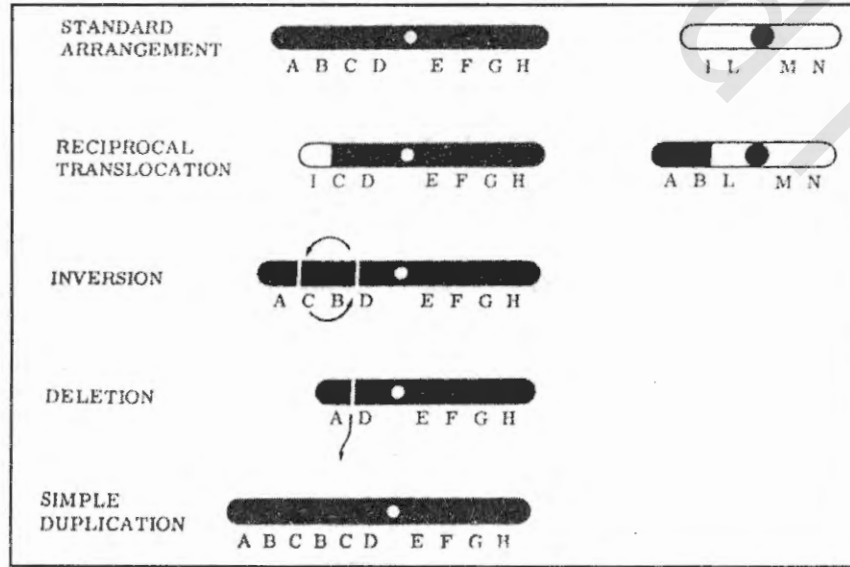


الفصل الثالث

الشذوذ الكروموسومي - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماثل - الجينات الكاذبة الأجزاء الوراثية المتنقلة - إصلاح الدنا

الشذوذ العددي للكروموسومات : Numerical Chromosome Aberrations

يحدث أثناء الانقسام الاختزالي لتكوين الجاميطات أن يختل نصيب الخلايا الناتجة من الكروموسومات ليصبح أقل أو أكثر من نصف عدد الكروموسومات. وأغلب الحالات التي تصيب الجاميطات في الإنسان هي احتواء الجاميط على ٢٤ أو ٢٢ كروموسومًا وبهذا يختل عدد الكروموسومات بعد الإخصاب ليتكون زيجوت يحتوى على ٤٧ أو ٤٥ 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 الابتعادي *anaphase* في الانقسام الاختزالي) 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 ٢٢ كروموسومًا، وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوى على ٤٧ كروموسومًا أو ٤٥ كروموسومًا كما سبق القول. وفي الحالتين يؤدي ذلك إلى تكوين فرد يعاني من مشاكل متعددة بسبب اختلال البناء الكروموسومي له، كما سنرى في الفصل السادس. وأحيانا تنشأ حالة من التنوع الفسيفسائي *mosaic* كأن تحتوى بعض خلايا الفرد على العدد الطبيعي من الكروموسومات (٤٦) ويحتوى البعض الآخر على عدد (٤٧) كروموسوما. وينتج ذلك عن شذوذ كروموسومي اعتري إحدى الخلايا أثناء الانقسامات الخلوية المتتالية في المراحل الأولى لتكوين الجنين.



الشذوذ التركيبي للكروموسومات

Structural Chromosome Aberrations

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

(شكل ٤٠) رسم يوضح أكثر طرز الشذوذ التركيبية للكروموسومات. الرسم العلوي لكروموسومين غير متناظرين في الحالة السوية، يلي 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 مركزي *Centric Fusion* يوصف بأنه *Robertsonian* (نسبة إلى العالم *Robertson*) ، ويتم ذلك بين كروموسومين طرفي السنترومير *acrocentric* حيث يحدث كسر في كل منهما قرب السنترومير ويتلاشى الجزآن الصغيران الناتجان بينما يلتحم الجزآن اللذان يحملان السنترومير معا وبذا يحتوى الكروموسوم الناتج على سنتروميرين *Dicentric*، وقد يكون النقل بالإيلاج *insertional* حيث يحدث كسران في كروموسوم وكسر واحد في كروموسوم آخر ثم تنتقل القطعة المنفصلة من الكروموسوم الأول لتلتحم عند موقع الكسر في الكروموسوم الثانى.

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

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

(ج) 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 الاختزالي الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية، حيث يحدث عبور غير متكافئ بين الكروموسومين المتماثلين *unbalanced crossing over* يؤدي إلى زيادة فى أحدهما ونقص فى الآخر.

(د) الانقلاب *Inversion* :

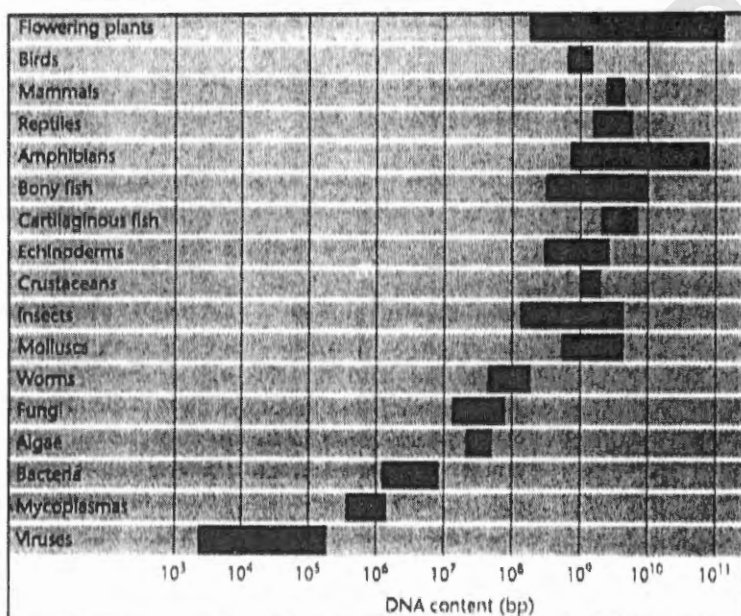
وفيه يحدث كسران فى الكروموسوم وتلتف المنطقة الواقعة بين الكسرين ١٨٠° ليعاد اتصالها بباقي الكروموسوم. وإذا كان الكسران على أحد جانبي الكروموسوم يوصف الانقلاب بأنه *Paracentric* ، وإذا وقع السنترومير بين الكسرين يوصف الانقلاب بأنه *Pericentric*.

(هـ) الكروموسوم المتساوى *Isochromosome* :

هذا نمط غير سوى من الكروموسومات حدث فيه فُقد 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.

