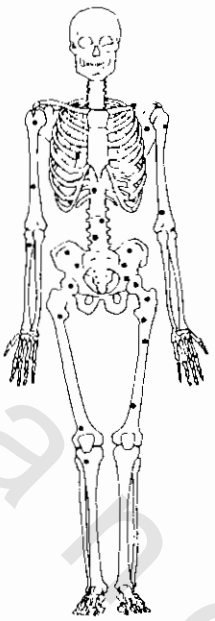
بيولوچيا ووراثة السرطان

تدل الإحصاءات فى الدول المتقدمة على أنه من بين كل خمس حالات وفاة يموت فرد بالسرطان . وقد أثمرت الأبحاث والدراسات المكثفة فى مجال بيولوجيا السرطان فى التوصل إلى معرفة أكثر بميكانيكيات نمو وتمايز الخلايا فى الكائنات الراقية .

يتكون جسم الانسان البالغ من عدد من الخلايا المختلفة يصل من حوالى $١٠^{١٣}$ الى $١٠^{١٦}$ خلية . وتخضع الخلايا الطبيعية لنظام صارم يتحكم فى انقسامها ونموها وتمايزها . إلا أنه فى حالات نادرة يحدث أن أحد الخلايا تشذ عن هذا النظام الصارم بحيث تأخذ مسارا مختلفا عن بقية الخلايا ، فتستمر فى الانقسام بدون توقف مكونة مستعمرة خلوية أحادية المنشأ monoclonal أى تنشأ من خلية واحدة ، يحدث هذا الشذوذ الخلوى نتيجة لتعرض احدى الخلايا الجسمية somatic cells أو اللاجرثومية لعوامل بيئية ، مثل الاشعاع أو بعض الكيماويات المسرطنة أو نتيجة الاصابة ببعض الفيروسات مما يؤدى الى حدوث طفرات فى جينات معينة فى جينوم الخلية تُفقدها السيطرة على معدل النمو والانقسام فتظل فى الانقسام ولاتدخل فى مرحلة التمايز النهائية حيث يجب أن يقف الانقسام ؛ وبذلك يقال لها أنها خلايا مستديمة « خالدة » immortal ، ويطلق عليها neoplastic أى منشئة لنسيج جديد . كما تتغير خواصها المورفولوجية فتصبح أميل الى الشكل الكروى ويزداد معدل نموها وتفقد القدرة على توقف النمو والانقسام بخاصية الكبح بالتلامس contact inhibition . وبذلك تتراكم الخلايا فوق بعضها فى كتلة نسيجية مسببة ورما حميدا Benign فى البداية والذى عادة يمكن استئصاله جراحيا بدون عواقب ، طالما أنه مازال محصورا فى مكانه . ولكن يحدث أحيانا أن تنتقل بعض الخلايا السرطانية من هذه الكتلة الى أماكن أو أنسجة أخرى فيما يعرف بالغزو أو الانبثاث metastasis . ويتم ذلك عندما تجد احدى هذه الخلايا طريقها

الى مجرى الدم أو الأوعية الليمفاوية . فى هذه الحالة تنشأ في الأنسجة أو الأعضاء الذى انتقلت اليها هذه الخلايا بدورها أورام سرطانية وبذلك يكون الورم قد تحول الى مرحلة الورم الخبيث malignant tumer وكلما انتشرت الخلايا السرطانية وغزت أماكن جديدة كلما كان من الصعب استئصالها كما فى الشكل (١٢-١) .



الشكل(١٢-١)،

يؤدى الورم الخبيث الى الانبثاث مما يجعل من الصعب استئصال السرطان . يبين الشكل المواقع الشائعة للإنبثاث فى نخاع العظام نتيجة لسرطان البروستاتا .

أنواع السرطان:

تصنف أنواع السرطان حسب نوع النسيج والخلية التى نشأ منها . فالسرطان الذى ينشأ من خلايا الأنسجة الطلائية epithilial وهى التى تغطى سطح الجسم أو تبطن تجاويفه (مثل الجلد والأمعاء الخ ...) تسمى بالأورام السرطانية Carcinoma (الغدية) ، أما النوع الذى ينشأ من خلايا الأنسجة الضامة Connective tissues (مثل العظام والعضلات

obeikandl.com

والأوعية الدموية ... الخ) فيطلق عليه ساركوما Sarcoma (اللحمى) .

وتشمل المجموعة الثالثة سرطان الدم Leukemia والسرطان الليمفاوى Lymphoma وهى تنشأ من الخلايا الأساسية preginators (stem) لخلايا الدم المختلفة أو للنظم المناعية (الأجسام المضادة) .

وجد أن carcinoma تمثل أكثر من ٩٠ ٪ من مجموع الأورام السرطانية التى تصيب الانسان فى حين تمثل الأنواع الأخرى مجتمعة أقل من ٨ ٪ من حالات السرطان .

وقد يكون ذلك راجعا الى حقيقة أن أكثر الخلايا الطبيعية تعرضا للانقسام وبمعدل مرتفع هى الخلايا الطلائية لتتجدد لكى تعوض ما يفقد منها ؛ كما أنها أكثر الأنسجة تعرضا للعوامل الفيزيائية والكيماوية الضارة والتى تشجع على حدوث السرطان . كما أن الخلايا الطلائية تستمر فى الانقسام حتى فى الأفراد البالغين ، فى حين أن بعض الخلايا الأخرى مثل الخلايا العصبية لايمكن عادة أن تتحول الى خلايا سرطانية فى الفرد الناضج بالرغم من امكان حدوث ذلك فى مرحلة الطفولة .

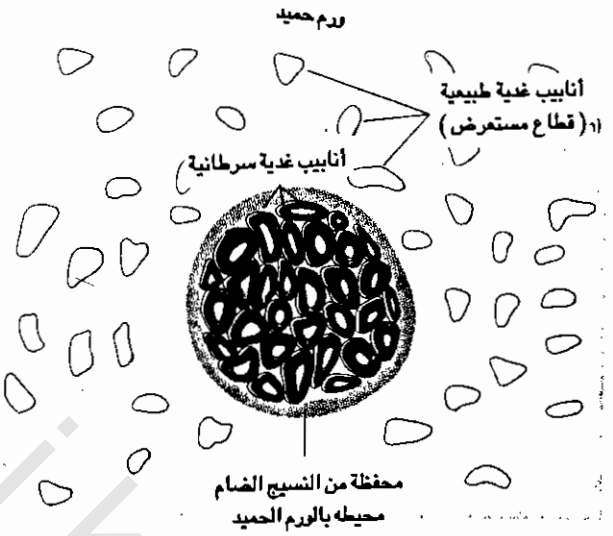
من بين أورام Carcinoma نجد أن أكثر الأنواع حدوثاً هو سرطان الرئة وسرطان الثدى وسرطان القولون حيث تمثل مجتمعة حوالى ٥٠ ٪ من حالات الوفاة بالسرطان فى الدول الغربية . فى حين نجد أن سرطان الكبد يكون أكثر انتشارا فى آسيا وأفريقيا . ويبين الجدول (١٢ – ١) نسبة حدوث الأنواع المختلفة من السرطان ومعدل الوفيات الناشئة عنه فى الولايات المتحدة الأمريكية (احصائية عام ١٩٨٦) .

يبين الشكل (١٢-٢) الفرق بين الورم الحميد benign والورم الخبيث malignant فى سرطان الثدى فى قطاع مستعرض للقنيات الغدية gland tubules .

جدول (١٢-١) : معدل حدوث السرطان ومعدل الوفيات الناتجة عنه فى الولايات المتحدة الأمريكية (عام ١٩٨٦) .

نوع السرطان	الحالات الجديدة فى السنة		عدد الوفيات فى السنة	
	العدد	٪	العدد	٪
مجموع السرطانات*	٩٣٠,٠٠٠		٤٧٢,٠٠٠	
سرطان الأنسجة الطلائية Carcinoma	٧٨٩,٠٠٠	(٨٥)	٣٨١,٤٠٠	(٨١)
تجويف الفم والبلعوم	٢٩,٥٠٠	(٣)	٩,٤٠٠	(٢)
الجهاز الهضمى (المجموع)	٢١٧,٨٠٠	(٢٣)	١١٩,٧٠٠	(٢٥)
القولون والمستقيم	١٣٠,٠٠٠	(١٤)	٦٠,٠٠٠	(١٣)
البنكرياس	٢٥,٥٠٠	(٣)	٢٤,٠٠٠	(٥)
المعدة	٢٤,٧٠٠	(٣)	١٤,٣٠٠	(١٣)
الكبد وجهاز الصفراء	١٣,٦٠٠	(١)	١٠,٦٠٠	(٢)
الجهاز التنفسى (المجموع)	١٦٤,٥٠٠	(١٨)	١٣٥,٤٠٠	(٢٩)
الرئة	١٤٩,٠٠٠	(١٦)	١٣٠,١٠٠	(٢٨)
الثدى	١٢٣,٩٠٠	(١٣)	٤٠,٢٠٠	(٩)
الجلد (المجموع)	(>٤٠٠,٠٠٠)		٧,٥٠٠	(٢)
ميلونوما خبيثة	٢٣,٠٠٠	(٢)	٥,٦٠٠	(١)
الجهاز التناسلى (المجموع)	١٦٩,٨٠٠	(١٨)	٤٩,٤٠٠	(١٠)
غدة البروستاتا	٩٠,٠٠٠	(١٠)	٢٦,١٠٠	(٦)
المبيض	١٩,٠٠٠	(٢)	١١,٦٠٠	(٢)
عنق الرحم	١٤,٠٠٠	(٢)	٦,٨٠٠	(١)
الرحم	٣٦,٠٠٠	(٤)	٢,٩٠٠	(١)
الجهاز البولى (المجموع)	٦٠,٥٠٠	(٧)	١٩,٨٠٠	(٤)
المثانة	٤٠,٥٠٠	(٤)	١٠,٦٠٠	(٢)
سرطان الدم والجهاز المناعى : سرطان الدم الليمفاوى	٧٠,١٠٠	(٨)	٤١,١٠٠	(٩)
سرطان الجهاز العصبى المركزى : والعين - سرطان الشبكية ... الخ	١٥,٦٠٠	(٢)	١٠,٦٠٠	(٢)
سرطان الأنسجة الضامة : العضلات والأوعية الدموية(ساركوما)	٧,١٠٠	(١)	٤,٢٠٠	(١)
جميع السرطانات الأخرى .	٤٨,٢٠٠	(٥)	٣٤,٨٠٠	(٧)

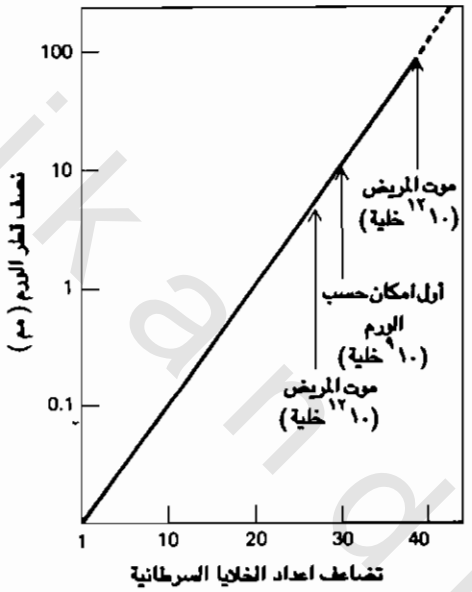
* يعد سرطان الرئة والمعدة والثدى والقولون وعنق الرحم أكثر خمس أورام سرطانية شائعة على المستوى العالمى بصفة عامة . ويبلغ العدد الكلى للحالات الجديدة من السرطان في السنة حوالى٦ مليون . يلاحظ أن حوالى نصف المرضى بالسرطان يموتون بسببه .



الشكل (١٢-٢):

ورم حميد (أدينوما) وورم خبيث فى الثدى . يوجد عدة أشكال يمكن أن تظهر بها هذه الأورام .

كما سبق القول فإن منشأ معظم أنواع السرطان يبدأ من خلية جسدية واحدة تسمى خلية سرطانية ابتدائية primary tumer cell . مما يعنى أن السرطان بصفة عامة ينشأ من الانقسام المتتالى غير المنظم لخلية واحدة حدث بها تغير وراثى (طفرة) فى مواقع وراثية معينة يجعلها تنمو وتنقسم بمعدل أسرع بكثير من الخلايا المحيطة بها وبصورة لانهائية بدون توقف . يبين الشكل (١٢-٣) مراحل نمو وانقسام الخلية السرطانية وتضاعفها العددى .



الشكل (١٢-٣):

مراحل نمو ورم بشرى نموذجى . حيث قد تمر عدة سنوات قبل ظهور الورم .

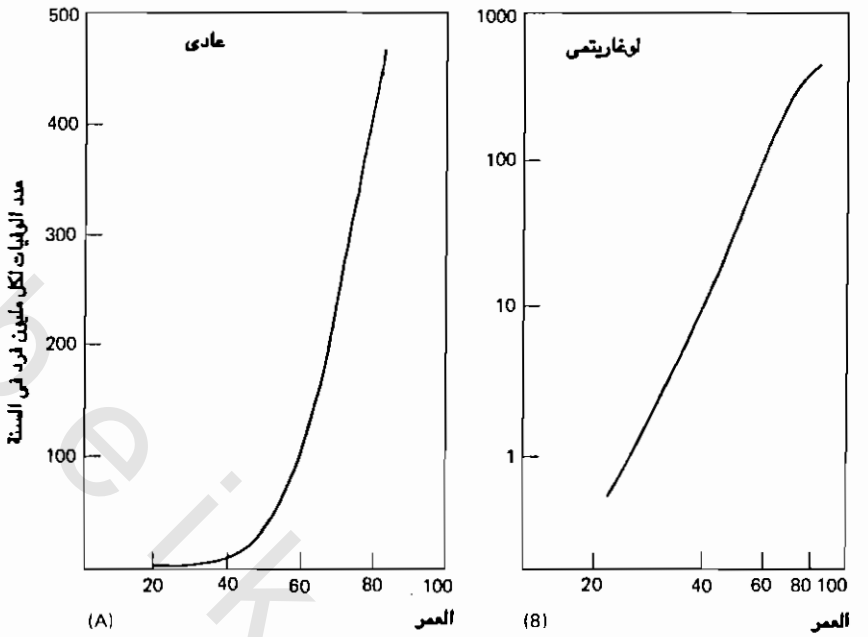
مما يثبت فرضية أن الورم السرطانى ينشأ عادة من تضاعف عددى لخلية واحدة monoclonal ، ما تبين فى معظم المرضى بسرطان الدم المزمن (اللوكيميا) CML من أن جميع خلايا الدم البيضاء السرطانية يمكن تمييزها عن الخلايا العادية بوجود كروموسوم به تغير كروموسومى مميز ويسمى كروموسوم فيلادلفيا (Ph´) وهو الكروموسوم 22 فى

الجينوم البشرى [t (9 : 22)] كما سيأتى بعد . ومن الواضح أنه لايمكن أن يكون التغير الكروموسومى المسئول عن هذه الحالة المرضية قد نشأ فى عدة خلايا فى وقت واحد وفى نفس الفرد ، ولكن من المنطقى أن تكون جميع الخلايا السرطانية قد نشأت من خلية واحدة طافرة . وقد أمكن التحقق من ذلك بالفعل على المستوى الجزيئى بتحليل د ن أ حيث تبين أن الموقع الذى حدث فيه التغير ثابت فى جميع الخلايا السرطانية المأخوذة من نفس المريض ، فى حين تختلف قليلا بين الأفراد المرضى .

فى اثبات آخر لوحدة خلية الورم السرطانى ما وجد عند متابعة إنزيم glucose-6 phosphate dehydrogenase الواقع على كروموسوم X . وحيث أن الأنثى تحتوى على زوج من كروموسومى X ، ويتم ايقاف نشاط احدهما عشوائيا بحيث يختلف الكروموسوم X المثبط من خلية الى أخرى ، ويقال أن خلايا الأنثى الجسمية تكون موازيكية Mosaic بالنسبة لكروموسوم X حيث تكون بعض الخلايا بها كروموسوم X الآتى من الأب هو النشط فى حين تكون كروموسوم X الآتى من الأم هو النشط فى البعض الآخر وهكذا ، وعلى ذلك لو كانت الخلايا السرطانية ناشئة من خلايا مختلفة فإنه من المتوقع أن الخلايا المأخوذة من نفس الورم ستعطى طرزا مختلفة من مشابهات هذا الإنزيم . ولكن تبين أن جميع الخلايا السرطانية للمريض الواحد بهذا المرض تعطى نفس الطراز من مشابهات هذا الانزيم مما يدل على أنها جميعا قد نشأت من خلية واحدة .

عدد الطفرات اللازمة لحدوث السرطان :

تبين أن السرطان فى الانسان يحتاج ظهوره الى حدوث عدة طفرات فى نفس الخلية حتى تتحول الى خلية سرطانية . إذ على الرغم من أن هناك عدد قليل من السرطانات تظهر فى مراحل الطفولة إلا أن معظم أنواع الأورام السرطانية تزداد بدرجة كبيرة مع تقدم العمر . فعلى سبيل المثال وجد أن معدل الوفيات من سرطان الأمعاء الغليظة قد زاد الى أكثر من الف ضعف فى فترة العمر بين ٣٠ ، ٨٠ سنة (الشكل ١٢-٤) ويعد ذلك مثالا نموذجيا لبعض الأورام .



