.

ومن المهم أن نذكر هنا أن دخول مادة وراثية متنقلة *Transposon* إلى موقع جديد فى المادة الوراثية يحمل احتمال أن تستقر هذه المادة فى وسط تتابع جين معين مما يؤدى إلى اضطراب هذا الجين وفقده لوظيفته، وقد قدر أن كل ٥٠٠ طفرة فى الإنسان تنشأ واحدة منها عن طريق الوحدات الوراثية المتنقلة، وينشأ عن ذلك أمراض وراثية منها الهيموفيليا على سبيل المثال.

آليات إصلاح الحمض النووى *DNA*:

يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلى:

١ - منع الخلل *Prevention of errors*:

تقوم الخلايا بالتخلص من بعض المركبات التى تؤثر بالسلب على الحمض النووى عن طريق تفاعلات إنزيمية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووى. وعلى سبيل المثال فإن بعض تفاعلات التحولات الغذائية بالجسم ينتج عنها مايسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التى هى عبارة عن ذرات أوجزيئات تحوى مداراتها إلكترونا واحدا *Single unpaired electron* وهى بذلك تكون ذرات أوجزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات نشاط تفاعلى كبير *Extremely reactive*.

ومن أمثلة الشوارد الحرة (السوبر أوكسيد) *Superoxide anion* (O_2^-)

ويقوم إنزيم *Superoxide dismutase* (*SOD*) بدور فعال فى حماية الخلية من هذا الشارد الحر بتحويله إلى فوق أكسيد الهيدروجين.

$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

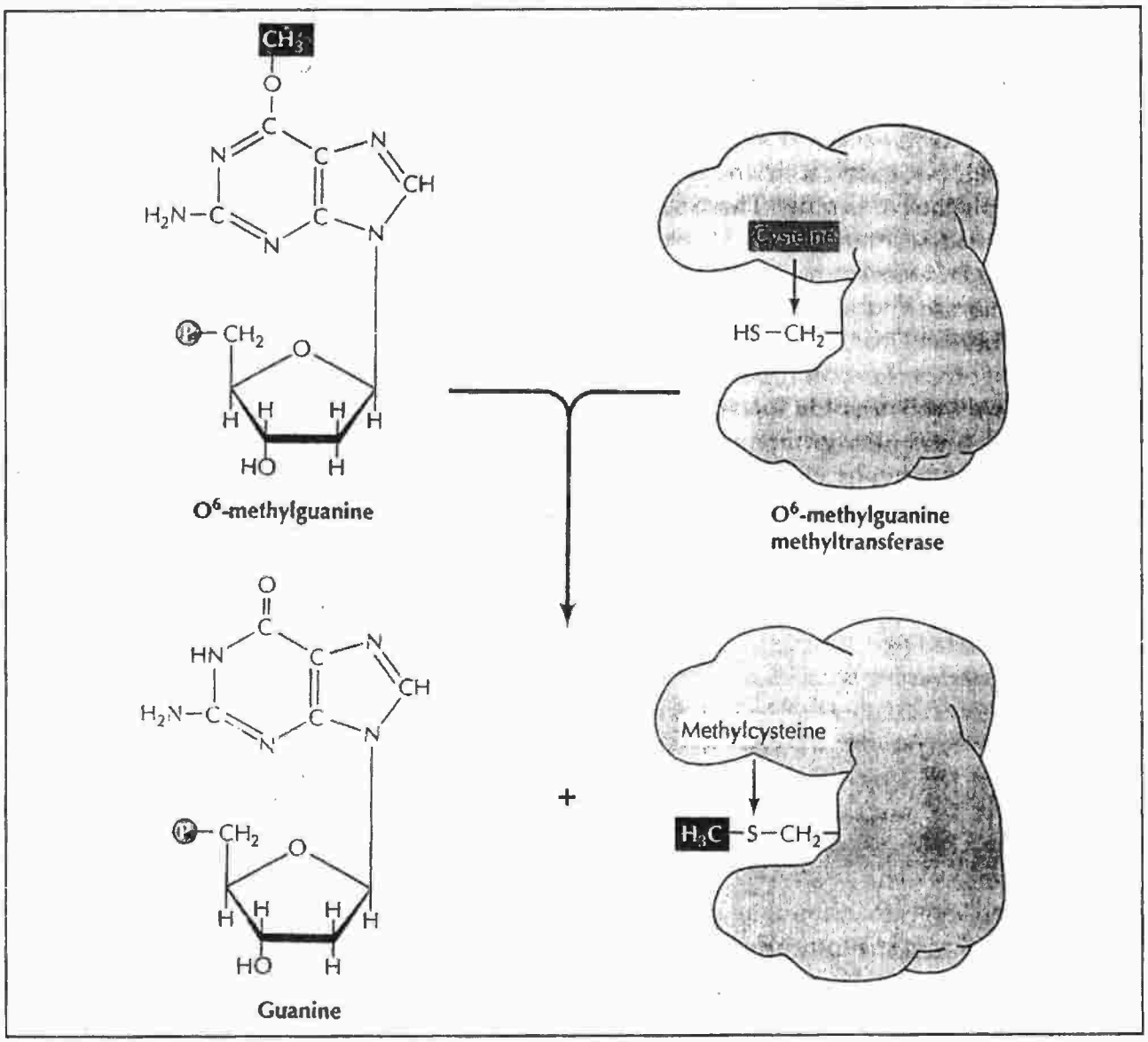
ويشكل H_2O_2 ضررا للخلية، إلا أن إنزيم *Catalase* يعمل على حماية الخلية من أخطاره وفقا للمعادلة:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