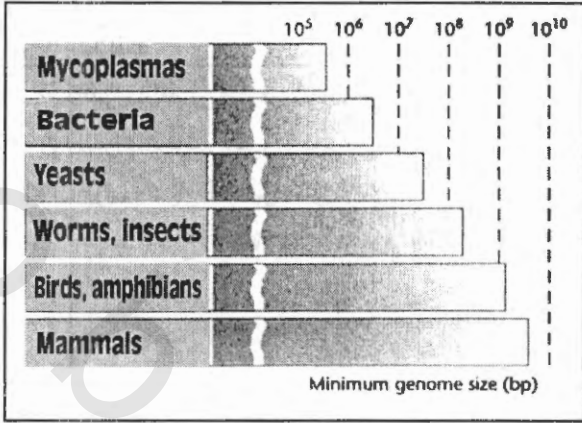
الرمز	دلالتة
<i>p</i>	الذراع القصير للكروموسوم
<i>q</i>	الذراع الطويل للكروموسوم
<i>pter</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم <i>p-terminal</i>
<i>qter</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم <i>q-terminal</i>
<i>cen</i>	السنتروميير
<i>h</i>	عدم تجانس أشكال الكروموسوم في الأفراد <i>heteromorphism</i> (وسيشار إلى أسباب ذلك بعد قليل)
<i>del</i>	بتر <i>deletion</i>
<i>dic</i>	ثنائي السنتروميير <i>dicentric</i>
<i>dup</i>	تضاعف <i>duplication</i>
<i>i</i>	كروموسوم متساوي <i>Isochromosome</i>
<i>ins</i>	إيلاج <i>insertion</i>
<i>inv</i>	انقلاب <i>inversion</i>
<i>mat</i>	أمي الأصل <i>maternal origin</i>
<i>pat</i>	أبوي الأصل <i>paternal origin</i>
<i>r</i>	كروموسوم حلقي <i>ring chromosome</i>
<i>t</i>	انتقال <i>translocation</i>
/	فسيفسائي البناء الكروموسومي <i>mosaicism</i>
++	إذا ذكرت قبل رقم الكروموسوم فإنها تعني زيادة أو نقص كروموسوم كامل
++	إذا ذكرت بعد رقم الكروموسوم فإنها تعني زيادة أو نقص جزء من الكروموسوم



(شكل ٤١) قيمة جينوم المجموعة النصلية لبعض مجموعات المخلوقات

الجينوم *The Genome* :

يقصد بالجينوم تسلسل القواعد النيتروجينية في جمل المادة الوراثية للكائن. وهناك ما يعرف باسم *C-value* وهي حجم نصف الجينوم *haploid genome* لكائن ما. وتبلغ هذه القيمة في أصغر الفيروسات 3.5×10^3 . وتمثل النباتات الزهرية أكبر مجموعات الأحياء من حيث حجم الجينوم (أكثر من $10^{11} bp$)، يلي ذلك البرمائيات (أقل قليلاً من $10^{10} bp$) ثم الأسماك العظمية ($10^{10} bp$) ثم الأسماك الغضروفية، ويلي ذلك الثدييات والحشرات والرخويات، وذلك على أساس الحد الأقصى لقيمة *C-value* في كل مجموعة (شكل ٤١). ويوضح الجدول في مقدمة الكتاب الجهود المبكرة للعلماء في الكشف عن جينوم عدد من الكائنات منها الإنسان.



(شكل ٤٢)

الحد الأدنى لحجم الجينوم في مجموعة من الكائنات

كما يوضح شكل ٤٢ تصاعد الحد الأدنى لحجم الجينوم *minimum genome size* مع التصاعد التطوري لمجموعة من الكائنات الحية. وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافا في حجم الجينوم بين الأفراد من البشر، ويمكن ملاحظة انعكاس ذلك على اختلاف أطوال بعض الكروموسومات في مجموعة من الأفراد ويعرف ذلك باسم «عدم تجانس أشكال الكروموسوم *Chromosome heteromorphisms*» ويرجع ذلك إلى الأسباب الآتية:

١ - وجود مناطق *DNA* تكرارية لا تنسخ *non-transcribed repetitive DNA* متنوعة الأحجام في الأفراد خاصة في الذراع الطويل للكروموسوم *Y* ويؤدي ذلك إلى اختلاف طول الكروموسوم *Y* بين الأفراد.

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

٣ - تباين أحجام المناطق من *DNA* التي تعرف بالنجوم *Satellites*. وقد استغل ذلك معمليا في التمييز بين الأفراد كما سنرى في الفصل الخامس.

٤ - وجود المناطق الهشة *fragiles sites* التي يتباين فيها حجم *DNA* بين الأفراد، وعند هذه المناطق يسهل كسر الكروموسوم كما سنرى في الفصل السادس.

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

الجين هو منطقة من الحمض النووي *DNA* لها دور وظيفي محدد وهي تُنسخ لينتج عنها جزئ الحمض النووي *RNA* الذي يقوم في النهاية بوظيفة معينة وذلك في التوقيت الصحيح من حياة الكائن والمكان الصحيح من جسمه. ويحمل الجين عند أحد طرفيه جزءا يعرف باسم المنطقة المنظمة *regulatory region*، وهي تستقبل إشارة *signal* معينة ترد من أجزاء أخرى من الجينوم أو من البيئة بما يؤدي إلى تحفيز عملية النسخ. وعند بداية عملية النسخ يرتبط إنزيم *DNA polymerase* مع تتابعات الحمض النووي *DNA* عند جزء من المنطقة المنظمة تقع مجاورة للمنطقة التي ستُنسخ. ويطلق على هذه التتابعات اسم بروجينوتار *promoter*. أما الطرف الآخر للجين فهو يحمل إشارة إنهاء «*Termination signal*» تنهي عملية النسخ. وينطبق الوصف السابق على جينات الكائنات أوليات النواة *prokaryotes*. أما في الكائنات حقيقية النواة *Eukaryotes* فإن الجين يحتوي على أجزاء غامضة الوظيفة تعرف باسم «إنترونات *Introns*»، بينما تعرف الأجزاء الأخرى باسم «إكسونات *Exons*». ويتم نسخ الإنترونات - كجزء من الجين - مع الإكسونات إلى الحمض النووي *m-RNA* ثم يتم قص الأجزاء من هذا الحمض التي كونتها الإنترونات، بينما تلتحم *splice* الأجزاء الأخرى من حمض *m-RNA* التي نسختها الإكسونات وذلك بالاستعانة بإنزيمات تعرف باسم *spliceosomes*. ومما سبق ندرك أن الجين يتكون من جزء منظم وإشارة إنهاء وجزء ينسخ يحتوي على إنترونات وإكسونات. وتجدر الإشارة إلى أن عدد الإكسونات في الجين يساوي (عدد الإنترونات + ١). كما يلاحظ في الثدييات بصفة عامة كبر حجم الجين (يبلغ في المتوسط 16.6kb) بينما يقل طول حمض *m-RNA* الناتج عن الجين كثيرا عن ذلك (يبلغ في المتوسط 2.2kb). ويرجع هذا إلى كبر حجم الإنترونات وكثرتها في الثدييات. كما يقع بين الجينات عادة أجزاء متفاوتة الأطوال من الحمض النووي *DNA* تعرف باسم *Intergenic regions* وهذه لا يجرى نسخها وهي تعرف أيضا باسم *Nontranscribed Spacers*. وفي البكتيريا يتفاوت حجم الجينوم ما بين 0.58Mb في *Mycoplasma genitalium* إلى حوالي 8 Mb في *Saccharopolyspora erythraea* ويرجع هذا التفاوت الكبير في حجم الجينوم هنا إلى تفاوت في عدد الجينات وليس إلى الإنترونات - وهي نادرة جدا في البكتيريا - ولا إلى المناطق البيئية التي سبقت الإشارة إليها. ويبلغ أقل عدد من الجينات ممكن أن يتواجد في البكتيريا حوالي 300 جين.

ويوضح البيان التالي أعداد الجينات في عدد من الكائنات :

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

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* والثاني 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.