الشكل (١٢-٤) :

عدد الوفيات نتيجة سرطان الأمعاء الغليظة فى الولايات المتحدة الأمريكية فى عام واحد ، مبينة كدالة للعمر عند الوفاة . يبين الشكل (أ) البيانات على المقياس العادى والشكل (ب) على مقياس لوغاريتمى . يزداد معدل السرطان بشدة مع العمر مما يؤكد أن الخلية لابد أن يتراكم بها عدة أحداث وتغيرات على مدى السنين حتى تتحول الى خلية سرطانية ويظهر السرطان فى النهاية .

يعزى ذلك الى أن الخلية لابد أن يتراكم فيها عدد من الطفرات الوراثية فى مواقع محددة . وحيث أن الطفرات يمكن أن تحدث فى أى وقت ، فإنه من المتوقع أن يتزايد أعداد الطفرات فى الخلية مع تقدم العمر . تبين أن معظم أنواع سرطان الدم تنتج من حدوث طفرتين الى أربعة طفرات فى مواقع معينة فى نفس الخلية ، فى حين يحتاج ظهور الأورام السرطانية carcinoma الى حدوث طفرتين الى سبعة طفرات فى نفس الخلية .

البيئة والسرطان:

وجد أن نسبة الاصابة بالسرطان بأنواعه المختلفة تختلف حسب الظروف البيئية حيث

أنها تختلف من مكان الى مكان كما تختلف حسب الأقطار والظروف الاجتماعية والمستويات المعيشية والعادات السائدة ، واختلاف الأوقات وأنواع الأنشطة التى يزاولها الأفراد والمهن التى يقومون بها . لدرجة أنه اذا هاجر الفرد الى منطقة أو قطر جديد فإنه فى خلال جيلين على الأكثر سيكتسب الطرز السائدة لمعدلات الاصابة بالسرطان ونوعياته فى بلد المهجر ، حتى لو أقتصر التزاوج على بنى وطنه الأصليون . ويعنى ذلك أن العوامل البيئية تلعب دورا رئيسيا فى تحديد احتمال الاصابة بالسرطان وبنوعياته ويبين الجدول (١٢-٢) التباين الجغرافى فى معدل الاصابة ببعض الأورام السرطانية الشائعة .

تشمل هذه العوامل البيئية التعرض للملوثات البيئية المختلفة ، ومن أهمها التدخين الذى يسبب حوالى ٩٠ ٪ من سرطان الرئة ، وكذلك الاصابة بفيرس التهاب الكبد المزمن الوبائى B الذى يسبب حوالى ٨٠ ٪ من سرطان الكبد ، والهواء الملوث بذرات الاسبستوس من المصانع الذى يؤدى استنشاقه الى الاصابة بنسبة عالية من سرطان الرئة . كما أن التعرض للاشعاع مثل الأشعة السينية تؤدى الى حدوث كسور وتغيرات كروموسومية مختلفة ، مما ينتج عنه أورام سرطانية وخاصة اللوكيميا ، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية من أشعة الشمس قد يسبب سرطان الجلد . كذلك التعرض للكيماويات المسرطنة chemical mutagens مثل NMU ، DMBA وغيرها كما فى الجدول (١٢-٣) والتى تؤدى الى احداث طفرات القاعدة الواحدة أو Point mutations ؛ وحتى بعض ملوثات الأغذية مثل الأفلاتوكسين كما فى الشكل (١٢-٥) . ويمكن التحقق مما اذا كانت مادة ما مطفرة (وبالتالى مسرطنة) بإجراء اختبار إيمز Ames test كما فى الشكل (١٢-٦) .

كما سبق القول لابد من حدوث طفرتين على الأقل فى نفس الخلية تشملان موقعين لجينين من الجينات المسئولة عن نمو وانقسام الخلايا والتى تعرف فى حالتها الطبيعية غير المسرطنة باسم الجينات المسرطنة الأولية Proto-oncogenes حتى يمكن أن تتحول الخلية الى خلية سرطانية .

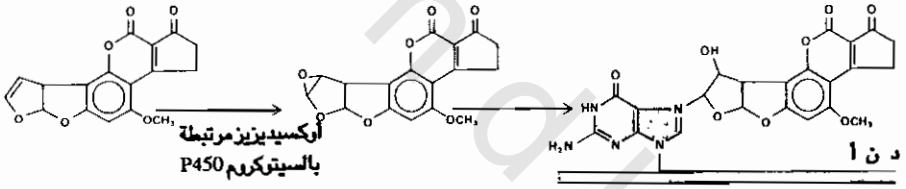
الجدول ١٢-٢ : التباين بين الأقطار فى معدلات الاصابة ببعض الأورام السرطانية الشائعة .

العضو المصاب	المناطق ذات المعدل المرتفع للاصابة	معدل الاصابة التراكمى (٪) فى المناطق المرتفعة الاصابة *	المناطق ذات المعدل المنخفض للاصابة	نسبة معدل (٪) الاصابة بين مناطق المعدل المرتفع إلى المعدل المنخفض
الجلد	استراليا (كوينزلاند)	٢٠	الهند (بومباى)	>٢٠٠
المرئ	إيران	٢٠	نيجيريا	٣٠٠
الرئة	انجلترا	١١	نيجيريا	٣٥
المعدة	اليابان	١١	أوغندا	٢٥
عنق الرحم	كولمبيا	١٠	اسرائيل (اليهود)	١٥
البروستاتا	الولايات المتحدة الأمريكية (السود)	٩	اليابان	٤٠
الكبد	موزمبيق	٨	انجلترا	١٠٠
الثدى	كندا	٧	اسرائيل (غير اليهود)	٧
القولون	الولايات المتحدة (كونيكتيكت)	٣	نيجيريا	١٠
الرحم	الولايات المتحدة (كاليفورنيا)	٣	اليابان	٣٠
تجويف الفم	الهند (بومباى)	٢	الدانمارك	٢٥
المستقيم	الدانمارك	٢	نيجيريا	٢٠
المثانة	الولايات المتحدة (كونيكتيكت)	٢	اليابان	٦
المبيض	الدانمارك	٢	اليابان	٦
البنكرياس	نيوزيلاند (موارى)	٢	الهند (بومباى)	٨

* يحسب معدل الاصابة التراكمى كنسبة من المجتمع الذى سيحدث به السرطان عند عمر ٧٥ عاما .

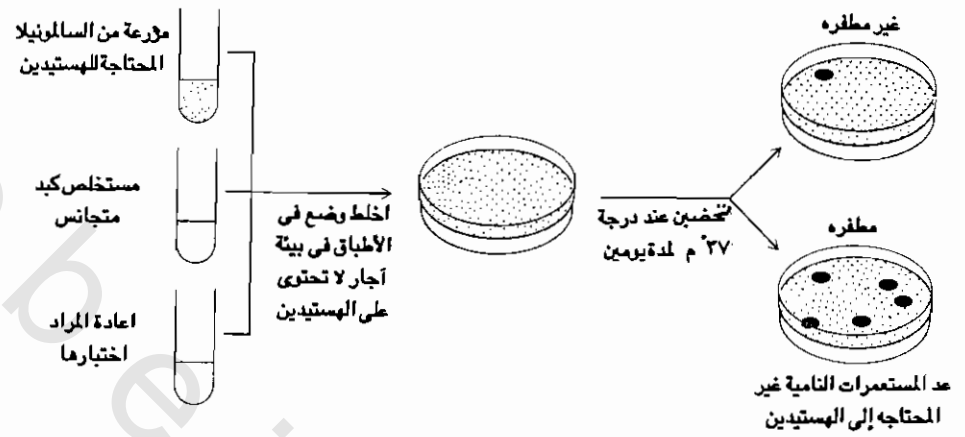
الجدول ١٢-٣: بعض الجينات المسرطنة المسببة لبعض الأورام المستحثه بالكيماويات فى القوارض .

الورم أو خط الخلايا	الجين
سرطان الثدى مستحث بمادة NMU (فى الفأر)	c - H - ras - 1
سرطان الثدى مستحث بمادة DMBA (الفأر)	c - H - ras - 1
ورم حميد وخبيث مستحث فى الجلد بمادة DMBA / TPA (الفأر)	c - H - ras - 1
الخلايا الأولية المحولة بمادة MC-, BP-, MNNG (خنزير غينيا)	c - H - ras - 1
فيبروساركوما مستحث بمادة MC (الفأر)	c - K - ras - 2
فيبروساركوما مستحث بمادة MC (الفأر)	c - K - ras - 2
فيبروساركوما مستحث بمادة BP	c - K - ras - 2
نيوروبلاستوما مستحث بمادة ENU (الفأر)	neu
سرطان العظام البشرى مستحثه بمادة MNNG	met



الشكل (١٢-٥)،

لابد من تنشيط بعض الكيماويات المسرطنة عن طريق التحويل الأيضى حتى يمكنها احداث طفرات عند تفاعلها مع د ن أ والمركب المبين هنا هو أفلاتوكسين B_1 . وهو مادة سامة من أحد الفطريات تنمو على الحبوب والفول السودانى عند تخزينها تحت ظروف رطوبة عالية . ويعتقد أنها تساهم فى احداث سرطان الكبد فى المناطق الاستوائية .



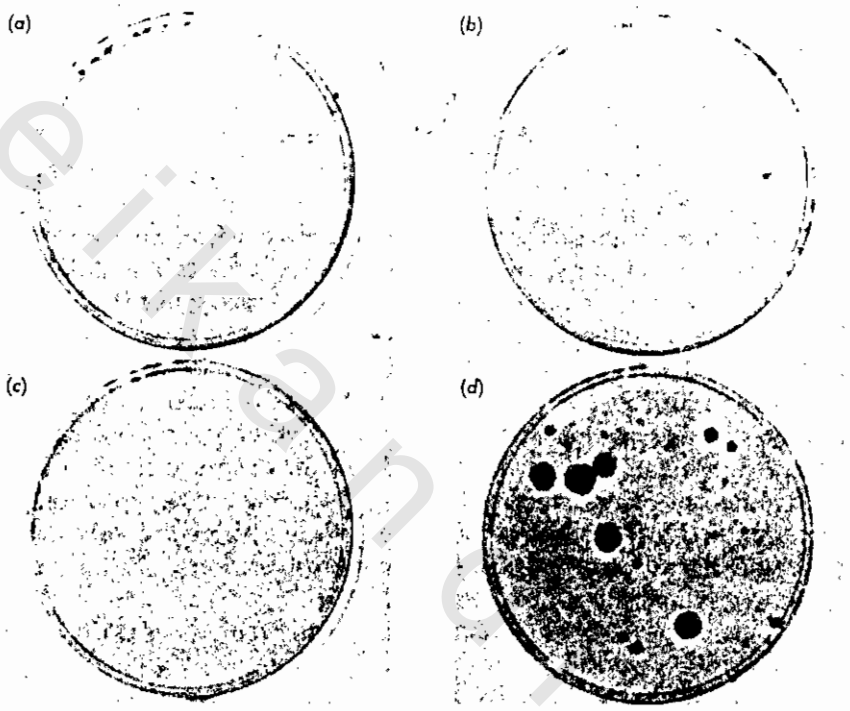
الشكل (١٢-٦):

اختبار إيمز للكشف عن القدرة الطفرية للمواد . يستخدم الاختبار سلالة من السالمونيلا تحتاج الى الهستيدين فى البيئة لكى تنمو ، نظرا لنقص فى الجين المسئول عن بناء الهستيدين بها . يستطيع المطفر أن يحدث تغيير فى هذا الجين بحيث يستعيد نشاطه بحيث لاتصبح البكتريا فى حاجة الى مصدر خارجى للهستيدين . معظم المواد المطفرة بهذا الاختبار تكون فى الغالب مسرطنة فى نفس الوقت.

معروف أن معدل الطفور الطبيعى يتراوح بين $١٠^{-٧}$ الى $١٠^{-١١}$ فى الخلايا المختلفة . فلو كان هذا المعدل هو المسموح به للاصابة بالسرطان ، لكان من المتوقع ارتفاع نسبة الاصابة بالسرطان الى أضعاف ماهى عليه الآن . لذلك جهزت الثدييات بنظم لضمان أن الخلايا لن تنحرف عن مسار النمو والانقسام والتمايز المحدد لها ، وأن نسبة الخلايا الطافرة (السرطانية) لن تطغى على الخلايا السليمة . لتأكيد ذلك فإنه يتعين على نفس الخلية آن يحدث بها طفرتين مستقلتين على الأقل وفى مواقع محددة على الجينوم بحيث تصيب كل منهما موقعا . وراثياً مسئولا عن تنظيم نمو وانقسام هذه الخلية .

ولاثبات ذلك وجد فى تجربة معملية على مستعمرة من خلايا الكلية من الفئران الصغيرة لتحويلها الى خلايا سرطانية ، أنه عند ادخال الجين المسرطن oncogene الفعال (H-ras-1)

فقط الى المستعمرة الخلوية لم يتم تحويلها الى خلايا سرطانية ؛ ولكن عند ادخال (Transfection) جين مسرطن ثان وهو Ela (مستخلص من فيروس Adenovirus) بالاضافة الى وجود الجين المسرطن الأول فى نفس خلايا المستعمرة حدث تحول سريع الى الخلايا السرطانية كما فى شكل (١٢-٧) .



شكل (١٢-٧) :

إثبات أنه لابد من تنشيط أو تحويل أكثر من جين مسرطن أولى الى جين مسرطن فعال حتى نحصل على خلايا محولة (سرطانية) فى المعمل :

(أ) لايوجد جينات مسرطنة (تجربة مقارنة سلبية) .

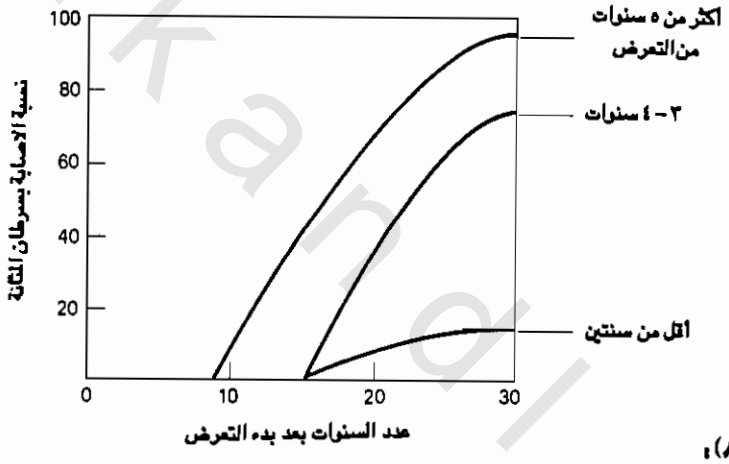
(ب) فى وجود جين Ela للأدينوفيرس M (لايحدث تحول للخلايا) .

(جـ) فى وجود جين H-ras-1 المنشط فقط (لايحدث تحول) .

(د) فى وجود جين El-A وجين H-ras-1 معا (يحدث تحول) .

تدرج ظهور الورم السرطانى :

وجد أنه لابد أن تمر فترة زمنية طويلة بين تحول أحد الخلايا الى خلية سرطانية أولية داخل جسم الانسان وبين ظهور الورم كاملاً . أى أن هناك فترة كمون ظاهرى للمرض تتراوح بين ١٠ - ٢٠ عاما ، بين التعرض للمادة المسرطنة وبين ظهور الأعراض الكاملة للورم السرطانى . فمثلا قد لاتظهر الاصابة الكاملة بسرطان الرئة بين المدخنين الا بعد ٢٠ عاما من التدخين ؛ كما أن اللوكيميا لم تظهر فى سكان ناكازاكى وهيروشيما إلا بعد ٥ - ٨ سنوات من القاء القنبلة الذرية . كما تبين أن العمال المعرضين للكيماويات الصناعية المسرطنة لم تظهر عليهم الاصابة بالسرطان (سرطان المثانة فى هذه الحالة) إلا بعد ١٠ - ٢٠ سنة من التعرض لهذه الكيماويات كما فى الشكل (١٢-٨) .



الشكل (١٢- ٨):

فترة الكمون قبل بدء ظهور سرطان المثانة فى مجموعة من ٧٨ عامل تعرضوا للمسرطن ٢- نافثيلامين مقسمين حسب طول فترة التعرض .