وتجدر الإشارة إلى أن هناك مواد تخلص الجسم من الشوارد الحرة ويطلق عليها اسم (مضادات الأكسدة) *Antioxidants* ومن أمثلتها فيتامين *E* وفيتامين *C* وبيتا كاروتين *Beta-Carotene* والجلوتاثيون *glutathione*.

٢ - الارتداد المباشر للخلل *Direct reversal of damage*:

يحدث ذلك فى حالات محدودة. ومثال ذلك مايحدث عندما يتكون *Photodimers* فى الحمض النووى *DNA* فى البكتريا أو حقيقيات النواة الدنيا (وليس فى الإنسان) عندما يعمل إنزيم *Photolyase* فى وجود أطوال موجات معينة فى الضوء الأبيض (المرئى) على استعادة الوضع الطبيعى للقواعد النيتروجينية (شكل ملون ٦٤).



(شكل ٦٥)

أحد آليات إصلاح الحمض النووى. قيام إنزيم *O⁶ methylgaunine methyl transferase* بنزع مجموعة الميثيل من مركب *O⁶ methylgaunine* وارتباطها بجزىء *Cysteine* عند الموقع النشط للإنزيم.

٣ - إزالة الألكلة عن طريق إنزيمات *Alkyltransferase* (شكل ملون ٦٦)

تعمل هذه الإنزيمات على إزالة مجموعات *alkly* التى أضيفت إلى القاعدة النيتروجينية. ويوضح شكل ٦٥ قيام إنزيم *O⁶-methylguanine methyltransferase* بنزع مجموعة الميثيل من مركب وارتباطها بجزىء *cysteine* عند الموقع النشط *active site* للإنزيم.

٤- الإصلاح ببتر النيوكليوتيد *Nucleotide excision repair* (شكل ملون ٦٦).

تعمل هذه الآلية بهدف التخلص من جزء صغير من شريط الحمض النووى *DNA* يحتوى على خلل مثل وجود إزدواج للبيريميدينات *Pyrimidine dimers* (المرحلة ١ فى الشكل) أو وجود مجموعة كيميائية دخيلة مرتبطة بأحد النيوكليوتيدات. وتبدأ عملية الإصلاح عن طريق إنزيم *endonuclease* يعمل فى موقعين على جانبى موقع الخلل وذلك بهدف قطع

جانب *backbone* الشـريط المعطوب من جزىء حمض *DNA* عند هذين الموقعين (المرحلة ٢ فى الشـكل). عقب ذلك يعمل إنزيم *DNA helicase* لفك الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية التى تربط شـريطى الجزىء عبر المسـافة بين موضع القطعين سـالف الذكر (المرحلة ٣ فى الشـكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الأخير يقوم بنفس الدور عند مضاعفة جزىء الحمض النووى). فى هذه المرحلة يبدو جزىء *DNA* ناقصا لجزء من أحد شريطيه. يقوم إنزيم *DNA Polymerase* ببناء الجزء الناقص من الدى أوكسى نيوكليوتيدات وذلك من عند ($\overline{3}$) إلى الاتجاه ($\overline{5}$) (المرحلة ٤ فى الشكل). ثم يقوم الإنزيم *DNA ligase* بعملية (لحم) *Sealing* عند نقطة التقاء الجزء الجديد النامى مع الجزء الأصلى للشريط (المرحلة ٥ فى الشكل).