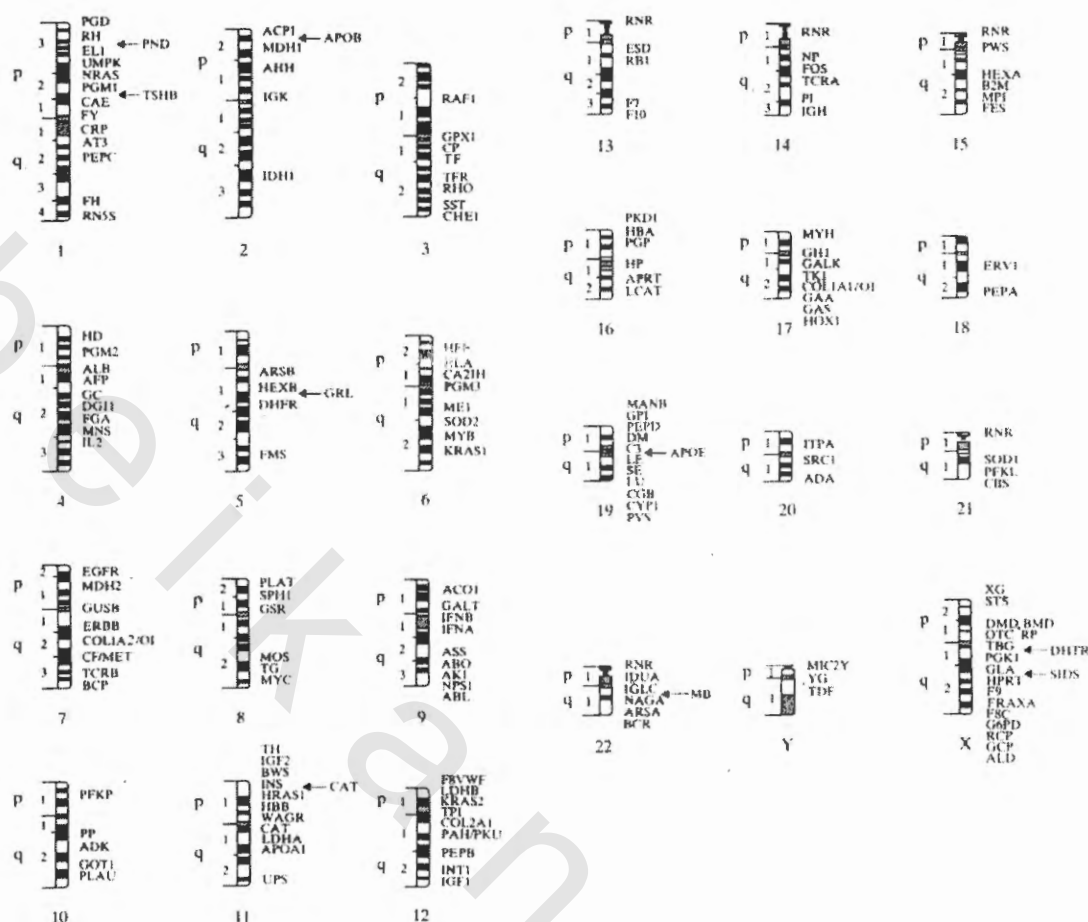
وبالنسبة لمجموعات الدم المشار إليها في خريطة الجينات سالفة الذكر تجدر الإشارة إلى أن هذه المجموعات تعتمد على طبيعة الأنتجانات على سطح خلايا الدم الحمراء، وهناك حوالي ٤٠٠ مجموعة من هذه الأنتجانات. ويوضح الجدول الآتي بعض طرز مجموعات الدم في الإنسان.

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
PI	22q11
MNS	4q28-31

طفرات الجينات :

تمثل بعض الطفرات أحد أسباب الأمراض الوراثية. ويعتبر جزء الحمض النووي *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 الجزء. ويتأثر تركيب جزئ *DNA* بالإشعاع المؤين *ionizing radiation*، والأشعة فوق البنفسجية *ultraviolet radiation* والطاقة الحرارية *thermal energy* وكذلك يتأثر بالكثير من المواد الكيميائية منها ما ينتج أصلاً من داخل الخلية ذاتها خلال العمليات الحيوية. وتعرف التغييرات الحادثة في جزئ الحمض النووي باسم طفرات *mutations*، وتعرف العوامل التي تسبب الطفرات باسم مُطفرات *mutagens*. وطفرات الجينات لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي إذ إنها تكون على المستوى الجزيئي، وهناك وسائل معملية أخرى للكشف عنها. وكثيراً ما يطلق على الجين الأصلي 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

DCI1	4	Dentinogenesis imperfecta	IGLC	22	Gene (cluster) for lambda light chain
DIHR	5	Dihydrofolate reductase	IL2	4	Interleukin 2
DIHR	X	Dihydrotestosterone receptor	INS	11	Insulin
DMD	X	Duchenne muscular dystrophy	INT1	12	Oncogene INT: putative murine mammary cancer oncogene
DM	19	Myotonic dystrophy	ITPA	20	Inosine triphosphatase
EGFR	7	Epidermal growth factor, receptor	KRAS1	6	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-1
EL1	1	Elliptocytosis-1	KRAS2	12	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-2
ERBB	7	Oncogene ERBB	LCAT	16	Lecithin-cholesterol acyltransferase
ERV1	18	Oncogene ERV1	LDHA	11	Lactate dehydrogenase A
ESD	13	Esterase D	LDHB	12	Lactate dehydrogenase B
F7	13	Clotting factor VII	LE	19	Lewis blood group
F8C	X	Clotting factor VIII	LU	19	Lutheran blood group
F8VWF	12	von Willebrand factor disease	MANB	19	Lysosomal alpha-D-mannosidase
F9	X	Clotting factor IX	MB	22	Myoglobin
F10	13	Clotting factor X	MDH1	2	Malate dehydrogenase, soluble
FES	15	Onc gene: feline sarcoma virus	MDH2	7	Malate dehydrogenase, mitochondrial
FGA	4	Fibrinogen, alpha chain	ME1	6	Malic enzyme
FH	1	Fumarate hydratase	MET	7	Oncogene: MET
FMS	5	Oncogene FMS (McDonough feline sarcoma virus)	MIC2Y	Y	Surface marker recognized by monoclonal antibody 12E7
FOS	14	Oncogene FOS: FBI osteosarcoma virus	MNS	4	MN blood group
FRAXA	X	Fragile X syndrome	MOS	8	Onc gene: Moloney murine sarcoma virus
FY	1	Duffy blood group	MPI	15	Mannose phosphate isomerase
GAA	17	Acid alpha-glucosidase	MYB	6	Onc gene: avian myeloblastosis virus
GALK	17	Galactokinase	MYC	8	Onc gene: myelocytomatosis virus
GALT	9	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	MYH	17	Myosin heavy chain
GAS	17	Gastrin	NAGA	22	N-Acetyl-alpha-D-galactosaminidase
GC	4	Group-specific component	NP	14	Nucleoside phosphorylase
GCP	X	Green cone pigment (deutan colourblindness)	NPS1	9	Nail-patella syndrome
GH1	17	Growth hormone	NRAS	1	Oncogene NRAS
GLA	X	Alpha-galactosidase A	OTC	X	Ornithine transcarbamylase
GOT1	10	Glutamate oxaloacetate transaminase soluble	PAH/PKU	12	Phenylalanine hydroxylase/phenylketonuria
G6PD	X	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	PEPA	18	Peptidase A
GPI	19	Glucose phosphate isomerase	PEPB	12	Peptidase B
GPX1	3	Glutathione peroxidase-1	PEPC	1	Peptidase C
GRL	5	Glucocorticoid receptor	PEPD	19	Peptidase D
GSR	8	Glutathione reductase	PFKL	21	Phosphofructokinase, liver
GUSB	7	Beta-glucuronidase	PFKP	10	Phosphofructokinase, platelet
HBA	16	Haemoglobin alpha chain	PGD	1	6-Phosphogluconate dehydrogenase
HBB	11	Haemoglobin beta chain	PGK1	X	Phosphoglycerate kinase
HD	4	Huntington disease	PGM1	1	Phosphoglucomutase-1
HEXA	15	Hexosaminidase A	PGM2	4	Phosphoglucomutase-2
HEXB	5	Hexosaminidase B	PGM3	6	Phosphoglucomutase-3
HFE	6	Haemochromatosis	PCP	16	Phosphoglycolate phosphatase
HLA	6	Human leucocyte antigens	PI	14	Alpha-1-antitrypsin
HOX1	17	Homeo box region 1	PKD1	16	Adult polycystic kidney disease
HP	16	Haptoglobin	PLAT	8	Tissue plasminogen activator
HPRT	X	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	PLAU	10	Urokinase plasminogen activator
HRAS1	11	Harvey rat sarcoma-1 proto-oncogene	PND	1	Pronatriodilantin
IDH1	2	Isocitrate dehydrogenase, soluble	PP	10	Inorganic pyrophosphate
IDUA	22	Alpha-1-iduronidase	PVS	19	Poliovirus sensitivity
IFNA	9	Interferon, leucocyte	PWS	15	Prader-Willi syndrome
IFNB	9	Interferon, fibroblast	RAF1	3	Oncogene RAF1
IGF1	12	Insulin growth factor 1	RB1	13	Retinoblastoma
IGF2	11	Insulin-like growth factor 2	RCP	X	Red cone pigment (protan colourblindness)
IGH	14	Immunoglobulin heavy chain gene cluster	RH	1	Rhesus blood group
IGK	2	Gene (cluster) for kappa light chain			