كما سبقت الاشارة تكون هذه الفترة الطويلة من (التحضين) ضرورية لكى تكتسب الخلية السرطانية الابتدائية سلسلة من الطفرات التخصصية . والمثال الواضح على ذلك سرطان الدم المزمن CML . حيث يبدأ هذا السرطان بظهور حالة غير عادية أو شاذة تتمثل فى زيادة كبيرة من انتاج خلايا الدم البيضاء عن المعدلات الطبيعية ، ويستمر ذلك لعدة

سنوات قبل أن يتحول المرض الى مرحلة أكثر خطورة وحدة وينتهى عادة بالوفاة خلال شهور قليلة . تبين أنه فى المرحلة المزمنة Chronic لهذا المرض تكون خلايا اللوكيميا محتوية فقط على التغير الشائع فى هذا المرض وهو كروموسوم فيلادلفيا $^{-}22$ (Ph') . ولكن فى المرحلة الحادة تحدث تغيرات متعددة فى صورة الدم blood picture وشذوذات متعددة فى مكونات الدم الى جانب التغيرات الكروموسومية السابقة . أى أنه فى المرحلة النهائية للوكيميا تتفوق الخلايا السرطانية الثانوية وتسود على جميع أنواع الخلايا الطبيعية الأخرى فى الدم .

طفرات القاعدة الواحدة Point mutation :

تبين أن معظم الطفرات المستحدثة بالمسرطنات الكيماوية تكون من نوع طفرات القاعدة الواحدة ؛ بحيث تؤدى إلى تحويل الجين المسرطن الأولى proto-oncogene الى جين مسرطن فعال oncogene . ويسمى هذا النوع من الطفرات ، طفرات القاعدة الواحدة (النقطة) point mutation ، وتشمل طفرات الاستبدال والحذف أو الاضافة . فقد وجد مثلاً أنه فى حالة الجين المسرطن sarcoma المسمى H-ras يتحول هذا الجين الى جين مسرطن فعال نتيجة لطفرة من نوع طفرات الاستبدال ، بحيث تستبدل القاعدة G الى T فى الكودون رقم ١٢ لهذا الجين مما يؤدى الى احلال حامض الفالين valine محل الجلايسين glycine فى سلسلة البروتين الناتج مؤديا الى تغير فى تعبير جين H-ras ليصبح جينا مسرطنا نشطا active oncogene .

توجد أمثلة توضح ذلك كما فى الجدول (١٢-٤) وقد أمكن استحداث هذه الطفرات معمليا In-vitro بالمطفر الكيماوى NMU بطفرة استبدال من G الى A حيث حدث نفس التأثير .

الجدول ١٢ ـ ٤ : مقارنة بين الأحماض الأمينية فى البروتينات الطبيعية والبروتينات المحولة نتيجة لنشاط جين ras المسرطن :

نوع جين ras	موقع الحامض الأمينى فى سلسلة البروتين			
	١٢	١٣	٥٩	٦١
جينات مشتقة من H-ras-1 :				
جين C-H-ras-1 البشرى : (الطبيعى)	جليسين	جليسين	الانين	جلوتامين
سرطان المثانة البشرى EJ :	فالين			
سرطان الثدى البشرى HS242 :				ليوسين
فيرس هارفى V-H-ras	أرجينين		ثريونين	
جينات مشتقة من K-ras-2				
جين K-ras-2 البشرى (الطبيعى)	جليسين	جليسين	الانين	جلوتامين
سرطان الرئة البشرى (كالو)	لايسين			
سرطان القولون البشرى SW480	فالين			
كريستين فيرس V-K-ras	سيرين		ثريونين	
جينات مشتقة من N-ras :				
جين N-ras البشرى (طبيعى)	جليسين	جليسين	الانين	جلوتامين
سرطان الجهاز العصبى Neuroplastoma البشرى SK-N-SH				لايسين
سرطان الدم HL60 pomyelocytic leukemia				لايسين
سرطان فيبرو ساركوما HT-1080				
سرطان AML33 البشرى		اسباراجين		

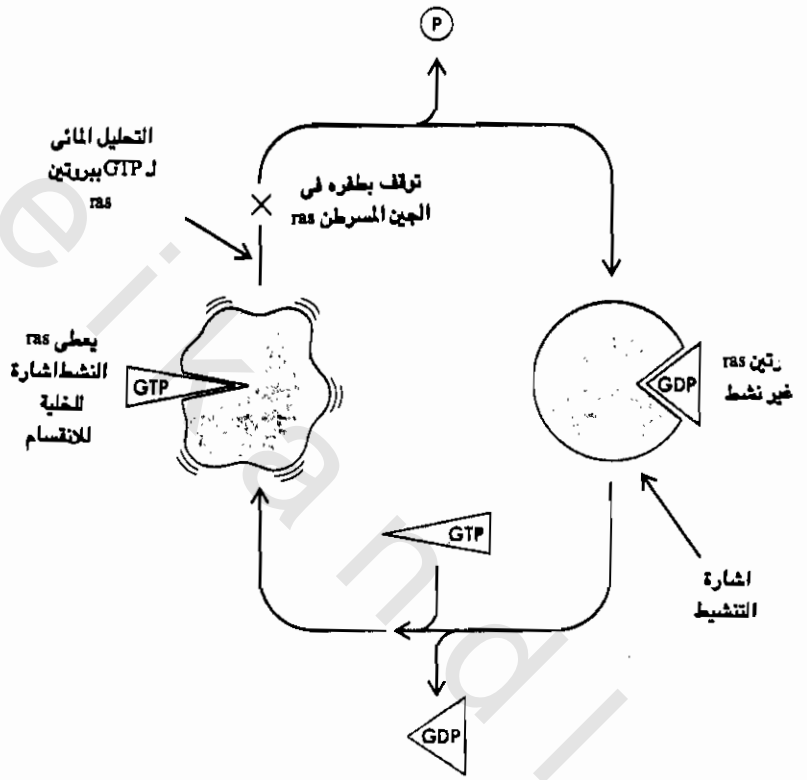
الجينات المسرطنة الأولية Proto-Oncogenes والمسرطنة النشطة (الطافرة) Oncogenes :

من المدهش أن الجين H-ras وغيره من الجينات المسرطنة الأولية proto-oncogene فى

صورتها العادية ليست جينات مسرطنة ، بل تمثل المنتجات الطبيعية لهذه الجينات مواد أساسية لتنظيم نمو وانقسام الخلايا الطبيعية . فعلى سبيل المثال وجد أن جين Proto-oncogene H-ras في الجينوم البشرى فى الخلايا الطبيعية مسئول عن انتاج G-protein ، يحتوى على نشاط تحليل مائى GTPase ؛ وهو مرتبط بالغشاء البلازمى للخلية فى صورة غير نشطة ويتم تنشيطه بالتفاعل مع مستقبلات هرمونية معينة . وهذا البروتين المنشط يرتبط بـ GTP ؛ ويتم بالتالى تنشيط أو تثبيط انزيم Adenylate cyclase ؛ الذى يؤثر بدوره على مستويات cAMP فى الخلية والمعروف عنه تأثيره على أنشطة متعددة فى الخلية لدرجة أنه يعرف بالمراسل الثانى Second messenger. وعلى ذلك فإن نشاط GTPase فى بروتين G يساعد على التحليل المائى لـ GTP الى GDP ، محولا بذلك البروتين الى الحالة غير النشطة وهكذا . ولكن فى حالة طفور جين H-ras الى جين مسرطن نشط Oncogene تجد أن البروتين الناتج G يفقد نشاط التحليل المائى GTPase مما يؤدى الى استمرار نشاط البروتين G وبذلك يستمر فى ارسال اشارات مستمرة بدون توقف تؤثر على نمو وانقسام الخلية بحيث لاتتوقف عن الانقسام كما فى الشكل (١٢-٩) .

والجدول (١٢-٥) يبين بعض من الـ ٦٠ جين مسرطن الأولى Proto-oncogene المعروفة حتى الآن ووظائفها الطبيعية فى الخلايا العادية ، وكذلك أنواع الأورام السرطانية الناتجة عن تغير نشاطها وتحولها الى جينات مسرطنة Oncogenes .

كما بين الشكل (١٢-١٠) رسم تخطيطى للعلاقات بين نواتج بعض الجينات المسرطنة الأولية Proto-oncogenes المشاركة فى شبكة تنظيم انقسام الخلايا ، والتى يتم من خلالها استقبال اشارات خارجية لتنشيط انقسام ونمو الخلايا (تمثل كل مجموعة من الجينات المسرطنة بجين واحد فى هذا الشكل) .

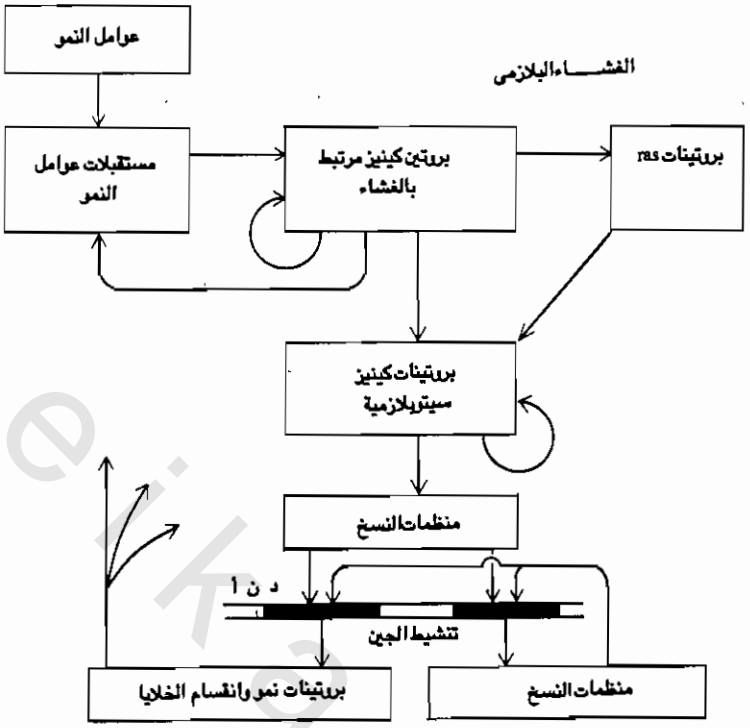


الشكل (١٢-٩)،

شكل تخطيطى للصورة غير النشطة لبروتين ras الذى يرتبط بجزئ GDP ، فى حين أن الصورة النشطة ترتبط بجزئ GTP . اذا أدت طفرة إلى إيقافنشاط GTPase الموجودة فى الجزئ فإن الجزئ يستمر فى الحالة النشطة .

الجدول ١٢-٥ : بعض الجينات المسرطنة ووظائفها الطبيعية (غير المسرطنة) وأنواع الأورام الناتجة عن تحولها الى جينات مسرطنة نشطة .

الجين المسرطن	وظيفة الجين الأصليه	مصدر الفيروس	نوع الورم المستبدا بالفيروس
abl	protein kinase (tyrosine)	mouse	pre-B-cell leukemia
		cat	sarcoma
akt	?	mouse	T-cell lymphoma
crk	activator of tyrosine-specific protein kinase(s)	chicken	sarcoma
erb-A	thyroid hormone receptor	chicken	(supplements action of v-*erb*-B)
erb-B	protein kinase (tyrosine): epidermal growth factor (EGF) receptor	chicken	erythroleukemia; fibrosarcoma
ets	nuclear protein	chicken	(supplements action of v-*myb*)
fes/fps	protein kinase (tyrosine)	cat/chicken	sarcoma
fgr	protein kinase (tyrosine)	cat	sarcoma
fms	protein kinase (tyrosine): macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) receptor	cat	sarcoma
fos	nuclear transcription factor	mouse	osteosarcoma
jun	nuclear protein: AP-1 transcription factor	chicken	fibrosarcoma
kit	protein kinase (tyrosine)	cat	sarcoma
mil/raf	protein kinase (serine/threonine)	chicken/mouse	sarcoma
mos	protein kinase (serine/threonine)	mouse	sarcoma
myb	nuclear protein	chicken	myeloblastosis
myc	nuclear protein	chicken	sarcoma; myelocytoma; carcinoma
H-*ras*	G protein	rat	sarcoma; erythroleukemia
K-*ras*	G protein	rat	sarcoma; erythroleukemia
rel	nuclear protein	turkey	reticuloendotheliosis
ros	protein kinase (tyrosine)	chicken	sarcoma
sea	protein kinase (tyrosine)	chicken	sarcoma; leukemia
sis	platelet-derived growth factor, B chain	monkey	sarcoma
ski	nuclear protein	chicken	carcinoma
src	protein kinase (tyrosine)	chicken	sarcoma
yes	protein kinase (tyrosine)	chicken	sarcoma



الشكل (١٢-١٠) :

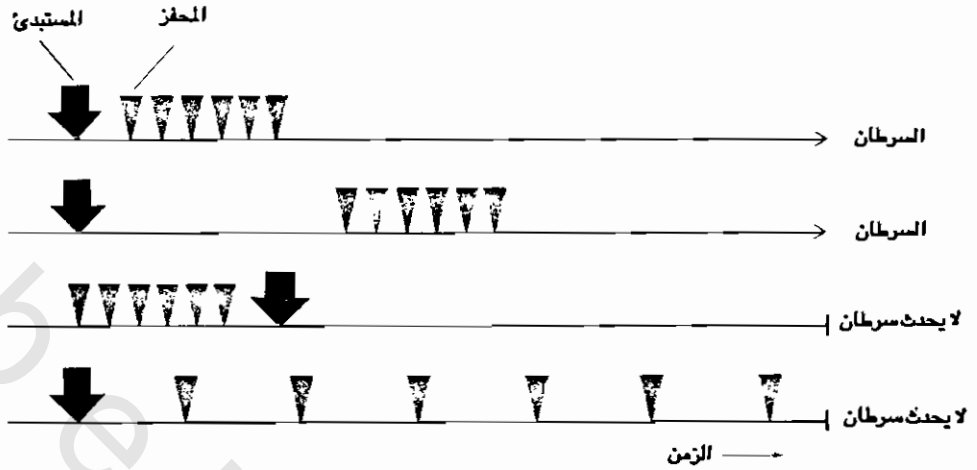
شكل تخطيطى يبين العلاقات بين المجاميع المختلفة للجينات المسرطنة الإبتدائية ودورها فى شبكة التحكم الخلوى والتى يتم من خلالها قيام اشارات خارجية بتحفيز نمو وانقسام الخلايا . تمثل كل مجموعة بجين مسرطن أولى واحد للسهولة . يدل السهم من A الى B على أنه في الخلية الطبيعية يؤدى تنشيط A الى التأثير على نشاط B (بطريقة مباشرة أو غير مباشرة) مع وجود عدة مسارات متوازية ومترابطة ؛ مما يساعد الخلية على التغلب على تأثير الطفرة فى أحد المسارات باللجوء الى المسار البديل ؛ مما يفسر أنه لا يكفى حدوث طفرة واحدة فى أحد الجينات المسرطنة الأولية لظهور السرطان . كما توجد نظم تثبيط بالتغذية الرجعية فى هذه الشبكة مما يضيف الى تعقيداتها .

عوامل أخرى لاستحداث السرطان(فرضية المستبدئ والمحفز للورم) :

يمكن متابعة تحول منطقة مصابة أو مجروحة فى الجلد من مرحلة الالتهاب العادى الى تكوين بقعة سرطانية . ففى فئران التجارب حدث عند استحداث الاصابة بها بسرطان الجلد عن طريق دهان الجلد بمطفر كيماوى مسرطن مثل Benzo(a) pyrene (وهو أحد مكونات

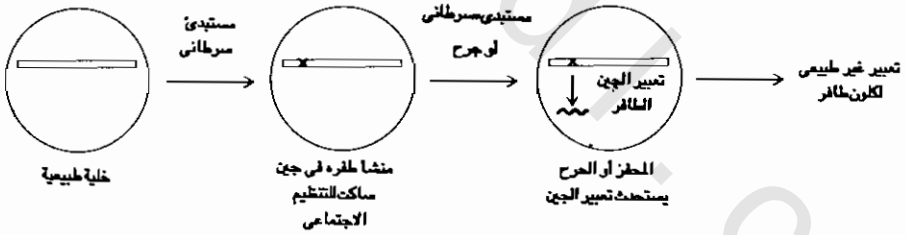
قار الفحم أو السجائر) أو المركب المسرطن القريب منه (DMBA) Dimethylbenz(a) anthracene ، تبين أن المعاملة مرة واحدة بهذه المادة لم تؤدى الى تكوين ورم أو أى نموات غير طبيعية مستقرة إلا أنها تؤدى الى اتلاف وراثى كامن (بطئ) والذى يمكن اكتشافه اذا تعرضت نفس الخلايا لمعاملات أخرى بنفس المركب أو لعوامل أخرى مسرطنة . يقال للمسرطن الأول الذى يضع البذور السرطانية فى الخلية بهذه الطريقة بأنه يعمل كمستبدئ للسرطان tumer initiator . فمثلا مجرد تعرض الجلد المجروح مرة لهذا المستبدئ ، يمكن أن تتحول بعض خلايا فى حواف الجرح الى خلايا سرطانية . ومن جهة أخرى ، يؤدى التعرض المستمر على مدى شهور عديدة لمواد أخرى يطلق عليها محفزات السرطان tumer promotors ، والتى ليست فى حد ذاتها مطفرات ، إلى احداث السرطان للخلايا السابق استبدائها فقط . من أكثر المواد التى درست وتعمل كمحفزات للسرطان مادة phorbol ester مثل Tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) . تحدث هذه المواد السرطان بتكرار عال فقط اذا أضيفت بعد المعاملة أولا بمستبدئ للسرطان كما فى الشكل (١٢-١١) .

