الباب السابع

الاليات الكاذبة Pseudoalleles

رأينا فى الباب السابق أن هناك عدة صفات لكائنات مختلفة يتحكم فيها سلاسل من اليلات متعددة . ولقد كان إلى عهد قريب يعتقد أن سلوك كل من لون العين فى حشرة الدروسفيلا ومجموعة الدم Rh فى الإنسان من هذا النوع أو بمعنى آخر هما صفتان يتحكم فى وراثتهما سلسلة اليلات متعددة . ولقد ساد هذا الاعتقاد لفترة طويلة لكن الدراسات الوراثية الحديثة أثبتت ان المتحكم الفعلى فى مثل هذه الصفات الأخيرة وعلى الأخص لون العين فى الدروسفيلا ومجموعة الدم Rh فى الانسان ليست سلاسل من الاليلات المتعددة ولكنها فى الحقيقة مواقع جينيه مختلفة مستقلة عن بعضها ولكنها شديدة الارتباط بعضها البعض Closely linked.

أولا : لون العين فى حشرة الدروسفيلا :

لون العين الطبيعى فى حشرة الدروسفيلا هو اللون الأحمر ويتسبب عن انتاج هذا اللون الأحمر اليل سائد يحتل الموقع الجينى على بعد ١,٥ وحدة عبور من طرف الكروسوم الجنسى رقم ١ .

وجدت أيضا ألوان أخرى كثيرة للعين بخلاف اللون البرى الطبيعى السابق من هذه الألوان اللون المرجانى Coral والكريزى Cherry والمشمش Apricot والعاجى Ivory والأبيض White .. الخ .

ولقد فسرت هذه الحالة مبدئيا على أساس أن الجينات المتحكمة فى توارث ألوان العين هذه فى حشرة الدروسفيلا ما هى إلا سلسلة اليلات متعددة .

وهذه الاليلات المتعددة تشغل نفس الموقع الجيني على الكروموسوم وان الفرد الثنائى التركيب الكروموسومى يحمل اليلين فقط من هذه السلسلة . ولهذا فقد وضعت الرموز التالية للدلالة على تلك الألوان بناء على هذا التفسير :ـــ

حيث رمز لاليل اللون الأبيض بالرمز w

ورمز لاليل اللون المشمشى بالرمز w^a

ورمز لاليل اللون الأحمر بالرمز + أما w^+

استمر الاعتقاد فى تلك النظرية فترة طويلة حيث أجريت تجربة كان من المفروض فيها أن تعطى نسلا يحتوى فقط على مجموعتى شكل مظهرى وهما مجموعة شكل مظهرى بيضاء العين ومجموعة شكل مظهرى مشمشية العين لكن لوحظ عمليا أنه فى هذه التجربة قد ظهرت حالات نادرة من أفراد عيونها حمراء غير متوقعة فى مثل هذا النسل وكان معدل ظهور هذه الأفراد ذوى العيون الحمراء فى هذه التجارب منخفضا جدا جدا ولا يتجاوز $\frac{1}{1000}$ ولكنه كان بنسبة أعلى من أن يعزى إلى ظهور طفرة جديدة .

من ذلك نرى أن ظهور هذه الأفراد القليلة العدد جدا قد قلب التفسير السابق لسلوك لون العين فى الدروسفيلا رأساً على عقب . ولتتبع أسباب ظهور هذه الأفراد ذوى العيون الحمراء فلقد صممت تجربة أخرى لنفس كروموسوم X ولكن فى هذه الحالة استعان بجينين معروفين آخرين يقعان على نفس هذا الكروموسوم . هذان الجينان هما :

y وهو خاص بلون الجسم الأصفر ويقع على بعد zero وحدة عبور من طرف كروموسوم X .

spl وهو اليل خاص بانشقاق شعيرات الصدر ويقع على بعد ٣ وحدات عبور من طرف كروموسوم X .