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	Ribosomal RNA	TF	3	Transferrin
	21, 22		TFR	3	Transferrin receptor
RP	X	X-linked retinitis 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	XG	X	Xg blood group
TBG	X	Thyroid binding globulin	YG	Y	Y homologue of Xg
TCRA	14	T-cell receptor alpha polypeptide			

تابع (شكل ٤٥)

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

(شكل ٤٦) طرز التغيرات في الحمض النووي DNA وتداعياتها. السطر الأول يوضح القواعد النيتروجينية بالحمض النووي - السطر الثاني يوضح حمض DNA الرسول الذي تم نسخه - السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التي تم ترجمتها. عند a تم إضافة القاعدة النيتروجينية G إلى الحمض النووي مما أدى إلى تغير ثلاثيات الشفرات الوراثية ونشأت شفرة إيقاف UAG. عند b حدث استبدال للقاعدة النيتروجينية C وبالتالي تغيرت الشفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأميني ser بدلا من الحمض الأميني ala. عند C حدث استبدال للقاعدة الثالثة G ولكن الشفرة الأولى الجديدة دلت على الحمض الأميني نفسه ala.

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

الطفرات النقطية *Point Mutations*: (شكل ٤٦)
أولا: استبدال قاعدة *Base Substitution*:
حيث يستبدل في الحمض النووي DNA للجين زوج من القواعد النيتروجينية بآخر. ويحدث ذلك في نمطين.

(أ) استبدال انتقال *Transition*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائية، أي قاعدة من البيورينات *Purines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلا تستبدل A إلى G أو G إلى A - أو تستبدل قاعدة من البيريميديات *Pyrimidines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها فمثلا تستبدل C إلى T أو T إلى C.

(ب) استبدال مستعرض *Transversion*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى، أي تستبدل قاعدة من البيورينات بقاعدة من البيريميديات فمثلا C إلى A أو A إلى C أو G إلى T أو T إلى G. أو تستبدل قاعدة من البيريميديات بقاعدة من البيورينات، فمثلا A إلى C أو C إلى A أو G إلى T أو T إلى G. وفي جميع الحالات السابقة تستبدل القاعدة على الشريط الآخر لحمض DNA لينتج الارتباط الصحيح بين شريطي الحمض النووي DNA.

وينتج عن الطفرات النقطية أحد التداعيات الآتية :

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

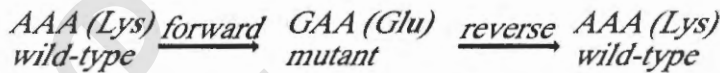
وفيها تغير الطفرة شفرة أحد الأحماض الأمينية إلى شفرة أخرى للحمض الأميني نفسه. مثال ذلك تغير الشفرة *AGG* إلى الشفرة *CGG* وكلاهما للحمض الأميني أرجنين.

٢ - طفرات عكسية *Reverse mutations* :

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

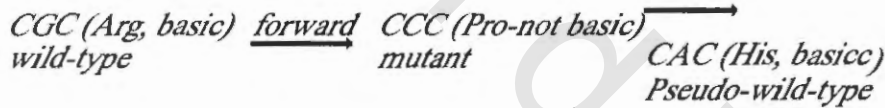
(أ) طفرات عكسية مثلية *Exact reverse mutations* :

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



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

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



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 «مناظرة» *Synonymous*. وعلى العكس من ذلك قد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول. مثال ذلك طفور الشفرة *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 شفرة إيقاف *Stop Codon* محل شفرة أحد الأحماض الأمينية. مثال ذلك طفور الشفرة *CAG* للحمض الأميني «جلوتامين» إلى شفرة الإيقاف *UAG*.

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

وهذه تحدث لأزواج الدي أوكسي نيوكليوتيدات، وقد تحدث لزوج دي أوكسي نيوكليوتيد واحد *Single* أو لعدد من أزواج الدي أوكسي نيوكليوتيدات *Multiple*.

وبما أن ترجمة حمض *m-RNA* الناتج تتم على أساس كل ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية فإن هذا الطراز من الطفرات يغير من جميع الشفرات التالية لموقع الطفرة حتى نهاية الجين، وبذا توصف الطفرة بأنها طفرة «الزحزحة الشاملة» *Frameshift mutation*.

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

آليات حدوث الطفرات:

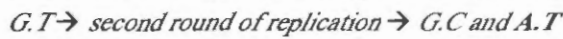
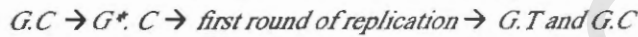
تحدث الطفرات الجينية وفقا للآليات الثلاث الآتية:

أولا: استبدال قاعدة *Base replacement*:

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

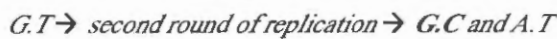
(أ) تتخذ كل قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع التي تدخل في تركيب المادة الوراثية *DNA* نمطا معيناً في ترتيب ذراتها والروابط بين الذرات، ويعرف هذا النمط باسم «الهيئة كيتو *Keto form*»، وهي الهيئة الأكثر شيوعاً (شكل ملون ٤٧) إلا أن هذه الهيئة قد تتخذ هيئة أخرى تعرف باسم «الهيئة إينول *Enol form*». ويعرف الانتقال من هيئة إلى أخرى باسم «الانتقال التكراري *tautomeric shift*» كما يطلق على هذه النظائر اسم «المتكررات *tautomers*». والنقطة الهامة هنا أن الهيئة إينول لأية قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع لا تتزوج مع قاعدة نيتروجينية أخرى وفق النظام الطبيعي. والشئ نفسه يحدث مع هيئة أخرى نادرة للقواعد النيتروجينية تعرف باسم «الهيئة إمينو *Imino form*». ففي الشكل الملون (٤٨) نجد أن القاعدة النيتروجينية في أى من هيئاتها النادرة يرسم بجانب الحرف الدال عليها (٥). وعلى ذلك يرتبط *C** بالأدينين، *T** يرتبط بالجوانين، *A** يرتبط بالسيوسين، *G** يرتبط بالثايمين.

وتؤدي هذه التغيرات في ازدواج القواعد إلى حوث استبدال انتقالي *Transition* نتيجة دورات تضاعف الحمض النووي *DNA* حيث نجد مثلاً (شكل ٤٩ ملون) أن *A.T* تحل محل *G.C* (مع ملاحظة أن *G** سرعان ما تعود إلى الحالة *G*).



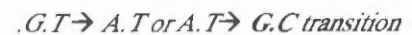
والخلاصة هي إنتاج شكل طافر من الحمض النووي *DNA* نتيجة تغير هيئة الجوانين لفترة محدودة أثناء تضاعف هذا الحمض وذلك وفقاً لتسلسل الأحداث الموضح.