من الواضح أن التلف أو التغير الوراثى غير الظاهر والناتج من تأثير المستبدئ يكون غير عكسى . وعلى ذلك فإنه يمكن ظهور هذه التغيرات بالمعاملة بالمحفزات حتى بعد مضى فترة زمنية طويلة على حدوث التغير الأول (الاستبداء) . ويبدو أن التأثير المباشر للمحفز هنا هو تشجيع انقسام الخلايا (أو أنه يتسبب فى أن الخلايا التى كان عليها أن تتوقف عن الانقسام وتتمايز نهائيا تستأنف الانقسام المستمر) . يؤدى ذلك الى نمو عدة أورام حميدة صغيرة أولية تسمى أورام حليمية (عنقودية) Papilloma ؛ وكلما زادت جرعة المستبدئ كلما زاد عدد هذه النموات الحميدة ويبدو أن كل عنقود يتكون من مستعمرة ناشئة من خلية وحيدة monoclo-nal منحدره من خلية طافرة بفعل المستبدئ . يبدو أن الجرح واضافة المحفز يعملان معا على استحداث تعبير لبعض الجينات المسماة جينات التنظيم الاجتماعى social control genes التى تؤثر بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على انقسام ونمو الخلايا . وقد تظل هذه الجينات (SCG) فى حالة ساكنة عندما تكون الخلايا الطلائية فى دور الراحة . وبذلك نجد أن أى طفرات قد تنشأ بفعل المستبدئ لايمكن معرفتها فى تلك المرحلة . يتم استحداث تعبير الجين بواسطة المحفز الذى يؤدى الى اظهار التعبير الطافر ، وبذلك يحدث التأثير على نمو وانقسام الخلايا كما فى الشكل (١٢-١٢) .



الشكل (١٢-١١):

بعض الميكانيكيات المحتملة لنتائج التعرض لمستبدئ سرطانى (مسرطن) ومحفز سرطانى (غير مسرطن) . يحدث السرطان فقط اذا كان التعرض للمحفز السرطانى يتم بعد التعرض للمستبدئ وبشرط أن يكون درجة التعرض للمحفز أعلى من حد أدنى معين . يمكن أن يحدث السرطان أيضا نتيجة لتكرار التعرض للمستبدئ فقط .



الشكل (١٢-١٢):

أحد الفروض التى تفسر تأثير المحفز على تكوين الأورام . يمكن أيضا أن يحدث التعبير التأسيسى للجين الطافر ، ولكنه لايعطى التأثير الى أن يقوم المحفز بتنشيط جينات أخرى مطلوبة لنمو وانقسام الخلايا .

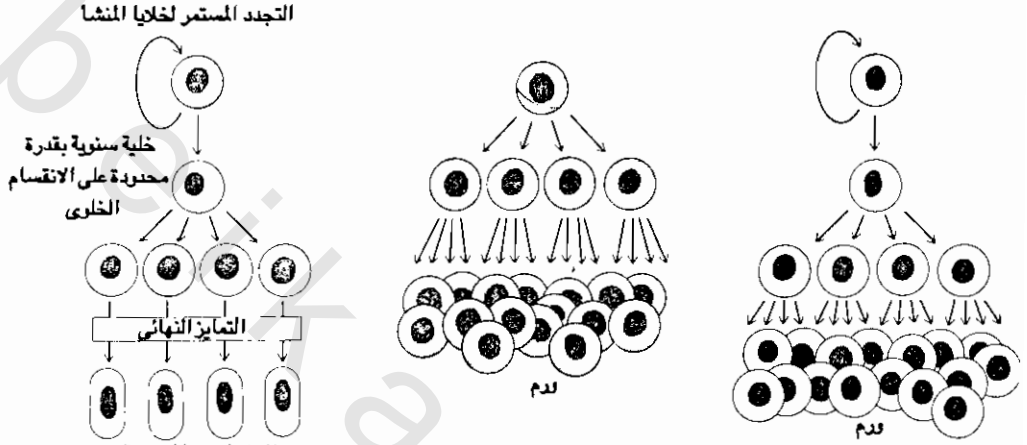
دور اختلال عملية التمايز الخلوى فى استحداث السرطان :

تبين حتى الآن أن الخلية السرطانية تنحرف (أو تعصى الأوامر) عن التنظيم الطبيعى لعملية انقسام الخلية . وتعد هذه هى السمة الرئيسية فى هذه الخلايا . ولكن تبين أنه يوجد بعض الأنسجة التى تنتظم بطريقة معينة ، بحيث أنه حتى فى حالة حدوث زيادة غير متحكم فيها فى تكرار الانقسام الخلوى فإن ذلك لن يؤدى فى حد ذاته الى انتاج ورم سرطانى متنامى . والمثال على ذلك فى حالة خلايا الطبقة الطلائية لعنق الرحم المتعددة الطبقات . يحدث النمو والانقسام فى الطبقة القاعدية لهذا النسيج منتجا خلايا تتجه الى أعلى فى اتجاه السطح ، وتتمايز الى خلايا مفلطحة غنية بالكيراتين ولاتنقسم ، ثم تزال من على السطح . ولكن يحدث أحيانا أن تتكون مجموعة من الخلايا غير الطبيعية تسمى dysplasia ، بحيث لايصبح الانقسام الخلوى قاصرا على الطبقة القاعدية . كما يوجد خلل فى عملية التمايز اذ قد تبقى هذه التجمعات أو تضمحل مع الوقت ؛ ولكن يحدث فى أحيان نادرة أن تنمو هذه التجمعات وتتضخم على مدى عدة سنوات لتعطى تجمعات أكبر حجما للأورام المحددة المكان تسمى Carcinoma *in situ* . وفى هذه الحالة الأكثر خطورة (وان لم تصل بعد الى مرحلة الورم الخبيث) نجد أن الطراز المعتاد لانقسام الخلايا وتمايزها قد حدث به خلل شديد .

ومن الطبيعى ، كما هو معروف أن يجدد عنق الرحم خلاياه الطلائية باستمرار بإزالة الخلايا النهائية التمايز من سطحه الخارجى ، وانتاج خلايا جديدة لتحل محلها من خلايا الأساس أو المنشأ stem cells من المنطقة القاعدية للنسيج الطلائى .

فى العادة ينتج عند انقسام كل خلية منشأ أولية خلية منشأ ثانوية وخلية أخرى يكون مصيرها التمايز ويتوقف فيها الانقسام . اذا حدث لخلية المنشأ الأولية انقسام بسرعة غير عادية ، فإن خلايا التمايز النهائية ستنتج وتزال بسرعة مقاربة ، بحيث يظل التوازن بين انتاج الخلايا وتكسيرها أو استهلاكها محفوظا . ولكن فى حالة تحول أو شذوذ خلية منشأ ، بحيث يؤدى شذوذها أو تحولها الى الانتاج المستمر بأعداد متزايدة من الخلايا الجديدة فإن المبدأ الأساسى سينقلب . اذ أنه اما أن تظل أكثر من ٥٠ ٪ من الخلايا الجديدة كخلايا منشأ

ثانوية أو يحدث خلل فى عملية التمايز ، بحيث بدلا من أن تتجه الخلايا الى التمايز تظل محتفظة بقدرتها على الانقسام بدون توقف ولاتدخل فى عملية الازالة فى نهاية خط الانتاج كما فى الشكل (١٢-١٣) .



(أ) مسار طبيعى

(ب) تفشل خلية المنشأ فى انتاج خلية بنوية غير منشأ مما يؤدى إلى استمرار انقسامها وتكوين ورم

(جـ) تفشل الخلايا البنوية فى التمايز طبيعيا وبالتالى تستمر فى الأنقسام لتكوين ورم

الشكل (١٢-١٣):

دور خلايا المنشأ فى انتاج خلايا جديدة متمايزة ؛ ونوعين من التغيرات التى يمكن أن تؤدى الى الحصول على الانقسام المستمر للخلايا المميز للسرطان .

يبدو أن اكتساب هذه الخواص هو الذى يؤدى الى التدرج فى تحول الخلايا من مجموعات متفرقة من الخلايا الطبيعية dysplasia الى ورم سرطانى فى المكان ثم ورم خبيث :

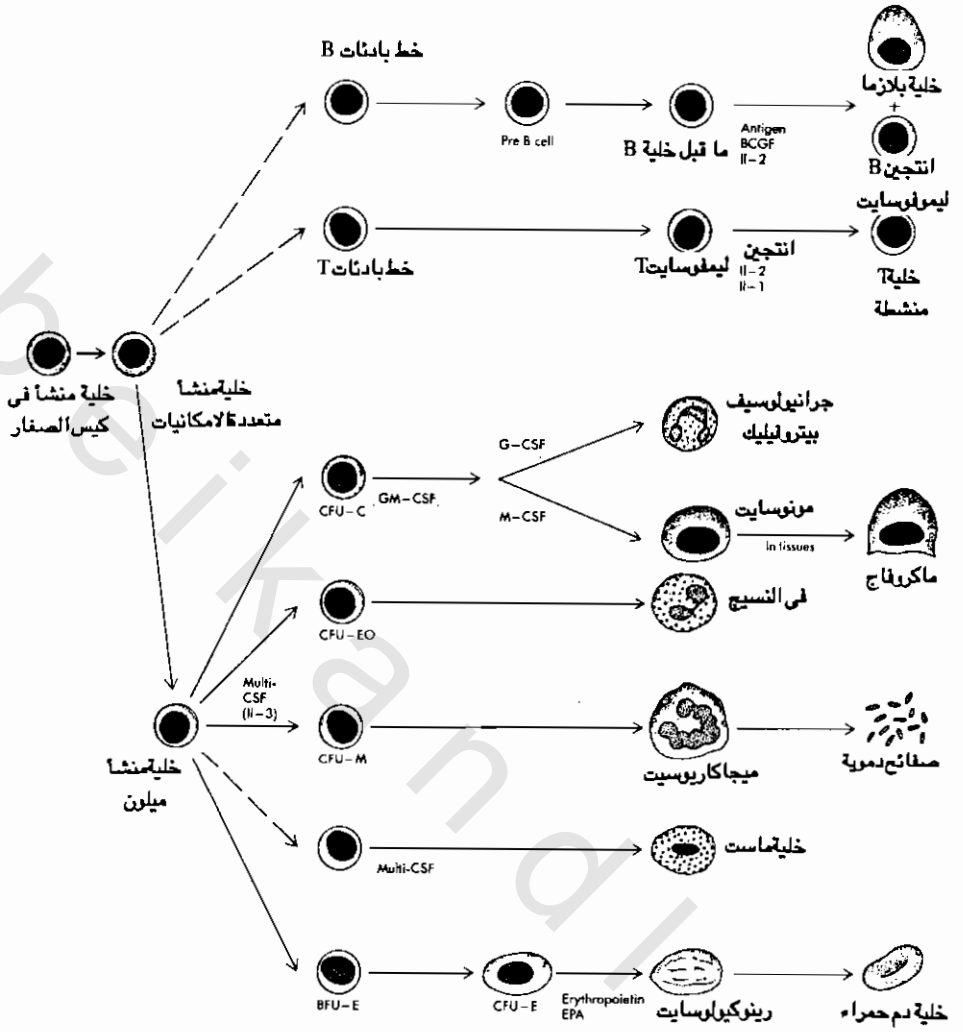
Dysplasia → Carcinoma *in Situ* → Tumer

يبدو أن هذا هو الطراز السائد للأورام التى تحدث فى كل الأنسجة التى تعتمد على

وجود خلايا المنشأ أو الأساس stem cell مثل الجلد والخلايا الطلائية المبطنة للأمعاء والجهاز الدورى (الدم) (مثل سرطان الدم) ، حيث نجد أن بعض الخلايا الدموية الأساسية (المنشأ الثانوى) تستمر فى الانقسام اللانهائى بدلا من دخولها فى عملية تمايز نهائى بعد عدد محدود من دورات الانقسام كما فى الشكل (١٢-١٤) .

اختلال ميكانيكيات اصلاح أخطاء التناسخ فى د ن أ تؤدى الى السرطان:

بالاضافة الى إمكان تكوين طفرات مستحدثة بالكيماويات المسرطنة أو الملوثات البيئية والتى قد تؤدى الى حدوث السرطان ، فإن العيوب أو الخلل الذى ينشأ فى ميكانيكيات إصلاح أخطاء د ن أ Proofreading أو فى ماكينة التناسخ DNA Replication لجزيئات د ن أ أو فى عملية تكوين اتحادات جديدة Recombination تؤدى أيضا الى زيادة معدل ظهور السرطان . فمثلا يوجد مرض وراثى نادر يسمى مرض جفاف الجلد المنون Xyroderma pigmintosa ناتج عن نقص فى النظام الانزيمى الخاص باصلاح التلف فى جزئ د ن أ الناتج عن التعرض للأشعة فوق البنفسجية . وكنتيجة لذلك فإن الجلد اذا تعرض لأشعة الشمس ، قد يصاب بسرطان الجلد . كما يوجد مرض آخر على درجة أكثر من الاستعداد الوراثى predisposition للاصابة بالسرطان وهو تناذر بلوم Bloom's syndrome حيث يوجد خلل فى انزيم اللحام DNA ligase I . حيث نجد أنه فى مثل هذه الأمراض يكون التغير وراثيا فى الخلايا الجرثومية نفسها (أى مورث من الآباء الى الأبناء) وبذلك تكون هذه العيوب موجودة بالفعل فى خلايا الجسم وتؤدى الى إحداث السرطان .



الشكل ١٢-١٤ :

شكل تخطيطي لعمليات تكوين مكونات الدم . يعتقد أن كل مرحلة يتم تنظيمها عن طريق عوامل نمو معينة كما هو مبين . ومازالت هذه المراحل فى دور المراجعة والتحديث .

فى العادة تكون الخلايا السرطانية بصفة عامة مختلفة فى الحجم والشكل وتميل الى الشكل الكروى بدلا من التفلطح ، وتفقد القدرة علي الكبح بالتلامس contact inhibition

كما أن النواة تأخذ اشكالا وأحجاما غير طبيعية ، وتكون الهيئة الكروموسومية بها غير عادية فى التركيب والعدد كما فى الشكل (١٢-١٥) . وبعد ذلك أحد الخواص الهامة التى تساعد فى تشخيص الأورام السرطانية .

وجد أنه عندما تنمو الخلايا السرطانية فى مزرعة خلايا يظهر بها أعداد كروموسومية غير ثابتة ، بحيث قد يحدث تكرار أو تضاعف لعدد الجينات أو قد تفقد بعض الكروموسومات أو تتكرر أو يحدث تغيرات كروموسومية متعددة أهمها الانتقالات بين الكروموسومات Recip-rocal translocation بمعدل أعلى بكثير عما فى الخلايا الطبيعية .

الشكل (١٢-١٥):

الشكل غير الطبيعى الشاذ لنواة خلية سرطانية (خلية دم سرطانية) . يكون حجم النواة كبيرا بالنسبة للسيتوبلازم ويكون الغلاف النووى غير طبيعى ومنبعج الى الداخل وتكون النوية أيضا كبيرة بصورة غير طبيعية ومعقدة التركيب .

قد تكون هذه التغيرات الكروموسومية الكثيرة قد نشأت نتيجة للسرعة غير العادية فى دورات انقسام الخلية التى تحدث فى خلايا متمايزة لم تكن مهيأة للعودة الى الانقسام ، ولكنها أجبرت على استئناف النمو والانقسام . أو قد تكون راجعة الى نقص موروث فى ميكانيكيات تنظيم تناسخ د ن أ أو فى نظم اصلاح أخطاء تناسخ د ن أ أو الاتحادات الجديدة

مما يشجع أو يؤدى الى حدوث طفرات أخرى فى نفس الخلية ، وبذلك تتراكم الأخطاء الوراثية فى الخلية فى مواقع تخصصية (فى الجينات المسرطنة) مؤدية الى تحولها الى خلية سرطانية.

الوراثة الجزيئية للسرطان:

تبين أن نمو وانقسام الخلايا يمكن تنظيمه والتحكم فيه اما بطريقة مباشرة من خلال الميكانيكية التى تقرر ما اذا كانت الخلية ستعبر نقطة المنع أو نقطه التحديد Restriction Point (R) قرب نهاية (G) والبدء Start فى دورة الخلية ؛ أو بطريقة غير مباشرة من خلال تنظيم عملية الوصول الى مرحلة التمايز النهائى . وفى أى الحالات فإن الجينات المنظمة regulatory genes الطبيعية يمكن أن تصنف الى تلك التى تساعد منتجاتها على تنشيط نمو وانقسام الخلية أو تلك التى تساعد نواتجها على تثبيط أو إيقاف ذلك النشاط . وعلى ذلك فإنه يوجد مسارين أو طريقين طفريان للوصول الى الإنقسام غير المنظم للخلايا الذى يميز الأورام السرطانية :

الأول : أن نجعل الجين المحفز أو المشجع stimulatory gene أكثر نشاطا hyperactive . وهذا النوع من الطفرات يكون عادة نو تأثير سائد dominant بحيث يكفى أن يطفر أحد اليلى الجين فى الخلية ليظهر تأثيره . يطلق على الجين الطافر اسم الجين المسرطن الفعال oncogene فى حين يسمى الجين الطبيعى قبل الطفور اسم الجين المسرطن المبدئى أو الأولى proto-oncogene .