وباستعمال هذين الاليلين فى الحالة الخليطة فى هذه التجربة أمكن التأكد من

أن العاملين الوراثيين الخاصين بلون العين الأبيض والمشمشى يشغلان موقعين جينين مختلفين قريبين جدا من بعضهما بحيث أن معدل العبور بينهما لا يتجاوز ٠,٠٠١ أو بمعنى آخر فان هذين الاليلين الخاصين بلون العين الأبيض والمشمشى ليسا اليلين من سلسلة متعددة . وبناء على ذلك فلقد تغير الرمز الخاص بلون العين المشمشى إلى apr. ولقد أمكن من مثل هذه التجربة الأخيرة استنتاج الحقائق التالية :ـــ

١ ـــ إن العاملين الوراثيين w ، apr. هما من الناحية الوظيفية اليلين Functionally allelic حيث أن كلا منهما يؤثر على نفس الشكل المظهرى إلا وهو لون العين .

٢ ـــ إما من الناحية التركيبية فان هذين العاملين الوراثيين ليسا اليلين structurally non allelic حيث أنهما يشغلان موقعين جينين مختلفين نتيجة ظهور تراكيب جديدة بنسبة عبور لا تتجاوز ٠,٠٠١ .

ولهذا فلقد اطلق الاصطلاح اليلات كاذبة Pseudoalleles لتسمية تلك الجينات والتى تتصف بالخصائص التالية :

١ ـــ إن هذه الجينات تتحكم فى صور مختلفة لنفس الصفة .

٢ ـــ إن هذه الجينات تقع على مواقع جينيه متقاربة جدا جدا على نفس الكروموسوم .

٣ ـــ معدل العبور بين مثل هذه الجينات منخفض جدا جدا .

وبناء على ظاهرة الاليلات الكاذبة هذه فاننا يمكنا القول بأن الجين لا يمكن أن يكون فى نفس الوقت .

١ ـــ وحدة وظيفية unit of function .

٢ ـــ وحدة بنائية unit of structure .

أو بمعنى آخر فانه يمكنا القول بأن الجين كوحدة بنائية قد يكون أصغر من الجين كوحدة وظيفية .

وقد أدت هذه النتائج إلى اغفال الفكرة الكلاسيكية القائلة بان الجين هو وحدة وراثية غير قابلة للتجزىء . أى أن الجين الكلاسيكى هذا قابل للتجزىء ويتكون داخليا من الوحدات التى يمكن أن يحدث بينها عبور والتى يمكن كذلك أن يحدث فى كل منها طفرات مستقلة .

أما من ناحية منشأ تلك الاليلات الكاذبة origin of pseudoalleles فلقد وضعت عدة آراء لتفسير منشأها نلخصها فيما يلى :ـــ

فهناك رأى يقول بأنه إذا حدث كسران two breaks فى الكروموسوم ثم تأخر التصاق الأطراف المنكسرة إلى ما بعد تضاعف الكروموسوم chromosome replication فان ذلك يؤدى إلى وجود قطعة كروموسومية مكررة . ثم يحدث تمايز بعد ذلك فى وظيفة كل من هذين الجينين التماثلين والمتجاورين نتيجة للطفرات مثلا . والنتيجة النهائية إنهما يعملان كأليلان كاذبان .

وهناك رأى ثان يقول أنه بالنسبة لجينين مختلفين متجاورين فان الطفرات فى واحد منهما قد تجعله يؤدى وظيفة مشابهة للوظيفة التى يؤديها الآخر وبالتالى يصبحان اليلين كاذبين .

وأخيراً هناك رأى ثالث يقول أنه عادة توجد جينات تؤدى وظائف متشابهة ولكنها محمولة على كروموسومات مختلفة ولكن نتيجة لاعادة الترتيب rearrangement بسبب حالات الشذوذ الكروموسومى وحدث كسور فى الكروموسومات وتبادل أجزاء بينها فان هذه الجينات المتشابهة الوظيفة والمحمولة على الكروموسومات قد تتجمع وتتجاور فى كروموسوم واحد وتكون النتيجة ظهور حالة الاليلات الكاذبة .