وإذا حدث أثناء التضاعف (*A.T*) أن القاعدة الوافدة (الجوانين مثلاً) حدث لها انتقال إلى الطراز *enol* فإنها سوف ترتبط مع الثايمين وسيترتب على ذلك في النهاية أن التضاعف سيعطي *G.C* وبذا يكون حدث استبدال انتقالي *transition* وفقاً لما يلي:



(ب) يحدث ظهور نظير للقاعدة النيتروجينية هنا عندما تتأين القاعدة تلقائياً *spontaneously ionized*. فمثلاً المركب

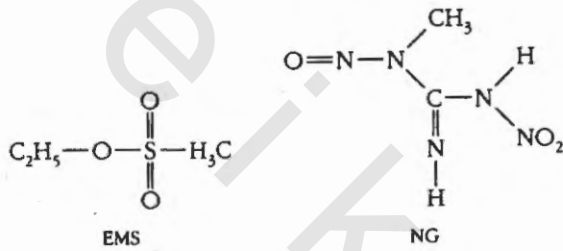
5-bromouracil (5-BU) هو نظير للثايمين ويحمل ذرة بروم *bromine* في موقع ذرة الكربون رقم (٥) بدلاً من مجموعة *CH₃* الموجودة في الثايمين. ويرتبط هذا المركب وهو على الهيئة *Keto* بالأدينين، أى إنه يحل محل الثايمين في هذا الصدد (شكل ملون ٥٠). إلا أن وجود ذرة البروم في هذا المركب يؤدي غالباً إلى تغيير توزيع الإلكترونات في حلقة المركب مما ينتج عنه أحد مسارين هما: أن تظهر الهيئة *enol* للمركب أو أن تظهر للمركب هيئة متأينة *ionized*. وفي الحالة الأخيرة فإن المركب يزواج القاعد النيتروجينية «جوانين» (شكل ملون ٥٠ ب). وتكون النتيجة - مع توالى تضاعف المادة الوراثية - حدوث استبدال انتقالي



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

ثانيا: تغيير القاعدة Base alteration

هناك بعض المركبات الكيميائية التي تسبب طفرات ليس بسبب دخولها ضمن بناء الحمض النووي DNA، ولكن بسبب قدرتها على تغيير التركيب الكيميائي للقواعد النيتروجينية. ومن هذه المركبات عوامل القولة *Alkylating agents* مثل *Ethyl methanesulfonate (EMS)* و *nitrosoguanidine (NG)* (شكل ٥٢).



(شكل ٥٢)

التركيب الكيميائي لمركبين يسببا الطفرات

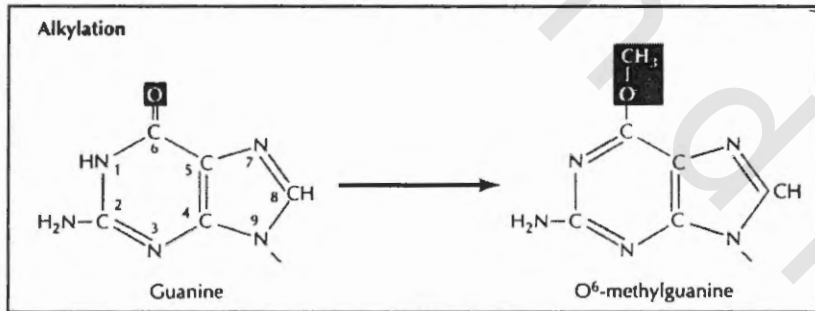
Ethyl methanesulfonate (EMS)

Nitrosoguanidine (NG)

وهما من عوامل الأكله 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 في كل من الجوانين والثايمين مما يجعل الجوانين يرتبط مع الثايمين ويجعل الثايمين يرتبط مع الجوانين، وفي الحالتين يمثل ذلك ازدواجا خطأ *mismatching*. وفي حالة تغيير قاعدة الجوانين فإن تضاعف الحمض النووي سيؤدي إلى حدوث استبدال انتقالي *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) أكله الجوانين

ثالثا: عطب القواعد Base damage

يسبب عدد كبير من المواد المطفرة عطب القواعد النيتروجينية في موقع معين من الحمض النووي DNA مما يحول دون قيام إنزيم *DNA-Polymerase* بدوره، وبالتالي لا يحدث تضاعف للحمض النووي.

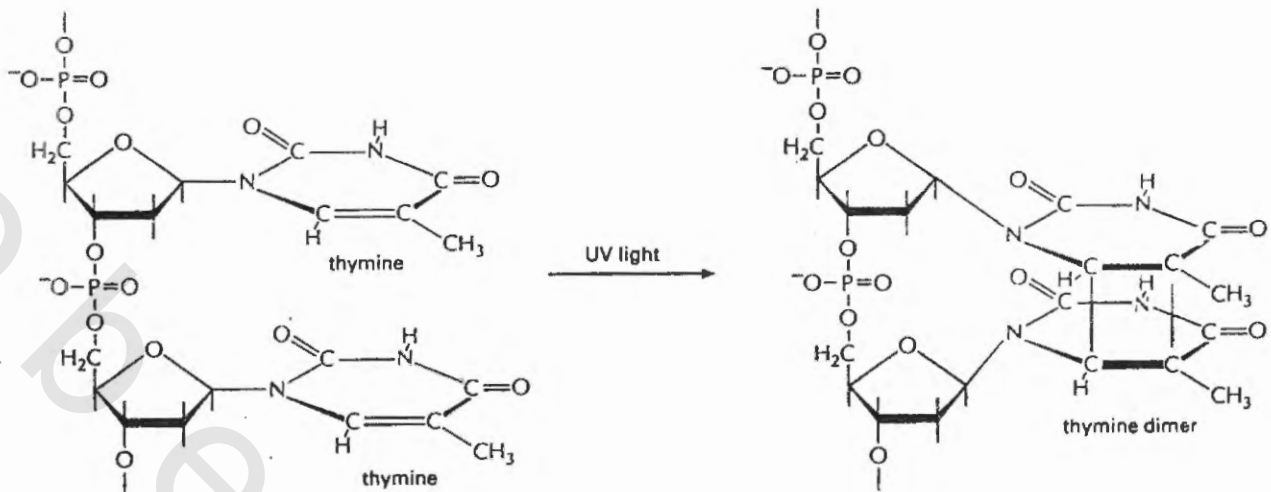
وهناك آلية خاصة تمكن هذا الإنزيم من ممارسة دوره في المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم *SOS bypass system*. في إشارة إلى دورهما في إنقاذ الخلية، ولكن موقع العطب سيشكل طفرة. وفي النهاية فالأمر يشكل موقفا أشبه بالمقايسة بين استمرار الخلية في الحياة في مقابل واقع وجود طفرة. ومن العوامل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

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

(شكل ملون ٥٥ أ ، شكل ٥٦ ، ٥٧ ملون)

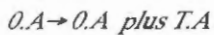
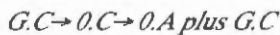
b- 6-4 photoproduct of two adjacent pyrimidines

(شكل ملون ٥٥ ب)