الثانى : فهو أن نجعل الجين المثبط inhibitory gene غير نشط . وهذا النوع من الطفرات يكون نو تأثير متنحى بمعنى أنه لابد أن يحدث ايقاف لنشاط كلا الاليلين فى هذا الموقع الوراثى لتحرير الخلية من التثبيط . ويطلق على هذا الجين إسم الجين الكابت للسرطان tumer suppressor gene .

علاقة الفيرس بالسرطان فى الانسان :

بالاضافة الى الطفرات العادية ، يوجد نوع آخر من التغير الوراثى الذى يمكن أن يؤدى الى السرطان . اذ يمكن أن يحدث تخريب أو تدمير لنظام التحكم فى انقسام الخلية عن طريق غزو الخلية بمجموعة خاصة من الفيروسات التى تصيب الجسم ويمكنها ادخال جزء من

د ن أ من جينومها الى الكروموسومات البشرية ويطلق على هذا النوع من الفيروسات اسم Tumer viruses. والجدول (١٢-٥) يبين بعض الفيروسات المرتبطة ببعض الأورام السرطانية فى الانسان .

الجدول ١٢- ٥ : بعض الفيروسات المرتبطة بالسرطان البشرى .

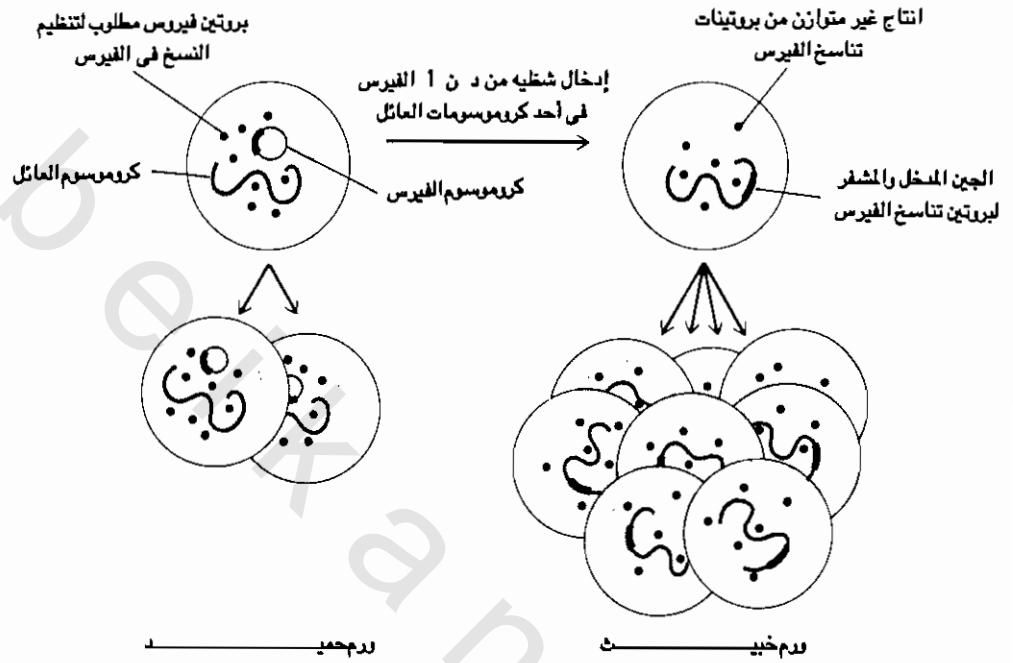
الفيرس	الورم المرتبط	المناطق ذات معدل الاصابة المرتفع	بعض العوامل الأخرى المساهمة فى خطر الاصابة
فيروسات د ن أ مجموعة Papovavirus Papillomavirus (عدة سلالات نوعية)	سرطان عنق الرحم	جميع أنحاء العالم	التدخين
مجموعة Hepadnavirus فيرس Hepatitis - B	سرطان الكبد	جنوب شرق آسيا - أفريقيا الاستوائية	أفلاتوكسين من تلوث الغذاء بالفطريات - ادمان الكحولات - التدخين
مجموعة Herpes virus			الملاريا
فيرس Epstein-Barr	سرطان بيركت الليمفاوى	غرب أفريقيا - غينيا الجديدة - جنوب الصين - جرينلاند	توافق جينات مضادات الحساسية - سمك مملح فى الطفولة
فيروسات ر ن أ مجموعة Retrovirus سرطان الدم نوع T-cell فيرس نوع 1 (HTLV-1)	سرطان الأنف والبلعوم سرطان الدم للبالغين من نوع T-cell ليمفوما	اليابان -	
فيرس العوز المناعى البشرى فيرس HIV-1, AIDS	سرطان الأوعية الدموية	الهند الغربية - وسط افريقيا	نقص المناعة أو كبت المناعة أو الاصابة بفيروسات أخرى

تختلف ميكانيكية الإصابة والتحول الى خلايا سرطانية حسب نوع الفيرس ، فإذا كان من نوع فيرس DNA فإن جزءا من جينومه قد يتم ادخاله Insertion فى أحد كروموسومات الانسان ، ويصبح هذا الجزء نفسه من جينوم الفيرس جين مسرطن فى الموقع الجديد على

كروموسوم الانسان ؛ وبذلك يعمل على تخريب النظام المتحكم فى انقسام الخلية ويجعلها تستمر فى الانقسام اللانهائى غير المنتظم مسببا أوراما سرطانية كما فى الشكل (١٢-١٦) .

من جهة أخرى اذا كان الفيرس من نوع RNA وأهمها مجموعة Retrovirus ، فإنها عادة تكون فى البداية غير ضارة للخلية المضيفة وتخرج منها باستمرار من خلال الغشاء البلازمى بعملية تخلاء خارجى بدون احداث أى تحول سرطانى . ولكن يحدث أحيانا أن يكتسب الفيرس بالصدفة جينا مسرطنا أو جزء طافر من هذا الجين oncogene من جينوم الخلية المضيفة . وهذا الجين نفسه لايكون نو نفع للفيرس نفسه ولكنه قد يؤثر تأثيرا خطيرا على الخلايا المضيفة الجديدة (الثانوية) . وقد تبين أن Rous Sarcoma Virus قد أخذ جينا مسرطنا من الخلية المضيفة ونقله الى خلايا جديدة عند اصابتها فحولها الى خلايا سرطانية . أو قد يتم ادخال نسخة التناسخ من د ن أ الفيروس فى أحد كروموسومات جينوم الخلية المضيفة فى موقع قريب جدا ، أو حتى داخل جين مسرطن أولى proto-oncogene محولا اياه إلى جين مسرطن نشط oncogene ، ويطلق على مثل هذا التغيير اسم الطفرة الادخالية Insertional mutagenesis .

وتمثل الاصابة بسرطان الكبد العلاقة بين العدوى بالفيرس وحدوث السرطان البشرى . فقد وجد أن الاصابة بفيرس التهاب الكبد المزمن CHBV ، يؤدى فى بعض الحالات الى الاصابة بسرطان الكبد . وحيث أن هذا النوع من الفيرس هو من نوع د ن أ ، فإنه عادة يستمر فى التناسخ فى خلايا الكبد ، وفى حوالى ٩٥ ٪ من حالات الاصابة بهذا الفيرس يتم إنتاج الاجسام المضادة المناعية التى توقف تناسخ وانتاج الفيرس ويصبح الفرد منيعا ولاتعود إليه الاصابة . إلا أنه فى حوالى ٥ ٪ من الحالات ، تستمر الاصابة بالتهاب الكبد مدى الحياة مما يؤدى الى تلف مضطرد فى الكبد .



الشكل (١٢-١٦):

رسم تخطيطى يبين كيف يمكن أن تؤدى العدوى بفيرس Papillomavirus الى الاصابة بسرطان عنق الرحم . يحتوى هذا الفيرس على كروموسوم حلقى مزدوج الحلزون بطول حوالى ٨٠٠٠ زوج نيوكلتيدى . فى حالة الأورام الحميدة تظل هذه الكروموسومات فى صورة مستقرة فى الخلايا الطلائية القاعدية على شكل بلازميدات بحيث يتوافق معدل انقسامها مع كروموسومات العائل . يحدث نادرا أن يتم ادخال شظية من هذا البلازميد فى احد كروموسومات العائل بميكانيكية طفرات الادخال Insertional mutagenesis مما يؤدى الى تغيير فى بيئة جينات الفيرس واحداث خلل فى نظام تعبيرها . يترتب على ذلك انتاج كميات كبيرة غير منتظمة من بروتينات التناسخ الخاصة بالفيرس مما يدفع بخلية العائل الى الدخول فى دور البناء S مما يؤدى إلى انتاج أورام سرطانية .

وجد أن الاصابة بالتهاب الكبد المزمن Chronic Hepatitis B وتليف الكبد يؤديان الى حدوث حوالى ٩٥ ٪ من سرطان الكبد ؛ كما تبين أن الاصابة بفيرس التهاب الكبد B مسئولة عن حوالى نصف مليون حالة وفاة سنويا بسرطان الكبد . أمكن الربط بين التهاب الكبد المزمن B وسرطان الكبد بتطابق التوزيع الجغرافى لانتشار كل منهما كما فى الشكل (١٢-١٧) .

كما أثبتت الدراسات أن المرضى بسرطان الكبد تزيد فيهم نسبة الاصابة بالتهاب الكبد B بمعدل من خمس الى سبعين ضعف عن أقرانهم من غير المصابين بسرطان الكبد . كما وجد أن الاصابة بالتهاب الكبد B يزيد احتمال معدل حدوث الاصابة بسرطان الكبد الى ٢٥٠ ضعف عما فى الأفراد غير المصابين بالتهاب الكبد . وعادة تمر فترة زمنية قد تصل الى ثلاثين عاما من الاصابة بالتهاب الكبد B قبل بدء ظهور سرطان الكبد . قد يكون سبب العلاقة بين المرضين أن جينوم الفيرس يتم إدخاله Insertion فى أحد الكروموسومات المحتوية على جين مسرطن أولى مسببا له نشاطا زائدا وتحويله الى جين مسرطن نشط أو قد يرجع الى أن الاصابة المزمنة بالمرض والمصحوبة بالاتلاف المزمن لخلايا الكبد وتجديدها مع الاصابة المزمنة قد تؤدى الى تشجيع استحداث ونمو خلايا سرطانية .

طرق تحول الجين المسرطن الأولى إلى جين مسرطن فعال:

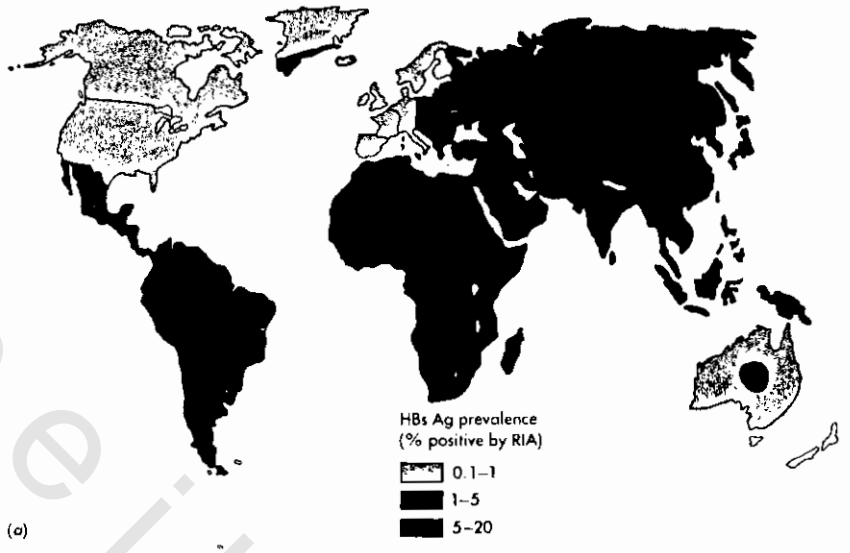
اكتشف حتى الآن حوالى ٦٠ جين مسرطن أولى ، ويمكن تحويل كل منها الى جين مسرطن فعال يساهم فى تكوين خلايا سرطانية مختلفة حسب نوعه . تبين أن معظم هذه الجينات له علاقة وثيقة بنوع أو أكثر من الأورام السرطانية .

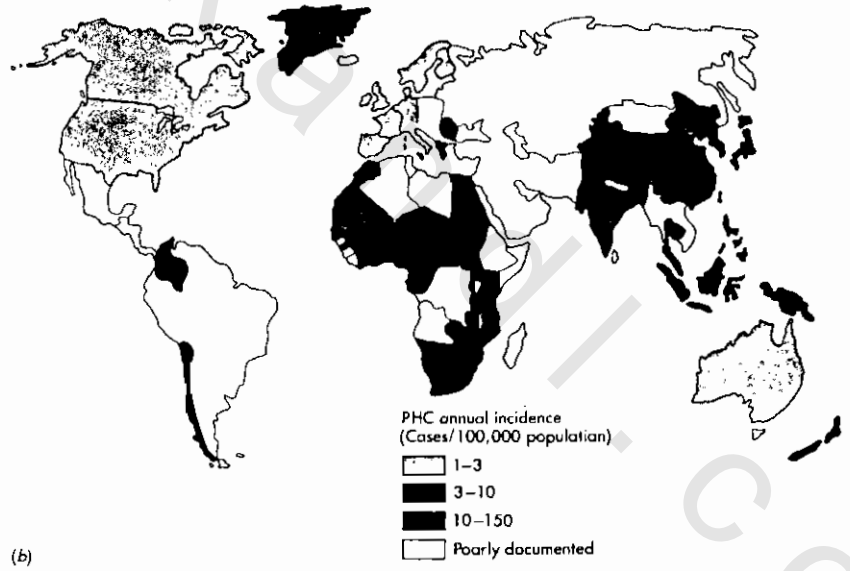
هناك طرق مختلفة للتغيرات الوراثية التى تؤدى الى تحويل الجين المسرطن الأولى الى جين مسرطن فعال ، وتوجد أمثلة كثيرة لهذا كما فى الشكل (١٢-١٨) . حيث يمكن لهذه الجينات أن تنشط فى السرطنة :

(١) من خلال طفرات القاعدة الواحدة single base or point mutation .

(٢) عن طريق ادخال أحد العناصر الوراثية المتنقلة mobile genetic elements مثل الفيروس retrovirus بطرق الاتحادات الوراثية .

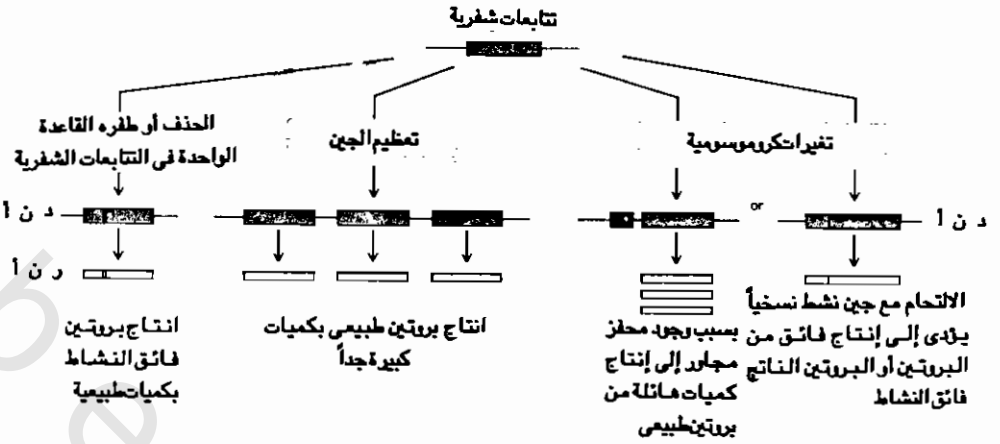
(٣) عن طريق التغيرات الكروموسومية وخاصة الانتقال المتبادل reciprocal translocation .





الشكل (١٢-١٧):

خرائط تبين التطابق بين التوزيع الجغرافى لـ (أ) للأصابة بفيرس التهاب الكبد الوبائى (B) ، (ب) المعدل السنوى لحدوث الاصابة بسرطان الكبد (PHC) .