ثانيا ـــ مجموعة الدم ريسس أو الأنتيجين Th Rh factor. Rh

من أهم الأنتيجينات المعروفة حاليا هو الأنتيجين Rh والذى أكتشف عام

١٩٤٠ بواسطة لاندشتاينر وفينر Landsteiner and Wiener وذلك عندما أخذا دماً من فصيلة القرود المعروفة باسم Macaca rhesus وحقناه فى جسم أرنب فلقد لاحظا أن جسم الأرنب يكون مواد مضادة التى لها القدرة على تجميع agglutinate كرات الدم الحمراء المأخوذة من أى قرد من قرود فصيلة الريسس وعلى هذا فلقد استنتجا أن سطح كرة الدم الحمراء الخاصة لهذه القرود تحمل انتيجينا معينا رمزا له بالرمز Rh .

دلت الاختبارات على دم الانسان بعد ذلك أن غالبية الأشخاص ينتجون هذا الانتيجين فى دمهم حيث وجد أن ٨٥٪ من الأمريكان يحملون هذا الانتيجين على سطح كرات دمهم الحمراء ، أن ٩١٪ كذلك من الأمريكان السود يحملون هذا الأنتيجين . مثل هؤلاء الأشخاص يطلق عليهم أنهم موجبوا الـ Rh أى Rh-positive أما النسبة الباقية للأشخاص الذين لا يحملون على سطح كرات دمهم هذا الانتيجين فيطلق عليهم أنهم سالبوا Rh أى Rh-negative .

الأساس الوراثى لمجموعة الدم الريسس :

أوضحت الدراسة الوراثية على وجود نظام توارثى يتحكم فى صفه مجموعة الدم Rh بحيث أن مجموعة الدم Rh الموجبة أو صفة انتاج الانتيجين Rh هى السائدة سيادة تامة على صفة عدم انتاج الانتيجين Rh ووجود زوج واحد من العوامل الوراثية مسئوول عنها . مع اعطاء الرمز (R-r) للدلالة على هذه الصفة . وبذلك فان الأفراد موجبى الريسس يكون تركيبهم الوراثى أما RR أما Rr بينما التركيب الوراثى للأفراد سالبى الريسس فيكون هو rr .

بعد اكتشاف لاندشتابنر وفينر هذه المجموعة من مجاميع الدم المهمة فلقد اكتشف العديد من انتيجينات Rh حيث بلغ عدد هذه الانتيجينات حاليا ٤٠ انتيجينا وبذلك فلقد أتضح أن النظام التوارثى المسئوول عن هذه الصفة أكثر تعقيدا مما كان يعتقد فى مبدأ الأمر . وحديثا قدم كل من Race and Sanger عام ١٩٦٨ ، Giblett عام ١٩٦٩ تفاصيل لتركيب مجموعة Rh المعقد هذا .

وبناء على هذه المعلومات التى تجمعت حتى الآن فلقد وضعت نظريتان تحاول كل منهما اعطاء التفسير الوراثى المتحكم فى هذه الصفة . أحداهما وضعت بواسطة العالم الأمريكى فينر عام ١٩٤٤ والثانية وضعت بواسطة العالم الانجليزى Fisher وآخرون عام ١٩٤٧ . ولكل من هاتين النظريتين مميزاتها وعيوبها .

وتفترض نظرية Weiner على وجود سلسلة اليلات متعددة تشمل على الأقل عشرة اليلات متعددة تتحكم فى توارث هذه الصفة وبالطبع هذه الاليلات المتعددة تشغل موقعا جينيا واحدا على الكروموسوم رقم ١ وبعض هذه الاليلات المتعددة شائع الانتشار والبعض الآخر نادر الشيوع . تفترض أيضا هذه النظرية على أن كل اليل من هذه اليلات المتعددة (ماعدا الاليل r) مسئوول عن إنتاج انتيجين واحد معين أو أكثر من الانتيجينات المختلفة للـ Rh . أما بالنسبة للأليل r فكما قلنا فهو لا ينتج أى انتيجينات ولذلك فلقد اصطلح على أن يطلق عليه كلمة amorph .