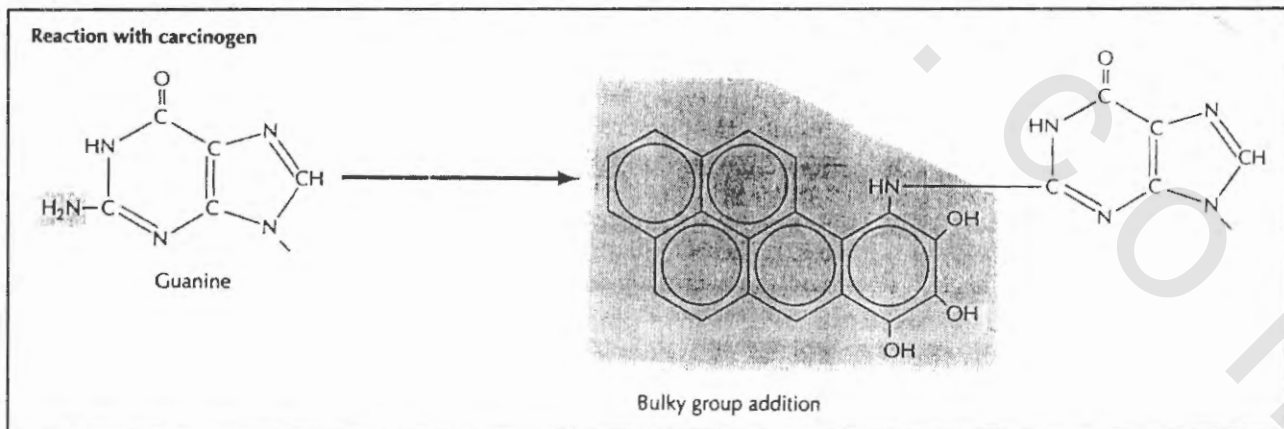


(شكل ٥٦) تأثير أشعة الشمس فوق البنفسجية في بناء *dimer* في جزئ الحمض النووي *DNA*

كذلك فإن الإفراز الفطري أفلاتوكسين *B₁* (*Aflatoxin B₁*) يرتبط بالجوانين عند ذرة النيتروجين في الموقع رقم (٧) (شكل ٥٨ ملون) ويؤدي ذلك إلى انفصال الجوانين عن جزئ السكر الواقع عند جانب جزئ الحمض النووي *DNA*. ويوصف هذا الموقع الخالي من الجوانين بأنه *Apurinic Site* (شكل ٥٩ ملون) حيث إن الجوانين ينتمي إلى البيورينات. وفي هذه الحالة يعمل نظام *SOS* على وضع الأدينين أمام الموقع الخالي عند تضاعف الحمض النووي *DNA*. فإذا رمزنا للموقع الخالي بالرقم (٥) فإن استبدال مستعرض *Transversion* سيحدث وفقا لما يلي:



ومن الجدير بالذكر أن الآلية السابقة لفقد البيورين *Depurination* يمكن أن تحدث تلقائيا. ومن الآليات التي تحدث تلقائيا أيضا نزع مجموعة الأمين *Deamination* ، وإذا حدث ذلك للـ *Cytosine* ينتج لدينا يوراسيل *Uracil* وإذا حدث للأدينين *Adenine* نتج هيپوزانسين *Hypoxanthine* (شكل ٦٠ ملون). كذلك قد يتعرض الحمض النووي *DNA* للمركبات الكيميائية المسرطنة 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 الغذائي الهوائية *aerobic Metabolism* يمكن أن ينتج عنها مركبات نشطة تعرف باسم *Oxygen Species* وهي تؤكسج الحمض النووي 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 في تركيب الحمض النووي *DNA*.

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

يوضح (شكل ملون ٦٣) جدولا يمثل الطرز المختلفة من الطفرات لجملة بالإنجليزية تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف أسوة بالشفرة الوراثية التي تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هي:

THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

آليات حدوث الطفرات :

الطفرات التلقائية *Spontaneous Mutation*

هذه طفرات تحدث دون سبب معروف، فعلى سبيل المثال قد يصاب طفل بمرض وراثي لم يظهر من قبل في أفراد عائلته، ويعزى ذلك إلى طفرة تلقائية حدثت في بويضة الأم أو الحيوان المنوي للأب. ويختلف معدل حدوث الطفرات التلقائية باختلاف الجينات. وقد لوحظ أن الطفرة تشيع في منطقة معينة من الجين تعرف باسم المناطق الساخنة *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 في الحمض النووي *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع.

(أ) المواد الكيميائية المطفرة:

قام العالم الشهير إيمز *Bruce Ames* - من جامعة كاليفورنيا - بوضع قوائم بمواد كيميائية يمكنها أن تحدث طفرات في الخلايا المختلفة، وتعرف التجارب في هذا الصدد باسم *Ames Test*. ومن الكيماويات المطفرة نذكر ما يلي:

- افلاتوكسين *B* *Aflatoxin B*

وهو إفراز فطر *Aspergillus flavus* الذي ينمو على بعض الأطعمة خاصة البندق وال فول السوداني.

- 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 في مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب ودخان السجائر مثل *Nitrosamines*

- مركب *Proflavine* الموجود في بعض العقاقير المستخدمة في الطب البيطري 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 على 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 على الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما:

- إشعاع كهرومغناطيسى *Electromagnetic radiation*: وذلك مثل أشعة جاما *Gamma*. وهى قادرة على الإضرار بالأنسجة الجسم، وكلما قصر طول موجتها إزدادت قدرتها على اختراق الخلايا الحية، وهى تسبب عدم استقرار *Excitation* للذرات فى المركبات الكيميائية بالخلية وتأيئها. ومن أمثلة المواد المطلقه لأشعة جاما النظير المشع *Isotope* لكل من البلوتونيوم *Plutonium* والسيزيوم *Cesium*.

- إشعاع الجزيئات *Particulate radiation*: وهو إشعاع ناتج عن جزيئات معينة بالذرة، ومن أمثلتها:

● جزيئات 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 تبطن من اندفاعها وتغير مسارها وبذلك فهى ضعيفة التأثير الوراثى. ومن أمثلة المواد المطلقه لجزيئات ألفا عنصرا اليورانيوم والراديوم.

● جزيئات بيتا *Beta particles*:

وهى إلكترونات، وبذا فهذه الجزيئات سالبة الشحنة ذات قدرة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزيئات ألفا قدرة على الاختراق بسبب صغر حجمها. ومن أمثلة المواد المطلقه لجزيئات بيتا التريتيوم (*Tritium-3H*)، وكربون ١٤، سترونشيوم ٩٠ (*Strontium 90*).

● 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 تغييراً في عمل الجين أو حدوث طفرات فيه، وترجع هذه الآليات إلى طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله. وفيما يلي أمثلة من هذه الآليات.

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

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

ويرجع الفضل في إظهار الدور الوظيفي لهذه البروتينات إلى تجارب العالم السويسري *W.J.Gehring* على حشرة الدروسوفلا ونشرت في مجلة *Science* في عام ١٩٩٥.

وفي الواقع فإن صناديق التماثل تلعب دوراً هاماً في مرحلة التكوين الجنيني، حيث يرجع إليها ضبط تكوين أجزاء الجسم المختلفة كل في موقعه السليم، وحدث طفرات في صناديق التماثل هذه قد يؤدي إلى اختفاء تكوين جسمي معين أو تكرار ظهور تكوين جسمي في موقع آخر غير سليم وغير مألوف *ectopic*، وقد فسرت دراسة هذه الأجزاء من الجينوم كثيراً من الألفاظ التي استعصت على الحل فيما يخص التكوين البدني وتشوهات، وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات في الجينوم بحجر رشيد الذي فك طلاسم اللغة الهيروغليفية.

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

وهناك حالة مرضية تعرف باسم (عرض دايجورج *Digeorge Syndrome*)، الذي يصيب الإنسان ويرجع سببه إلى طفرة في صندوق التماثل تشبه تلك التي تحدث في حشرة الدروسوفلا وتسبب ظهور رجلين على الرأس في موقع قرني الاستشعار. وتسبب هذه الحالة في الإنسان عدم تكوين الغدة التيموسية أو الغدد جار درقية، فضلاً عن تشوهات في التكوين الجنيني للأذنين والأنف والفم والحلق وكلها مواقع نظيره للتشوهات الناتجة في حشرة الدروسوفلا من ناحية آلية التكوين الجنيني.