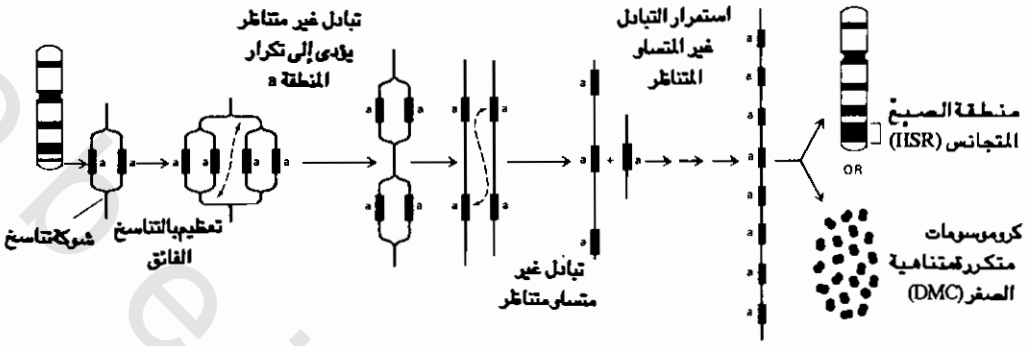
الشكل (١٢-١٨):

ثلاث ميكانيكيات يمكن أن تتحول عن طريقها الجينات المسرطنة الأولية الى جينات مسرطنة نشطة . وهناك ميكانيكية رابعة ليست مبينة هنا وهى التى تتضمن ادخال ريتروفيرس الى كروموسوم بشرى (الطفرات الادخالية) ويكون لها تأثير مماثل لما تحدثه التغيرات الكروموسومية حيث أنها تجعل الجين المسرطن الأولى تحت تأثير محفز الفيرس أو تؤدى إلى التحامه بجين فيروس نشط فى عملية النسخ .

(٤) تعظيم تعبير الجين بعملية التضاعف العددى لنسخ نفس الجين المسرطن gene amplification بحيث توجد نسخ مترادفة من تتابعات نفس الجين مما يؤدى الى التعبير الفائق للجين over expression . ويحدث ذلك نتيجة لأخطاء فى عملية تناسخ الكروموسوم المحتوى على الجين المسرطن كما فى الشكل (١٢-١٩) .

فقد جينات كبت الأورام Tumer suppressor genes واكتساب جينات مسرطنة يؤديان الى السرطان :

فى حين تم تحديد عدد من الجينات المسرطنة بطرق البيولوجيا الجزيئية ، فقد كان من الصعب تحديد الجينات الكابتة للسرطان وهى تلك المسئولة فى الخلايا العادية عن تثبيط النمو والانقسام الزائد للخلايا . هناك بعض الأدلة على أن فقد هذه الجينات يلعب دورا هاما فى السرطان .



الشكل (١٢-١٩):

ميكانيكية مقترحة لعملية تعاظم نسخ الجين مما يؤدى الى انتاج فائق من البروتين . تبدأ العملية بعملية تكرار للجين قد تنتج عن اتحادات وراثية خاطئة (عبور غير متساو) أو نتيجة لتناسخ غير طبيعى لـ د ن أ وبعد أن يحدث تكرار للجين قد يحدث تبادل غير متساو بين الكروماتيدات الشقيقة نتيجة للعبور بين نسخ متماثلة لنفس الجين أثناء تناسخ د ن أ مما يؤدى الى زيادة تعظيم عدد النسخ من نفس الجين الى أن يصبح الكروموسوم يحتوى على مئات النسخ منها . وعندما يحتوى د ن أ على عدد كبير جداً من هذه التكرارات فإن القطعة المحتوية عليها قد تظهر على شكل منطقة صبغ متجانسة (HSR) فى الكروموسوم ، أو قد تنفصل عن المنطقة الأصلية معطية كروموسومات مكررة متناهية فى الصغر (DMC) .

ففى الخلية العادية ثنائية المجموعة الكروموسومية ، لابد من إيقاف نشاط أو حذف اليلى الجين الكابت حتى يفقد الجين نشاطه ، وبعدها يمكن أن يحدث فقدان لتنظيم النمو . الطفرة التى تساهم فى ظهور السرطان عن طريق اقتضاب أو وقف نشاط الجين الأصلى أو الطبيعى فى هذه الحالة ستكون طفرة متنحية ، فى حين أن الطفرة التى يؤدى حدوثها الى تحويل الجين المسرطن الأولى الى جين مسرطن فعال Oncogene ، يمكنها أن تعطى تأثيرها فى الانقسام الخلوى حتى فى وجود النسخة الأخرى (الأليل) الطبيعية من الجين المسرطن الأولى Proto-oncogene ، فهى بذلك طفرة سائدة . وبذلك يمكن التمييز بين هذين النوعين من الطفرات بطرق التحليل الوراثى .

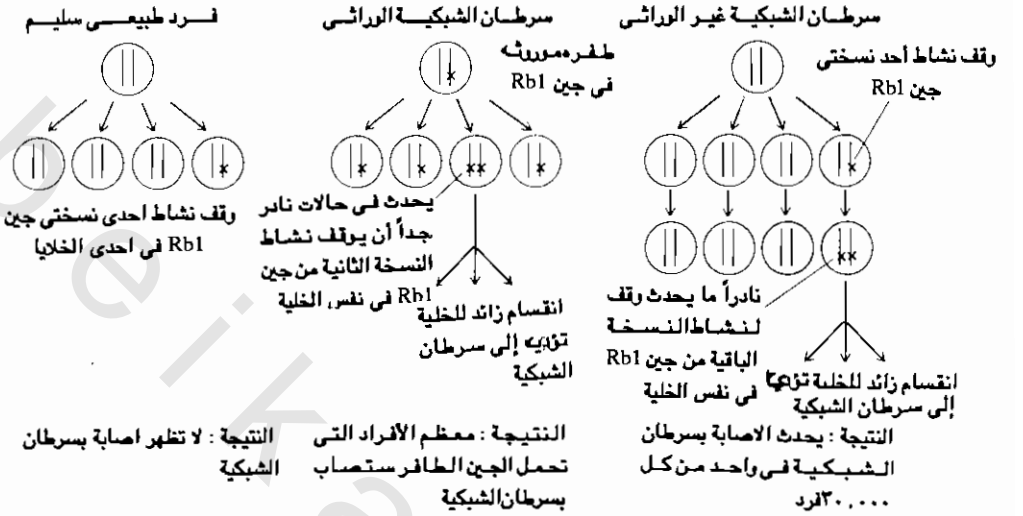
يمكن توضيح ذلك بمتابعة دراسة نوع نادر من سرطان الطفولة يسمى سرطان شبكية العين retinoblastoma ، حيث وجد أنه يوجد نوعين من هذا السرطان احدهما وراثى والآخر غير وراثى . فى النوع الوراثى تنشأ أورام متعددة ومستقلة تصيب كلا من العينين وقد تمتد الى العظام ، فى حين النوع غير الوراثى تكون الاصابة قاصرة عادة على عين واحدة فقط . فى بعض الأفراد المصابة بالنوع الوراثى للورم ، تكون الهيئة الكروموسومية بها غير طبيعية ، حيث يظهر نقص أو حذف لحزمة كروموسومية معينة على الكروموسوم رقم ١٣ . كما يوجد نفس النقص فى الخلايا السرطانية للأطفال المصابة بالسرطان غير الوراثى . يشير ذلك الى امكان تفسير هذا النوع من السرطان على أساس فقدان الجين الكابت للورم tumer-suppressor gene ، وليس نتيجة لاكتساب جين مسرطن . تفترض هذه الحالة بالتحديد أن خلايا المرضى بالنوع الوراثى من هذا الورم عندهم استعداد وراثى لكى تصبح خلايا الشبكية سرطانية ، لأنها جميعا ينقصها نسخة (اليل) واحدة من النسختين الطبيعيتين لنوع معين من الجينات الكابتة للورم ، ويسمى جين Rb1 . وأن طفرة جسمية مفردة تغير النسخة الأخرى الباقية الطبيعية لهذا الجين فى احدى الخلايا من الحوالى مليون خلية المكونة للشبكية ، وتكون هذه الطفرة كفيلة باستحداث السرطان . فى حين أنه فى الأطفال التى تصاب بالنوع غير الوراثى (أى ليس عندهم الاستعداد الوراثى) سيكون معدل الاصابة بسرطان الشبكية نادرا جدا ، لأن ذلك يستدعى أن تحدث طفرتين معا فى نفس الوقت وفى نفس الخلية الشبكية لتدمير كلا من الأليلين (النسختين) لجين Rb1 كما فى الشكل (١٢-٢٠) .

توجد ميكانيكية مشابهة تتضمن فقد جينات كابتة لبعض أنواع أخرى من السرطان فى المراحل المبكرة من الطفولة ، مثل ورم ويلمز للكلية Wilm's tumer of kidney والتى يوجد منها نوع وراثى . وعلى الرغم من أن هذه السرطانات نادرة ، الا أنه توجد أدلة متزايدة تدعو الى إفتراض أن فقد أو وقف نشاط الجينات الكابتة للأورام يلعب دورا أيضا فى عدد كبير من الأورام الشائعة التى تحدث فى الأعمار الكبيرة .

العلاقة بين التغيرات الكروموسومية والسرطان:

توجد علاقات مؤكدة بين بعض التغيرات الكروموسومية والأورام السرطانية فى الانسان وخاصة التغيرات التركيبية structural والتى تشمل النقص أو الحذف الكروموسومى deletion (del) حين تحذف أو تستقطع قطعة كروموسومية أو الانقلاب inversion حيث

يتغير وضع منطقة كروموسومية بحيث يصبح ترتيب الجينات عليها معكوسا بالنسبة لوضعه الأصلى أو قد يحدث انتقال متبادل reciprocal translocation بين قطعتين كروموسوميتين غير متناظرتين .



الشكل (١٢-٢٠) :

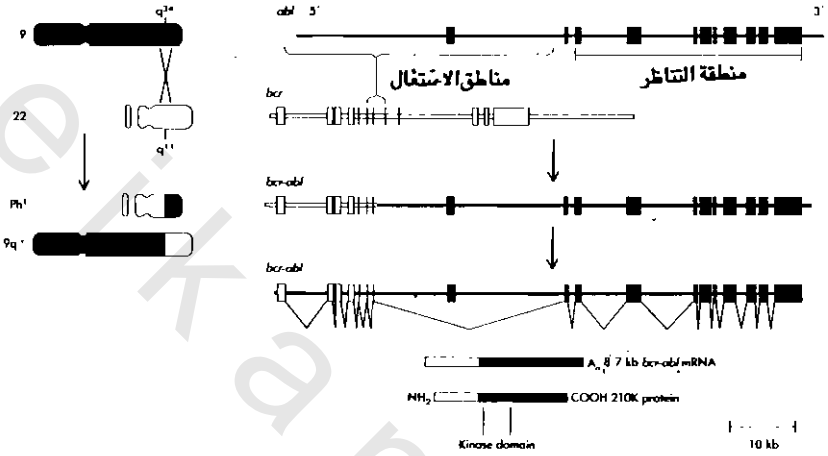
الأساس الوراثى لمرض سرطان شبكية العين . فى النوع الوراثى تكون جميع خلايا الجسم غير محتوية على واحد من النسختين الطبيعيتين لجين كبت الورم ، ويحدث السرطان عندما تفقد النسخة الباقية أو يوقف نشاطها بفعل طفرة جسدية . أما فى النوع غير الوراثى فتكون جميع الخلايا محتوية من البداية على نسختين فعالتين من هذا الجين ويظهر الورم عندما تفقد النسختين معا أو يوقف نشاطهما بفعل طفرتين جسديتين تحدثان فى نفس الخلية .

بالاضافة الى أن بعض أنواع السرطان قد يحدث نتيجة للتعظيم الجينى gene amplification أى التضاعف العددى لتتابعات معينة من د ن أ فى الجينوم . وقد تقع هذه النسخ المتعددة للجين على نفس الكروموسوم فيما يسمى بمناطق الصبغ المتجانس Homogenously Staining Regions (HSRs) أو فى صورة كروموسومات متناهية الصغر تسمى التكرارات الدقيقة Double minutes (DMs) كما سبق الاشارة . ومن أمثلة الجينات المسرطنة الأولية التى يتغير نشاطها بشكل ملحوظ نتيجة لعملية التعظيم الجينى ،

الجينات المسرطنة الأولية : ras, mos, myc . وقد تبين أن ذلك يرجع الى أن المناطق المتكررة سواء فى صورة DMs أو HSRs تشمل هذه الجينات نفسها مما يزيد فى درجة نشاطها وتعبيرها فتصبح فائقة التعبير hyperexpressive . ومما يؤكد ذلك وجود DMs ، HSRs بصفة منتظمة ومستمرة فى الخلايا السرطانية لبعض الأورام وخاصة فى المراحل المتأخرة للورم مثل Neuroplastoma حيث قد يصل عدد النسخ المتكررة من جين N-myc الى أكثر من الف نسخة وكذلك فى حالة سرطان الرئة small cell lung carcinoma الناتج عن تنشيط الجين المسرطن L-myc .

حيث أن بعض التغيرات الكروموسومية النوعية قد تكون المسبب الأولى لأنواع معينة من السرطان ، فقد تكون موجودة فى خلايا الورم منذ نشأته . ولكن بالاضافة الى ذلك نجد أن الورم الذى تظهر به فى البداية أحد أنواع التغيرات الكروموسومية فقط ، قد يكتسب مع تقدم المرض أنواع أخرى من التغيرات الاضافية ، وخاصة فى الحالات المتأخرة من المرض . حيث يرجح أن الارتباط بين حدوث تغيرات كروموسومية معينة وفقدان قدرة الخلية على السيطرة على الانقسام مع حدوث السرطان ، قد يرجع الى حدوث تداخل بين موقع التغير الكروموسومى وأحد الجينات المسرطنة مما يؤدى الى تغيير نشاطه . فمثلا وجد أن عدداً من الانتقالات الكروموسومية المتبادلة قد أدت الى تنشيط الجينات المسرطنة الأولية proto-oncogenes مثل جين C-abl الخاص باللوكيميا المزمنة CML كما فى الشكل (١٢-٢١) . حيث يحدث كسر فى النهاية الطرفية للكروموسوم رقم ٩ وفى نفس الوقت كسر مقابل يشمل معظم الذراع الطويل للكروموسوم رقم ٢٢ ، ثم يحدث تبادل بين الأجزاء المكسورة فى الكروموسومين بحيث يوجد فى أحد الخلايا (وهى الخلية السرطانية الابتدائية) كروموسومين متغيران وهما ٩^{+} ، ٢٢^{-} وهذا الأخير (وهو الأصغر) يسمى كروموسوم فيلادلفيا نسبة الى المدينة التى اكتشف فيها المرض . وقد تبين أن كروموسوم فيلادلفيا يكون وجوده متلازما مع سرطان الدم المزمن CML ؛ حيث تبين أنه يوجد باستمرار فى الخلايا السرطانية فى أكثر من ٩٠ ٪ من المرضى بهذا السرطان . وهو مرض مميت يؤدى الى انقسام مستمر فى خلايا المنشأ الثانوية لخلايا الدم Myeloid stem cells ، بحيث يصل عدد خلايا الدم البيضاء الى أكثر من نصف مليون أو مليون خلية ، فى حين أن المستوى الطبيعى لهذه الخلايا لايزيد عن ١٠ آلاف خلية بيضاء . وقد تبين حديثا بتقنيات البيولوجيا الجزيئية لـ د ن أ أن الجين المسرطن الأولى C-abl يقع فى الجزئ المنتقل من كروموسوم ٩ الى

كروموسوم ٢٢ وأن وجوده فى كروموسوم ٢٢⁻ قد أدى الى تغير فى نشاطه بحيث أصبح جينا مسرطنا فعالا Oncogene ، عندما أصبح مجاوراً لمنطقة معينة على هذا الكروموسوم الأخير (22) تسمى breakpoint cluster region (bcr) وقد سميت فيما بعد جين bcr . ويبدو أن التداخل بين الجين C-abl ومنطقة bcr أدى الى تغيير تعبير الجين المسرطن بحيث أصبح جينا مسرطنا فعالا .



الشكل (١٢-٢١):

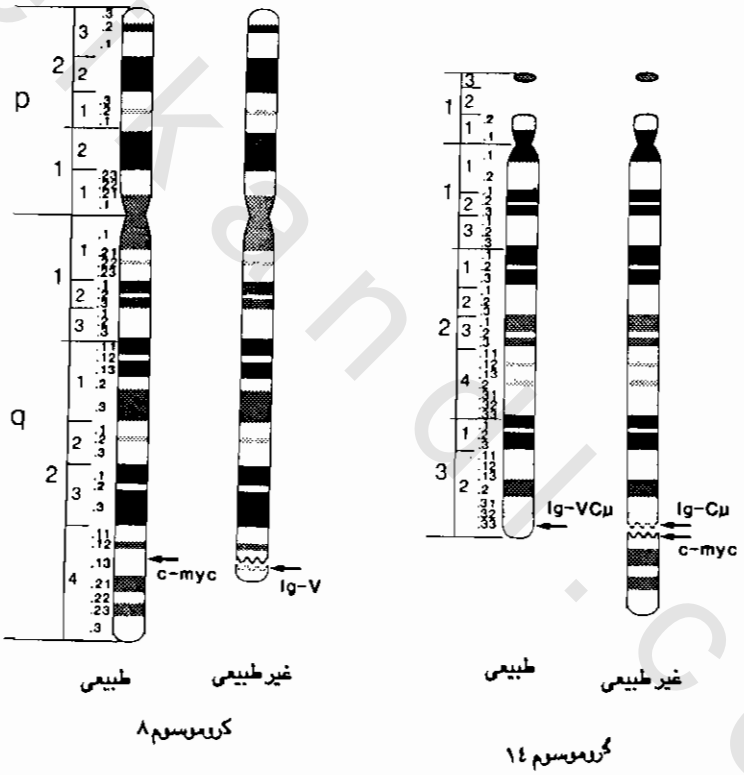
شكل تخطيطى مبين منشأ كروموسوم فيلادلفيا ، عن طريق انتقال تبادلى بين كروموسومى ٩ و ٢٢ مما يؤدى الى وصل جينى bcr و abl . يقع جين abl على الحزمة 9q34 ، و bcr فى حزمة 22q11 . وفى الشكل التخطيطى الجينات تمثل الأكسونات بمستطيلات أو خطوط رأسية ويمثل الخط المستقيم د ن أ ونتيجة للالتحام بين bcr ، abl تتكون منطقة تعبير جينى يعطى بروتين غير طبيعى يؤدى فى النهاية الى ظهور سرطان الدم .