وبذا يكون الإصلاح قد تم ببتر كامل لأى نيوكليوتيد ظهر عليه العطب.

٥ - الإصلاح ببتر قاعدة *Base excision repair*

تعمـل هـذه الآلية على بتر القاعـدة النيتروجينية المرتبطة بالخطأ فى جـزىء الحمض النووى *DNA* مثل وجود اليوراسـيل *Uracil* (شـكل ملون ٦٧). وتبدأ الآلية بقيام إنزيم *DNA glycosylase* بكسر الرابطة الجليكوسيدية *glycosidic bond* بين القاعدة النيتروجينية وجزىء السكر. وهناك أمثلة عديدة لوجود قواعد نيتروجينية غير سوية فى جزىء *DNA* منها على سبيل المثال:

(أ) وجود اليوراسيل عن طريق حذف مجموعة الأمين *Amino group* من السيتوسين.

(ب) وجود *8-hydroxyguanine* عن طريق تأثير الشوارد الحرة *Free radicals*

(حـ) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عوامل الألكله *alkylating agents*.

وينشأ عن إزالة القاعدة النيتروجينية وجود مجموعات فوسفات وجزىء دى أوكسى ريبوز فى جانب *backbone* شريط جزىء *DNA* بلا قاعدة نيتروجينية *beheaded deoxyribose phosphate* ، فيقوم إنزيم *endonuclease* بإزالة مجموعة الفوسـفات وجزىء السكر وبذا تظهر ثغرة فى جانب *backbone* شريط الحمض النووى يقوم إنزيم *DNA polymerase* بتوسيعها (راجع شكل ملون٦٧) تمهيدا لقيام إنزيم *DNA polymerase* بملء هذا الموقع بإضافة نيوكليوتيد جديد سـليم، ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بربط الجزئ المضاف مع طرف الشريط الأصلى عند موقع القطع.

٦ - إصلاح الخطأ عند تخليق شريط الحمض النووى *Mismatch repair*

ترتبط هذه الآلية بإصلاح شريط حمض *DNA* المخلق حديثا عند تضاعف جزىء هذا الحمض.

وتجدر الإشـارة إلى أن إصلاح الشـريط المخلق حديثا فى جزىء *DNA* يتم على أسـاس مرجعى هو بناء الشريط القديم الذى من المفترض أنه سليم – وهذه ميزة أساسية لكون جزىء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين. وغير معلوم على وجه الدقة كيف تميز آلية الإصلاح بين الشـريط الجديد والشـريط القديم للجزئ فى الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes*. وفى البكتيريا – وهى من أوليـات النـواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه فى الشـريط القديم ترتبط مجموعة ميثيـل *CH3* بالأدنين عند التتابع *GATC* لتكـون *6-methyladenine* ، وأن عمليـة إضافة هذه المجموعة *methylation* إلى الشـريط المخلق حديثا لا تتم إلا بعد فترة مما يتيح فرصة للتعرف على الشريط الجديد وإصلاحه إن كان به عطب. وتعتمد عملية الإصلاح فى الكائنات أوليات النواة (البروكاريوتات) علـى الجينات الثلاثة *MutS,MutL,MutH* التى تنتج البروتينـات *MutS,MutL,MutH*. وتتم عملية الإصلاح وفقا للخطوات الآتية (شكل ٦٨).

= يقـوم البروتـين *MutS* بالتعـرف على منطقة العطـب فى الشـريط المخلق حديثا ويرتبـط بالمركبـين البروتينيين الآخرين *MutL,MutH*.

= يقوم المركب *MutH* (وهو إنزيم) بكسر شريط *DNA* الجديد عند التتابع *GATC*.