كما تسبب إحدى الطفرات في صندوق التماثل حدوث التصاق بين أصابع اليدين والقدمين وزيادة عددها *synpolydactyly*. وتوضح التجارب التالية ماسبق أن ذكرته من الثبات التقريبي لتكوين صناديق التماثل عبر التاريخ التطوري للكائنات الحية. (أ) إذا نقل الجين من صندوق التماثل من الفأر المناظر للجين من صندوق التماثل المسبب لظهور رجلين محل قرني الاستشعار في حشرة الدروسوفلا - الذي سبق الإشارة إليه - إلى بويضة مخصبة لحشرة الدروسوفلا، فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها رجلان محل قرني الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى 'البويضة المخصبة جينا من صندوق التماثل الحشري. (ب) إذا نقل الجين من صندوق التماثل البشري الذي يسبب تشوه منطقة الرأس إلى بويضة فأر مخصبة، فإن الفأر الناتج ستظهر عليه التشوهات في منطقة الرأس.

٢ - الجينات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه تتابعات القواعد في هذه الجينات تلك الموجودة في 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 في الجينوم.

وإذا ما وجد كروموسومان متشابهان، أحدهما يحمل الجين السوى والآخر يحمل الجين الكاذب، فإن عملية العبور *crossing over* (التي تحدث بين الكروموسومين المتشابهين أثناء الانقسام الاختزالي الذي تنتج عنه الخلايا التناسلية) ستؤدي إلى أن يحمل كل من الكروموسومين الناتجين عن العبور على جزء من الجين الكاذب، مما يؤدي إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبالتالي نقص في البروتين الذي من المفترض أن ينتجه هذا الجين، ومن هنا تتسبب الجينات الكاذبة في 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 في الخلايا.

٣ - الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

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

ولكن مع مرور السنوات وتوالي الدراسات في علم الوراثة تحققت مصداقية ما قالت به مكلنتوك، وأهميته القصوى. وقد رد الاعتبار لهذه العالمة الفذة في عام ١٩٨٣ عندما منحت منفردة جائزة نوبل تقديراً لأبحاثها العلمية ورؤيتها التي سبقت عصرها.

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

آليات إصلاح الحمض النووي *DNA*:

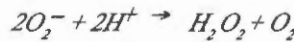
يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلي:

١ - منع الخلل *Prevention of errors*:

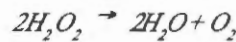
تقوم الخلايا بالتخلص من بعض المركبات التي تؤثر بالسلب على الحمض النووي عن طريق تفاعلات إنزيمية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووي. وعلى سبيل المثال فإن بعض تفاعلات التحولات الغذائية بالجسم ينتج عنها ما يسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التي هي عبارة عن ذرات أو جزيئات تحوى مداراتها إلكترونات واحدا *Single unpaired electron* وهي بذلك تكون ذرات أو جزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات نشاط تفاعلي كبير *Extremely reactive*.

ومن أمثلة الشوارد الحرة (السوبر أوكسيد) *Superoxide anion (O₂⁻)*

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



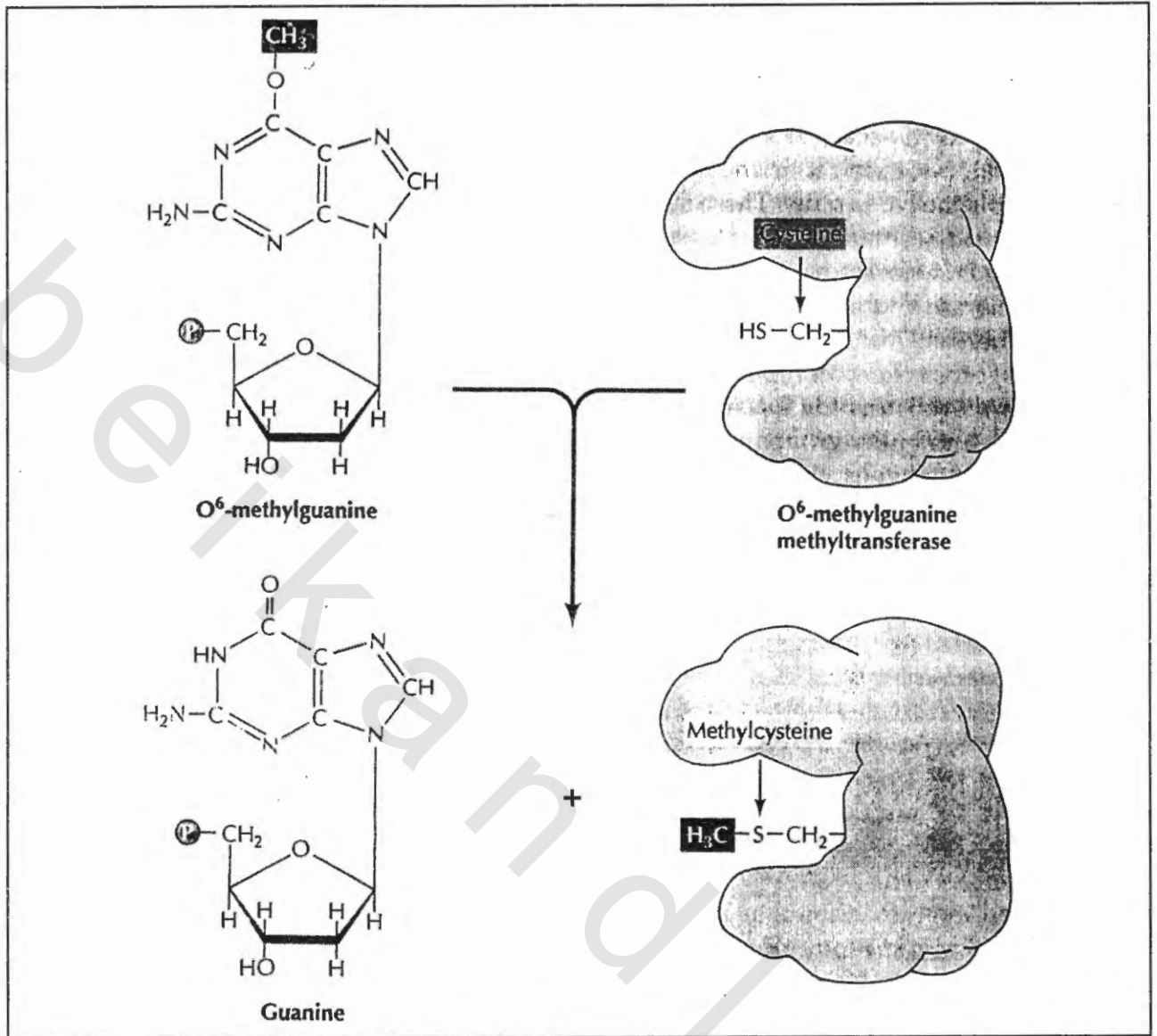
وبشكل H_2O_2 ضررا للخلية، إلا أن إنزيم *Catalase* يعمل على حماية الخلية من أخطاره وفقا للمعادلة:



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 في حالات محدودة. ومثال ذلك ما يحدث عندما يتكون *Photodimers* في الحمض النووي *DNA* في البكتريا أو حقيقيات النواة الدنيا (وليس في الإنسان) عندما يعمل إنزيم *Photolyase* في وجود أطوال موجات معينة في الضوء الأبيض (المرئي) على استعادة الوضع الطبيعي للقواعد النيتروجينية (شكل ملون ٦٤).