وجد أن نفس الانتقال t (22 : 9) مرتبط بالسرطان الحاد غير الليمفاوى (ANLL) وكذلك باللوكيميا الليمفاوية الحادة (ALL) .

كما أن الجين المسرطن C-myc المرتبط بسرطان بيركت الليمفاوى Burkitt's Lympho-ma ، يتم تنشيطه عندما يحدث انتقال بين كروموسومى ٨ و ١٤ [t (8 : 14)] . حين يحدث كسر محدد فى المنطقة الطرفية للذراع الطويل لكروموسوم ٨ يشمل منطقة الجين C-myc ،

فى حين يحدث كسر فى نهاية الذراع الطويل لكروموسوم ١٤ ويحدث تبادل بين القطع المكسورة فى الكروموسومين بحيث يصبح الكروموسوم رقم ١٤ محتويا على قطعة كروموسومية اضافية تشمل جين C-myc . والأهم من هذا أن هذا الجين سيكون فى موقعه الجديد مجاورا تماما للجين الخاص بانتاج أحد بروتينات الأجسام المضادة بحيث يؤدى هذا التجاور الى تغير كبير فى نشاط C-myc بحيث يتحول الى جين مسرطن فعال Oncogene ، مما يؤدى الى ظهور الورم السرطانى كما فى الشكل (١٢-٢٢) .

ويبين الجدول ١٢ بعض التغيرات الكروموسومية المصاحبة لعدد من الأورام السرطانية .



الشكل (١٢-٢٢):

الانتقال المتبادل الشائع (8:14) t المسبب لسرطان بيركت الليمفاوى .

الجدول ١٢-٦ : بعض الأورام السرطانية الناتجة عن تغيرات كروموسومية .

الورم السرطانى	نوع التغير الكروموسومى	نقط الكسر أو الحذف
سرطان الدم Leukemias :		
سرطان الدم المزمن		
CML	t (9 ; 22)	9q34.1 , 22q11.21
سرطان الدم الحاد غير الليمفاوى :		
M1	t (9 ; 22)	9q34.1 , 22q11.21
M2	t (8 ; 21)	8q22.1 , 21q22.3
M3	t (15 ; 17)	15q22 , 17q11.2
*M4	Inv. 16"	P13.2 , q22
سرطان الدم الليمفاوى المزمن	+ 12 t (11 ; 14)	11q13 , 14q32
سرطان الدم الليمفاوى الحاد		
L1 - L2	t (9 ; 22)	9q34.1 , 22q11.21
L3	t (8 ; 14)	8q24.13 , 14q32.33
ليمفوما Lymphomas :		
بيركت ليمفوما	t (8 ; 14)	8q24.13 , 14q32.33
كارسينوما Carcinomas :		
سرطان الرئة	del 3P	3P14P23
سرطان الشبكية	del 139	13q14
ورم ويلمز	del 11P	11P13

obeikandl.com

مراجع مختارة

REFEREVCES

- Abdel-Monem, M. and H. Hoffmann - Berling (1980). DNA unwiding enzymes. Trends Biochem. Sci. 5 : 128-130.
- Adhya, S. and M. Gottesman (1978). "Control of Transcription Termination". Ann. Rev. Biochem. 47 : 967-996.
- Alberts, B.W. (1985). Protein machines mediate the basic genetic processes. Trends Genet. 1 : 26-30.
- Ames, B. (1983). "Dietary Carcinogenes and Anticarcinogenes". Science 221 : 1256-1264.
- Arai, N.; Arai, K. and A. Kornberg (1981). "Complexes of Rep Protein with ATP and DNA as a Basis for Helicase Action". J. Biol. Chem. 256 : 5287-5293.
- Beckwith, J.; J. Davies and J. Gallant (1983). Gene Function in Prokaryotes. Cold Spring Harber, N.Y. Cold Spring Harber Laboratory.
- Bishop, J.M. (1982). Oncogenes. Sci. Am. 246 : 80-92.
- Bishop, J.M. (1985). "Viral Oncogenes". Cell. 42 : 23-38.
- Bishop, J.M. (1987). The molecular genetics of cancer. Science 235 : 305-311.
- Blackburn, E.H. and J.W. Szostak (1984). The molecular structure of centromeres and telomeres. Ann. Rev. Bioch. 53 : 163-194.
- Botstein, D.; White, R.L.; Skolnick, M. and R.W. Davis (1980). Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. Amer. J. Hum. Genet. 32 : 314-331.

- Boyer, P. ed. (1982). The Enzymes. Vol. 15 Academic Press : New York.
- Brown, D.D. (1984). The role of stable complexes that repress and activate eucaryotic genes. Cell 37 : 359-365.
- Campbell, J. (1988). Eucaryotic DNA replication : Yeast bears its ARSs. Trends Biochem. Sci. 13 : 212-217.
- Campbell, J.L. (1986). Eucaryotic DNA Replication. Ann. Rev. Biochem. 55 : 733-71.
- Caskey, C.T. (1980). Peptide Chain termination. Trends Biochem. Sci. 5 : 234-237.
- Chambon, P. (1981). Split genes. Sci. Amer. 244 : 60-71.
- Clark, B. (1980). Elongation step of protein synthesis. Trends Biochem. Sci. 5 : 207-210.
- Coulondre, C.; Miller, J.H.; Farabaugh, P.J. and W. Gilbert (1978). Molecular basis of base substitution hotspots in E. Coli Nature 274 : 775-780.
- Cox, E.C. (1976). "Bacterial Mutator Genes and the Control of Spontaneous Mutation". Ann. Rev. Genet. 10 : 135-156.
- Craigen, W.J. and C.T. Caskey (1978), The function, structure and regulation of E. coli chain release factors. Biochemie. 69 : 1031-1041.
- Craigen, W.J.; R.G. Cook, W.P. Tate and C.T. Caskey (1985). "Bacterial Peptide Chain Release Factors : Conserved Primary Structure and Possible Frameshift Regulation of Release Factor 2". Proc. Nat. Acad. Sci. 82 : 3616-3620.
- Crick, F.H.C. (1966). The genetic code III. Sci. Amer. 215 : 550-62.
- Croce, C.M. and G. Klein (1985). Chromosome translocations and human cancer. Sci. Amer. 252 : 44-50.
- Darnel, J.E. Jr. (1983). "The Processing of RNA". Sci. Amer. 249 : 89-99.
- De Bernardin, W.; Koller, T. and J.M. Sogo (1986). Structure of in vivo transcribing chromatin as studied in simian virus 40 minichromosomes. (1986). J. Mol. Biol. 191 : 469-482.

- De Vita V.; S. Hellman and S. Rosenberg eds. (1986). Important Advances in Oncology. Lippincott : Philadelphia.
- Dickerson, R.E. (1983). "The DNA Helix and How it is Read". Sci. Amer. 249 : 94-111.
- Dickerson, R.E. (1983). The DNA helix and how it is read. Sci. Amer. 249 : 94-111.
- Doerfler, W. (1983). "DNA Methylation and Gene Activity". Ann. Rev. Biochem. 52 : 93-124.
- Echols, H. (1986). Multiple DNA - protein interactions governing high - precision DNA transactions. Science 233 : 1050-1056.
- Fangman, W.L. (1978). "Separation of very large DNA molecules by gel electrophoresis". Nucleic Acid Res. 5 : 653-665.
- Fersht, A.R. (1980). Enzymatic editing mechamisms in protein synthesis and DNA replication. Trends Biochem. Sci. 5 : 262-265.
- Friedberg, E.C. (1985). DNA Repair. Freeman : San Francisco.
- Friedman, D.I.; Imperiale, M.J. and S.L. Adhya (1987). 3'end formation in the control of gene expression. Ann. Rev. Genet. 21 : 453-488.
- Friendberg, E.C. (1985). DNA Repair. San Francisco : Freeman.
- Gardner, E.J.; D.P. Snustad and Simmons (1991). Principles of Genetics. 8th Edition, John Wiley and Sons.
- Garel, A.; Zolan, M. and R. Axel (1977). Genes transcribed at diverse rates have a similar conformation in chromatin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 47 : 4867-4871.
- Garen, A. (1968). "Sense and Nonsense in the Genetic Code". Science 160 : 149-159.
- Gluzman, Y. and T. Shenk (1983). "Enhancers and Eucaryotic Gene Expression". Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory.
- Gottesman, S. (1984). "Bacterial Regulation : Global Regulatory Networks". Ann. Rev. Genet. 18 : 415-441.

- Guthrie, C. and B. Patterson (1988) Splice - osomal snRNAs. Ann. Rev. Genet. 22 : 387-419.
- Hansen, M.F. and W.K. Cavenee (1988). Retinoblastoma and the progression of tumor genetics. Trends. Genet. 4 : 125-129.
- Hawley, D.K. and W.R. McClure (1983) . Comparison and Analysis of Escherichia coli promoter DNA sequences. Nucleic Acids Res. 11 : 2237-2255.
- Hunt, T. (1980). The initiation of protein synthesis. Trends Biochem. Sci. 5 : 178-181.
- Hunter, T. (1984). The proteins of oncogenes. Sci. Amer. 251 : 70-79.
- James, T.C. and S.C.R. Elgin (1986). Identification of a nonhistone chromosomal protein associated with heterochromatin Drosophila melanogaster and its gene. Mol. Cell Biol. 6: 3862-3872.
- Klein, G. (1987). The approaching era of the tumer suppressor genes. Science 238 : 1539-1545.
- Klein, G. and E. Klein (1985). Evolution of Tumers and the Impact of Molecular Oncology". Nature 315 : 190-195.
- Knudson, A.G. (1985). Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. Cancer Res. 45 : 1437-1443.
- Kornberg, A. (1960). Biologic synthesis of deoxyribonucleic acid. Science. 131 : 1503-1508.
- Kornberg, A. (1988). DNA replication. J. Biol. Chem. 263 : 1-4.
- Kozak, M. (1983). Comparison of initiation of protein synthesis in procaryates, eucaryotes, and organelles. Microb. Rev. 47 : 1-45.
- Lake, J.A. (1981). "The Ribosomes". Sci. Amer. 245 : 84-97.
- Lamph, W.W.; Wamsley, P.; Sassone-Corsi, P. and I.M. Verma (1988). Induction of proto-oncogene JUN/AP-1 by serum and TPA. Nature, 334 : 628-631.
- Land, H.; L.F. Parada and R.A. Weinberg (1983). Tumorigenic conversion of Primary Embryo Fibroblasts Requires at Least Two Co-Operating Oncogenes. Nature 304 : 596-602.

- Lewin, B. (1990) Genes 4th ed. Wiley, New york.
- Lima-de-Faria and H. Jaworska (1968). Late DNA synthesis in heterochromatin. Nature 217 : 138-142.
- Lindahl, T. (1982). "DNA Repair Enzymes". Ann. Rev. Biochem. 51 : 61-78.
- Lindahl, T. (1982). DNA repair enzymes. Ann. Rev. Biochem. 51 : 61-88.
- Lindahl, T. (1987). Regulation and deficiencies, in DNA repair. Br. J. Cancer 56 : 91-95.
- Liotta, L.A. (1986). Tumer invasion and metastases role of the extracellular matrix : Rhoads Memorial Award lecture. Cancer Res. 46 : 1-7.
- Lu, A.L.; S. Clark and P. Modrich (1983). "Methyl - Directed Repair of DNA Base - Pair Mismatches in vitro". Proc. Nat. Acad. Sci. 80 : 4639-4643.
- MacLean, N.; S.P. Gregory, and R.A. Flavell eds. (1983). Eukaryotic Genes : Their Structure, Activity and Regulation. Butterworths, London.
- Maniatis, T. and R. Reed (1987). The role of small nuclear ribonucleoprotein particles in pre - mRNA splicing. Nature 325 : 673-678.
- Max, J.L. (1988). Multiplying genes by leaps and bounds. Science 240 : 1408-1410.
- McClure, W. (1985). "Mechanism and Control of Transcription Initiation in Prokaryotes". Ann. Rev. Biochem. 54 : 171-204.
- McClure, W. (1985). Mechanism and control of transcription initiation in prokapyotes. Annu. Rev. Bioch. 54 : 171-204.
- Miller, J.H. (1983). "Mutational Specificity in Bacteria". Ann. Rev. Genet. 17 : 215-238.
- Modrich, P. (1987). DNA mismatch correction. Ann. Rev. Bioch. 56 : 435-466.
- Murray, R.K; D.K. Granner; R.A Mays and V.W Rodwell (1990) Harper 's Biochemistry 22 nd ed. Appleton and Lange.

- Noller H.F., (1984). Structure of ribosomal RNA. Ann. Rev. Biochem. 53 : 119-162.
- Nowell, P.C. (1986). Mechanisms of tumer progression. Cancer Res. 46 :-
- Ogawa, T. and T. Okazaki (1980). Discontinuous DNA replication. Ann. Rev. Biochem. 49 : 421-457.
- Pain, V.M. (1986). Initiation of Protein synthesis in Mammalian cells. Biochem. J. 235; 625-637.
- Palmiter, R.D. and R.L. Brinster (1986). Germ line transformation of mice. Ann. Rev. Genet. 20 : 564-499.
- Radman, M. and R. Wagner (1988). The high fidelity of DNA duplication.
- Raiband, D. and M. Schwartz (1984). "Positive Control of Transcription Initiation in Bacteria". Ann. Rev. Genet. 18 : 173-206.
- Rich, A., and Kim, S.H. (1978). The three dimensional structure of transfer R N A. Sci. Amer. 238: 52- 62.
- Roth, J.R. (1974). "Frameshift Mutations". Ann. Rev. Genet. 8 : 319 - 346.
- Roth, J.R. (1981). "Frame Shift Suppression". Cell 24 : 601-602.
- Russev, G. and R. Hancock (1982). Assembly of new histones into nucleosomes and their distribution in replicating chromatin. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 79 : 3143-3147.
- Ryals, J.; R. Little and H. Bremer (1982). "Control of rRNA and tRNA Synthesis in Escherichia Coli by Guanosine Tetraphosphate". J. Bacter. 151 : 1261-1268.
- Saenger, W. (1984). Principles of Nucleic Acid Structure. Springer - Verlag, New York.
- Sambrook, J.; Frisch, E.F. and T. Maniatis (1989). Molecular cloning : A laboratory manual. 2nd ed. Cold Spring Harber, N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory.
- Sancar A.Z. and G.B. Sancar (1988). DNA repair enzymes. Ann. Rev. Biochem. 57 : 29-67.
- Sancar, G.B. and W.D. Rupp (1983). "A Novel Repair Enzyme :

UVRABC Excision Nuclease of Escherichia Coli Cuts a DNA Strand on Both Sides of the Damaged Region". Cell 33 : 249-260.

- Schaaper, R.M.; T.A. Kunkel and L.A. Loeb (1983). "Infidelity of DNA Synthesis Associated with Bypass of Apurinic Sites". Proc. Nat. Acad. Sci. 80 : 487-491.
- Schimke, R.T. (1988). Gene amplification in cultured cells. J. Biol. Chem. 263 : 5989-5992.
- Schimmel, P. (1987). Aminoacyl tRNA synthetases : general scheme and structure - function relationships and the polypeptides and recognition of transfer RNAs. Annu. Rev. Bioch. 56 : 125-158.
- Schimmel, P.; S. Putney and R. Starzyk (1982). "RNA and DNA Sequence Recognition and Structural - Function of Aminoacyl tRNA Synthetase".
- Schwartz, D.C. and C.R. Cantor (1984). "Separation of Yeast Chromosome - Sized DNA's by Pulsed Field Gradient Gel Electrophoresis". Cell 37 : 67-75.
- Sendberg, A. (1980). "The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia". North Holland and Amsterdam : Elsevier.
- Singer, B. and J.T. Kusmierek (1982). "Chemical Mutagenesis". Ann. Rev. Biochem. 52 : 655-693.
- Singer, M. and P, Berg (1991) Genes and Geomes. University Science Books, Mill Valley, California.
- Smith, H.O. (1979). Nucleotide sequence specificity of restriction endonucleases. Science. 205 : 455-462.
- Smith, M. (1985). In vitro mutagenesis. Ann. Rev. Genet. 19 : 423-462.
- Sollner-Webb, B. and J. Tower (1986). Transcription of cloned eucaryotic ribosomal RNA genes. Ann. Rev. Biochem. 55 : 801-830.
- Spirin, A.S. (1986). Ribosome structure and Protein synthesis, Menlo Park, Ca : Benjamin - Cummings.