= يعمل المركبان *MutL,MutS* معا ومع إنزيم *Exonuclease* وإنزيم *helicase* على قص المنطقة من شريط *DNA* الجديد الواقعة بين موقع الكسر وموقع العطب وبذا تبدو فرجة خالية على الشريط الجديد.

= يقوم إنزيم *DNA Polymerase* وإنزيم *Ligase* ببناء سلسلة من الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى موقع الفرجة، وبذا يتم الإصلاح.

وفى الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جين مناظر للجين *MutS* وعلى ثلاثة جينات مناظرة للجين *MutL* وتؤدى الطفرات فى هذه الجينات إلى سرطان ورائى فى منطقتى القولون والمستقيم يعرف باسم *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*

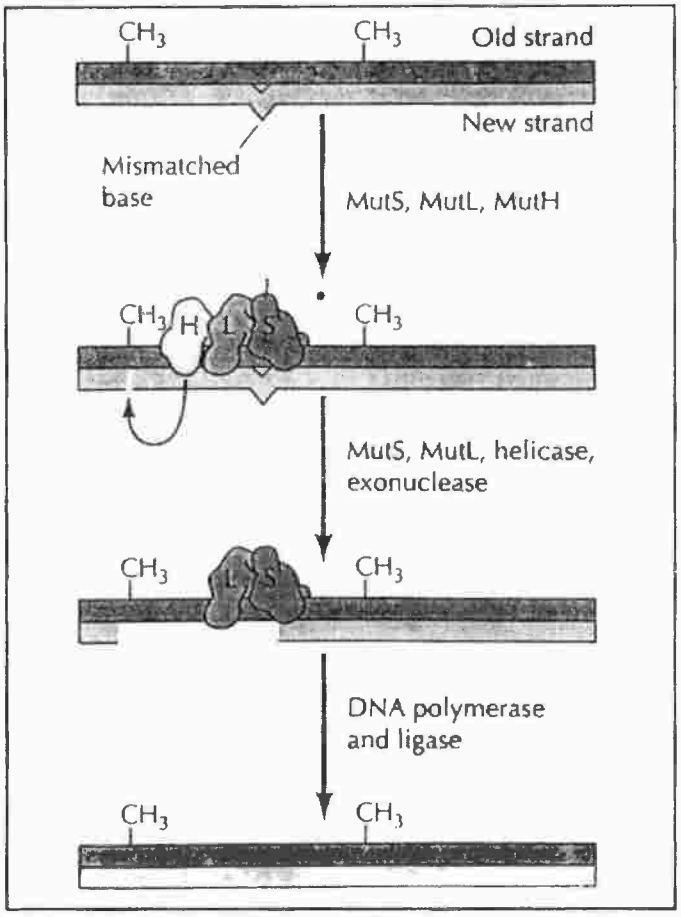
الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووى *DNA*

تجدر الإشارة إلى أن الحمض النووى *DNA* فى الميتوكوندريا لايستطيع إصلاح طرز الخلل التى تعتريه، ويؤدى هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به عن نظيره فى نواة الخلية.

بكتريا (دينوكوكس راديوديورانس)

وإصلاح حمضها النووى

اكتشف العلماء طرازا فريدا من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح مايعترى حمض *DNA* من خلل نتيجة التعرض للمؤثرات البيئية شديدة الخطورة. فهذه البكتيريا تستطيع تحمل قدر من الإشعاع يزيد ألف مرة عما يتحمله الإنسان، وتستطيع أن تعيش داخل المفاعلات النووية *Nuclear reactors*. وقد سجلت فى موسوعة جينس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*.



(شكل ٦٨) إصلاح الخطأ فى تلاقى القواعد فى بكتيريا إشيريشيا كولاى *E.coli*. يتم التعرف على شريط *DNA* المخلق حديثا (والذى حدث به الخطأ) عن طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية *methylation*. يرتبط *MutS* بالقاعدة الخطأ ثم يرتبط بها *MutL*، يقوم الأخير بتنشيط *MutH* الذى يقطع الشريط أمام موقع الـ*methylation*. يقوم *MutS & MutL* مع الانزيمان *helicase & exonuclease* بقطع الشريط عند القاعدة الخطأ. فى النهاية يقوم انزيم *DNA polymerase* ببناء جزء جديد من الشريط الذى تم بتره، ويقوم إنزيم *ligase* بسد الفرجة.

❑❑❑