(شكل ٦٥)

أحد آليات إصلاح الحمض النووي. قيام إنزيم *O6-methylguanine methyl transferase* بنزع مجموعة الميثيل من مركب *O6-methylguanine* وارتباطها بجزيء *Cysteine* عند الموقع النشط للإنزيم.

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

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

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

تعمل هذه الآلية بهدف التخلص من جزء صغير من شريط الحمض النووي *DNA* يحتوي على خلل مثل وجود ازدواج للبيريبيدينات *Pyrimidine dimers* (المرحلة ١ في الشكل) أو وجود مجموعة كيميائية دخيلة مرتبطة بأحد النيوكليوتيدات. وتبدأ عملية الإصلاح عن طريق إنزيم *endonuclease* يعمل في موقعين على جانبي موقع الخلل وذلك بهدف قطع

جانب *backbone* الشريط المعطوب من جزيء حمض *DNA* عند هذين الموقعين (المرحلة ٢ فى الشكل). عقب ذلك يعمل إنزيم *DNA helicase* لفك الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية التى تربط شريطى الجزيء عبر المسافة بين موضع القطعين سالف الذكر (المرحلة ٣ فى الشكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الأخير يقوم بنفس الدور عند مضاعفة جزيء الحمض النووى). فى هذه المرحلة يبدو جزيء *DNA* ناقصا لجزء من أحد شريطيه. يقوم إنزيم *DNA Polymerase* ببناء الجزء الناقص من الدى أوكسى نيوكليوتيدات وذلك من عند (٣) إلى الاتجاه (٥) (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 بتر كامل لأى نيوكليوتيد ظهر عليه العطب.

٥- الإصلاح بتر قاعدة *Base excision repair*

تعمل هذه الآلية على بتر القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالخطأ فى جزيء الحمض النووى *DNA* مثل وجود اليوراسيل *Uracil* (شكل ملون ٦٧). وتبدأ الآلية بقيام إنزيم *DNA glycosylase* بكسر الرابطة الجليكوسيدية *glycosidic bond* بين القاعدة النيتروجينية وجزيء السكر. وهناك أمثلة عديدة لوجود قواعد نيتروجينية غير سوية فى جزيء *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*.

(ج) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عوامل الأكله *alkylating agents*.

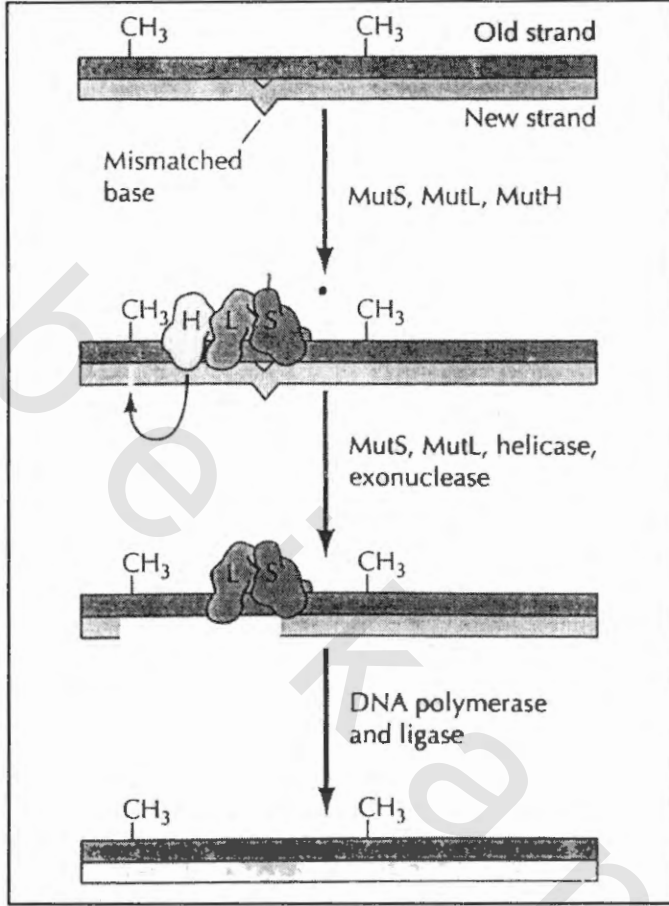
وينشأ عن إزالة القاعدة النيتروجينية وجود مجموعات فوسفات وجزيء دى أوكسى ريبوز فى جانب *backbone* شريط جزيء *DNA* بلا قاعدة نيتروجينية *beheaded deoxyribose phosphate*، فيقوم إنزيم *endonuclease* بإزالة مجموعة الفوسفات وجزيء السكر وبذا تظهر ثغرة فى جانب *backbone* شريط الحمض النووى يقوم إنزيم *DNA polymerase* بتوسيعها (راجع شكل ملون ٦٧) تمهيدا لقيام إنزيم *DNA polymerase* بملء هذا الموقع بإضافة نيوكليوتيد جديد سليم، ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بربط الجزيء 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 جزيء هذا الحمض. وتجدر الإشارة إلى أن إصلاح الشريط المخلق حديثا فى جزيء *DNA* يتم على أساس مرجعى هو بناء الشريط القديم الذى من المفترض أنه سليم - وهذه ميزة أساسية لكون جزيء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين. وغير معلوم على وجه الدقة كيف تميز آلية الإصلاح بين الشريط الجديد والشريط القديم للجزئ فى الكائنات حقيقية النواة *Eukaryotes*. وفى البكتيريا - وهى من أوليات النواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه فى الشريط القديم ترتبط مجموعة ميثيل *CH3* بالأدينين عند التتابع *GATC* لتكون *6-methyladenine*، وأن عملية إضافة هذه المجموعة *methylation* إلى الشريط 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) على الجينات الثلاثة *MutS, MutL, MutH* التى تنتج البروتينات *MutS, MutL, MutH*. وتتم عملية الإصلاح وفقا للخطوات الآتية (شكل ٦٨).

= يقوم البروتين *MutS* بالتعرف على منطقة العطب فى الشريط المخلق حديثا ويرتبط بالمركبين البروتينيين الآخرين *MutL, MutH*.

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



(شكل ٦٨) إصلاح الخطأ في تلاقي القواعد في بكتيريا إشيريشيا كولاي (*E. coli*). يتم التعرف على شريط *DNA* المخلوق حديثاً (والذي حدث به الخطأ) عن طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية *methylation*. يرتبط *MutS* بالقاعدة الخطأ ثم يرتبط بها *MutL*، يقوم الأخير بتنشيط *MutH* الذي يقطع الشريط أمام موقع *methylation*. يقوم *MutS* و *MutL* مع الانزيمان *helicase & exonuclease* بقطع الشريط عند القاعدة الخطأ. في النهاية يقوم انزيم *DNA polymerase* ببناء جزء جديد من الشريط الذي تم بتره، ويقوم انزيم *ligase* بسد الفرجة.

= يعمل المركبان *MutL, MutS* معاً 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 الدي أوكسي نيوكليوتيدات في موقع الفرجة، وبذا يتم الإصلاح.

وفي الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جين منظر للجين *MutS* وعلى ثلاثة جينات منظر للجين *MutL* وتؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى سرطان وراثي في منطقتي القولون والمستقيم يعرف باسم *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*

الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووي *DNA*

تجدر الإشارة إلى أن الحمض النووي *DNA* في الميتوكوندريا لا يستطيع إصلاح طرز الخلل التي تعتريه، ويؤدي هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به عن نظيره في نواة الخلية. بكتريا (دينوكوكس راديودورانس)

إصلاح حمضها النووي

اكتشف العلماء طرازاً فريداً من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح مايعتري 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 في موسوعة جينس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*.