- Steitz, J.A. (1988). "Snurps". Sci. Amer. 258 : 56-63.
- Takagaki, Y.; Ryner, L.C. and J.L. Manley (1988). Separation and characterization of a poly (A) polymerase and a cleavage / specificity factor required for pre - mRNA polyadenylation cell. 52 : 731-742.
- Thompson, R.C. (1988). EFTU provides an internal kinetic standard for translational accuracy. Trends Biochem. Sci., 13 : 91-93.
- Topal M. and J.R. Fresco (1976). Complementary base pairing and the origin of substitution mutations. Nature, 263 : 285-289.
- Walker, G.C. (1985). Inducible DNA repair systems. Ann. Rev. Biochem. 54 : 425-457.
- Watson J.D.; Hopkins, N.H; Roberts, J.W. Steitz, J.A. and A.M. Weiner (1987), Molecular Biology of the Gene, 4th ed., Menlo Park, Ca : Benjamin - Cummings.
- Weinberg, R.A. (1983). "A Molecular Basis of Cancer". Sci. Amer. 249 : 126-142.
- White, R. and J.M. Lalouel (1988). Chromosome mapping with DNA markers. Sci. Amer. 258 : 40-49
- Yager, T.D. and Von Hippel, P.H. (1987). Transcription elongation and termination in E. coli in Escherichia coli and Salmonella typhimurium : Cellular and Molecular Biology (F.C. Niedhardt ed.), pp. 1241-1275. Washington, D.C. Amer. Soc. Microb.
- Yanofsky, C. and R. Kolter (1982). "Attenuation in Amino Acid Biosynthetic Operons". Ann. Rev. Genet. 16 : 113-134.

المحتويات

الصفحة

الفصل الأول : تركيب جزئ د ن أ DNA Structure ٢١

قاعدة Charagaff لتزاوج القواعد النتروجينية ـ نموذج الحلزون المزدوج لجزئ د ن أ ـ بعض خواص جزئ د ن أ ـ ثبات التناظر Stability of Tautameric forms ـ الدنترة واعادة الاتحاد Denaturation and Annealing ـ الصور المختلفة لجزئ د ن أ ـ ارتباط جزئ د ن أ البكتيرى ببروتينات شبه هستونية

الفصل الثانى : تناسخ د ن أ DNA Replication ٤١

الطريقة شبه المحافظة لتناسخ د ن أ ـ بدء التناسخ من نقطة محددة تسمى منشأ التناسخ Replication Origin ـ اتجاه التناسخ يكون 5'--> 3' على كلا السلسلتين ـ أنواع انزيمات بلمره د ن أ فى بكتريا القولون DNA Polymerase ـ دور انزيمات د ن أ فى تصحيح الأخطاء Proofreading ـ RNA البادئ لتناسخ جزئ د ن أ ـ أنواع البروتينات التى تساعد على فك الحلزنة وانفصال سلسلتى د ن أ ـ تركيب انزيم البلمرة DNA Pol III ـ دور انزيمات Topoiso-merases فى تناسخ د ن أ ـ نموذج الدوائر المتدحرجة لتناسخ د ن أ الحلقى Rolling Circles ـ بدء شوكات التناسخ عند منشأ التناسخ

الفصل الثالث : تناسخ الكروموسومات فى الخلايا مميزة النواة ٧٧

وجود تتابعات محددة من د ن أ تميز مناشئ التناسخ ـ ضوابط لمنع تكرار بدء التناسخ فى الخلايا مميزة النواة ـ بناء هستونات جديدة فى الكروماتين أثناء تناسخ د ن أ ـ كيفية تناسخ منطقة التلومير فى الكروموسوم ـ تتابع تناسخ مناطق د ن أ المختلفة خلال فترة البناء (S) ـ يتم تناسخ مناطق الهيتروكروماتين متأخراً فى فترة البناء (S) ـ تناسخ الجينات الأكثر نشاطاً يتم فى مرحلة مبكرة جداً من فترة S ـ تنظيم نشاط مناشئ التناسخ حسب المراحل التكوينية للكائن ـ أنواع إنزيمات بلمرة د ن أ فى الخلايا المميزة النواة

الفصل الرابع : الأساس الجزيئى للطفور وطرق إصلاح أخطاء التناسخ ٩٧

طبيعة الطفرات ـ طفرات تغير القاعدة الواحدة Single base mutation ـ معدل الخطأ عند اضافة النيوكليتيدات أثناء عملية التناسخ ـ طرق التحكم فى مستويات الطفور ـ الجينات المطفرة Mutators ـ نتائج أخطاء الإنزلاق Slippage errors أثناء التناسخ ـ الطفرات الناتجة عن تغيرات كبيرة نسبيا فى تتابعات القواعد ـ أهمية دراسة المطفرات الكيماوية ـ ميانيكيات اصلاح الأخطاء فى د ن أ ـ بعض الانزيمات المتخصصة فى اصلاح أخطاء د ن أ ـ أهمية السلسلة المكملة

في عملية الاصلاح ـ دور انزيم Uvr ABC endonuclease في الإصلاح بالاستئصال Excision repair ـ دور انزيمات الجليكوسيليز Glycosylases في الاصلاح بالاستئصال Excision Repair ـ دور انزيم تصحيح عدم التطابق Mismatch correction enzyme في تصحيح الأخطاء ـ دور الاتحادات الجديدة في تصحيح د ن أ ـ استبداء جينات الانقاذ S. O. S. في إصلاح د ن أ ـ الاصلاح القابل للخطأ Error - Prone Repair ـ بروتينات الاصلاح القابل للخطأ ـ المطفرات الطبيعية وطرق التعرف عليها

الفصل الخامس : بناء ر ن أ في غير مميزة النواة ١٢٩

تركيب جزئ ر ن أ ـ البناء الأنزيمي لجزئ ر ن أ على قالب د ن أ ـ تركيب انزيم بلمرة ر ن أ RNA Polymerase ـ اختيار سلسلة واحدة من د ن أ للعمل كقالب لبناء ر ن أ ـ إتجاه البناء في جزئ ر ن أ ـ دور منطقة تتابع المستبدئ Promoter في بناء ر ن أ ـ تأثير ارتباط إنزيم البلمرة مع تتابع المستبدئ Promoter في فك حلزنة د ن أ وبدء عملية النسخ ـ الكفاءة النسبية لتتابعات المستبدئ Promoters ـ دور البروتينات المنظمة Regulators في التأثير على بدء النسخ ـ نيوكلتيدات بدء بناء سلسلة ر ن أ ـ فك الحلزنة وإعادتها أثناء تقدم إنزيم بلمرة ر ن أ ـ دور اشارات الإنهاء أو التوقف في إنتهاء النسخ

الفصل السادس : بناء ر ن أ في مميزة النواة RNA Synthesis in Eucaryotes ١٥١

أنواع انزيمات بلمرة ر ن أ في مميزة النواة ـ دور عوامل النسخ Transcription Factors (TF) في الارتباط بالمستبدئ Promoter ـ اختلاف النشاط النسخي لأنزيم RNA pol II حسب تتابعات د ن أ القالب ـ تعديل أو تجهيز النسخ الأولية لسلاسل mRNA ـ حذف تتابعات كبيرة متخلله من hnRNA اثناء تجهيز mRNA في النواة ـ تراكب ر ن أ المراسل RNA splicing ـ دور البروتينات النووية الصغيرة snRNA في عملية التراكب Splicing ـ يتم حذف الانترونات في شكل عروات Lariats ـ حذف عده إنترونات من كل جزئ من hnRNA ـ يمكن انتاج عدة أنواع من ر ن أ من نفس الجزئ الأولى hnRNA ـ بناء ر ن أ الريبوسومى على مجموعات مترادفه من الجينات المتماثلة

الفصل السابع : الشفرة الوراثية Genetic Code ١٧٩

التوازى بين تتابع القواعد في جزئ د ن أ وتتابع الاحماض الامنية في البروتين Colinearity between base Sequences in DNA and amino acid sequences in protein ـ الشفرة الثلاثية Triplet code ـ الأدلة الوراثية على ثلاثية الشفرة Genetic evidence for a triplet code ـ استنباط الشفرة الوراثية Dicephring of the genetic code ـ أولا : تقنية المتعدد النيوكلتيدى المتجانس Homopolymers ـ ثانيا : تقنية البوليميرات المختلطة العشوائية Random Copolymers ـ ثالثا : تقنية الارتباط المباشر لثلاثيات القواعد التركيبية Direct triplet binding ـ رابعا : تقنية عديدات النيوكلتيدات المعروفة التتابع Polymers of known sequence ـ الخواص الرئيسية للشفرة الوراثية ـ أولاً : الشفرة الوراثية تقرأ بصورة مستمرة بلا فواصل أو تداخل بين الكودونات ـ ثانيا : الشفرة ترادفية المعنى Synonyme (أو انحلالية Degenerate) ـ ثالثا : ١٩٨

التأرجح فى مضاد الشفرة ـ رابعا : كودون بدء الترجمة وكودونات إنهاء الترجمة ـ خامسا : اختلاف مقادير tRNA النوعية وتكرار استخدام الكودونات المختلفة فى الشفرة ـ سادسا : الشفرة الوراثية عامة (شاملة) Universal

الفصل الثامن : بناء البروتين Protein Synthesis ٢١٣

دور انزيم Aminoacyl - tRNA synthetase فى عملية الترجمة ـ دور الريبوسومات فى تكوين الروابط الببتيدية ـ تحريك الريبوسومات خطوة خطوة على سلسلة mRNA القالب ـ مراحل عملية بناء البروتين ـ أولا : مرحلة البدء ـ عوامل البدء ـ اتجاه الترجمة ـ ثانيا : مرحلة الاستطالة ـ مصدر الطاقة اللازمة لعملية الاستطالة ـ دور عوامل الاستطالة (EF) Elonga-tion factors فى بناء البروتين ـ ثالثا : مرحلة انهاء الترجمة Termination (Release) ـ دور GTP فى مراجعة أخطاء الترجمة ـ البقعة السحرية Magic Spot "PP GPP" ـ دور بعض المضادات الحيوية فى وقف بناء البروتين

الفصل التاسع : تنظيم التعبير الجينى فى غير مميزة النواة

٢٤٧ أنواع التثبيط بالتغذية الرجعية Types of feedback inhibition ـ أ : تعدد الصور الإنزيمية (مشابهات الإنزيم) Isozymes ـ ب ـ التثبيط المتآزر concerted feedback inhibition ـ جـ : النشاط التجمعى أو التراكمى additive or commulative FBI ـ د : التثبيط التعاونى co-operative FBI ـ ثانيا : التحكم الوراثى Genetic Control ـ دور البروتينات المنشطة فى بدء عملية النسخ للاوبرون ـ دور منطقة التباطؤ attenuation فى تنظيم نسخ أوبرون التربتوفان ـ تعريف الأوبرون ـ العناصر الرئيسية للأوبرون ـ تركيب اوبرون اللاكتوز Lac op-eron ـ اثبات نظام التحكم في ابرون اللاكتوز Lac operon بدراسة الطافرات ـ ثانياً : أوبرون التربتوفان Typtophan Operon

الفصل العاشر : تنظيم التعبير الجينى فى مميزة النواة

٢٧٥ ١ـ جينات تخمر الجلاكتوز فى الخميرة ـ ٢ـ مجموعة جينات بناء الأحماض الأمينية العطرية فى فطر النيوروسبرا ـ ٣ـ التحكم فى تمثيل حامض الكوينيك quinic acid فى النيوروسبرا ـ الجرعة الجينيه والتضخيم الجينى ـ التنظيم على مستوى النسخ ـ تنظيم التجهيز Regulation of Processing ـ تنظيم الترجمة ـ انتاج بروتينات نوعية مختلفة من نفس المنطقة من تتابع د ن أ ـ دور فسفره البروتين فى تنظيم التعبير الجينى ـ دور مرونة جزئ د ن أ فى تنظيم النسخ ـ دور عوامل النسخ فى تنظيم التعبير الجينى فى مميزه النواه ـ دور المستبدئ والمعزز Enhancer فى تنظيم التعبير الجينى ـ طبيعة تركيب مناطق البروموتور والمعزز وكيفية قيامها بوظائفها ـ وظائف نطاقات البروتينات المنظمة للتعبير الجينى ـ ميكانيكية تنشيط البروتينات المنظمة فى مميزه النواه ـ ميكانيكية عمل المعزز.

الفصل الحادى عشر : الهندسة الوراثية Genetic Engineering

٣١١ انزيمات القطع المحددة Restriction endonucleases ـ الكلونة Cloning ـ أنواع ناقلات الكلونه Cloning Vectors ـ البلازميدات ـ الفاج ـ Cosmid ـ مكتبة د ن أ (بنك الجينات) ـ

مكتبة cDNA ـ تكوين مكتبة د ن أ المنسوخ من جزئيات منتخبة من mRNA ـ التهجين مع منقب معلم بالاشعاع Radioactive Probe للتعرف على الكلونات المرغوبة فى مكتبة الجينات ـ المنقبات Probes ـ المشى على الكروموسوم "Chromosome walking" ـ استخدام الترجمة المعملية In Vitro Translation لتسهيل التعرف على كلون د ن أ ـ ناقلات التعبير Expression vectors ـ يمكن اعادة تصميم الجينات لانتاج بروتينات بتتابعات مرغوبة ـ انتاج كائنات محولة وراثيا Transgenic Animals ـ الكلونة السريعة للجين فى أنبوبة الاختبار PCR ـ استخدام د ن أ المعاد صياغته فى رسم الخرائط الجزيئية للجينوم ـ تطبيقات الهندسة الوراثية ـ المخاطر المحتملة لتطبيقات الهندسة الوراثية ـ بعض التقنيات المستخدمة فى الهندسة الوراثية ـ ١ـ التفريد الكهربى للأحماض النووية ـ تعليم د ن أ معمليا بالاشعاع ـ تحديد تتابعات القواعد فى د ن أ DNA Sequencing ـ بصمة القدم على د ن أ DNA footprinting ـ تهجين الأحماض النووية Nucleic Acid Hybridization ـ تقنيات نقل الجيل Blot transfer Nothern blotting: techniques ـ Southern bloting ـ Western blotting ـ التهجين فى الموضع *In situ hybridization* ـ استعمال ر ن أ «مضاد المعنى» لتنظيم تعبير الجين Anti-Sense RNA and Regulation of Gene Expression

الفصل الثانى عشر : بيولوجيا ووراثة السرطان

٣٧٣ أنواع السرطان ـ عدد الطفرات اللازمة لحدوث السرطان ـ البيئة والسرطان ـ تدرج ظهور الورم السرطانى ـ طفرات القاعدة الواحدة Point mutation ـ الجينات المسرطنة الأولية Proto-Oncogenes والمسرطنة النشطة (الطافرة) Oncogenes ـ عوامل أخرى لاستحداث السرطان (فرضية المستبدئ والمحفز للورم) ـ دور اختلال عملية التمايز الخلوى في استحداث السرطان ـ اختلال ميكانيكيات اصلاح أخطاء التناسخ في د ن أ تؤدى الى السرطان ـ الوراثة الجزيئية للسرطان ـ علاقة الفيرس بالسرطان فى الانسان ـ طرق تحول الجين المسرطن الأولى إلى جين مسرطن فعال ـ فقد جينات كبت الأورام Tumer suppressor genes واكتساب جينات مسرطنة يؤديان الى السرطان ـ العلاقة بين التغيرات الكروموسومية والسرطان .

مراجع مختارة

obeikandl.com

نبذة عن المؤلف

- حصل على بكالوريس فى العلوم الزراعية عام ١٩٥٩ من كلية الزراعة جامعة القاهرة.

- حصل على الماجستير فى الوراثة السيتولوجية عام ١٩٦٦ من جامعة ميرلاند بالولايات المتحدةالأمريكية.

- حصل على دكتواه فلسفة فى الوراثة البيوكيماوية عام ١٩٦٨ من جامعة ميرلاند بالولايات المتحدةالأمريكية.

- تدرج فى وظائف هيئة التدريس بالجامعة إلى أن أصبح رئيسا لقسم الوراثة بكلية الزراعه جامعة عين شمس.

- شارك فى العديد من النشاطات والمؤتمرات المحلية والدولية فى الوراثة الجزيئيه والهندسة الوراثية.

- شارك فى تأسيس مختبرات الوراثة الجزيئيه فى مصر وفى بعض الجامعات العربية.

- عضو فى الجمعية المصرية للعلوم الوراثية والجمعية الأمريكية للوراثة .

- مساعد رئيس تحرير المجله المصرية للعلوم الوراثية .

- شارك فى الأشراف على أكثر من ستون بحثا منشورا فى المجلات العلمية العالمية والمحلية فى مجال الوراثة البيوكيماوية والجزيئيه.

- شارك فى ترجمة ثلاث كتب فى الوراثة الحديثة ومعجم المصطلحات الوراثية.

- قام بتأليف كتاب بيولوجيا ووراثة الخلية عام ١٩٩١.

- قام بوضع أول أطلس وراثى بيوكيماوى فى مصر عن طريق استنباط بصمات وراثية بيوكيماوية لمعظم المحاصيل الرئيسية فى مصر (١٩٩٢).