أما بالنسبة للنظرية الثانية التى وضعها فيشر أصلا وأوضحها Race ١٩٦٨ and Sanger فانها تفترض وجود ثلاثة مواقع جينية على الأقل مختلفة قريبة جدا من بعضها وشديدة الأرتباط ما بين بعضها البعض أو بمعنى آخر وجود موقع جينى مركب مكون من ثلاثة اليلات كاذبة . وبالطبع فان كل موقع جينى من هذه المواقع الثلاثة سوف يشغله اليلان . هذه المواقع الجينية الثلاثة رمز لها بالرموز D , d , C , c , E , e ولقد أوضحت الأدلة على أن ترتيب هذه المواقع الثلاثة المختلفة على النظام التالى :ـــ

- D - C - E -

ولقد تأيدت نظرية فيشر هذه عن طريق ما سجله ستاينبرج Steinberg عام ١٩٦٥ عن وجود حالة يعتقد أنها تمثل عبورا « تراكيب جديدة » بين هذه المواقع الجينية الثلاثة المكونه لهذا الموقع الجينى المركب فى نسل تزاوج ما بين

أب ذو تركيب وراثى DCe/dce وأم ذات تركيب وراثى dce/dce حيث كان النسل هذا مكوناً من ثمانية أفراد موزعة كالتالى :ـــ

أربعة أفراد يحملون التركيب الوراثى	dce/dce
ثلاثة أفراد آخرون يحملون التركيب الوراثى	DCe/dce
وطفل واحد فقط كان تركيبه الوراثى	dCe/dce

لقد استطاع ستاينبرج تفسير الحصول على التركيب الوراثى للطفل الأخير على أساس حدوث عبور وراثى فى الأب المذكر بين الموقعين الجنيين C - D ذلك لأن ستاينبرج قد استبعد تماما أن يكون حمل هذا الطفل الأخير عن طريق غير شرعى .

وللآن لم يتوصل العلماء إلى أدلة قاطعة تعضد أحدى هاتين النظريتين السابقتين عن الأخرى ولهذا فانهما مازالتا مستعملتين حتى الآن .

ونوضح فيما يلى مقارنة بين هاتين النظريتين للنظام الجينى الخاص بكل منهما ونسبة توزيع هذه المجاميع فى العشائر الأوربية .

الجينـــات			
نظام فينر	نظام فيشر	مجموعة الدم	النسبة
r	dce		٠,٣٨٥
r'	dCe	سالب المجموعة	٠,٠٠٧
r''	dcE	الدم Rh	٠,٠٠٧
ry	dCE		نادرة الحدوث
R^0	Dce		٠,٠٢٢
R^1	DCe	موجب لمجموعة	٠,٤٠٥
R^2	DcE	الدم Rh	٠,١٥٤
Rz	DCE		٠,٠٠٢

أوضحت الدراسات أيضا أن السيادة معدومة بين أزواج الاليلات الثلاثة هذه . بمعنى أن كرات الدم الحمراء التى يحملها الفرد ذو التركيب الوراثى Cc تحمل على سطحها نوعى الانتيجينات C,c . وكذلك فان كرات الدم الحمراء الذى يحملها الفرد ذو التركيب الوراثى Ee تحمل على سطحها نوعى الانتيجينات e, E . لكن وجد بالنسبة لزوج الاليلات D-d أجسام مضادة للانتيجين D فقط ولا توجد أجسام مضادة للانتيجين d . ومن ذلك نجد أننا يمكننا التعرف على الأفراد ذوى التركيب الوراثى dd باختبار دمهم بالجسم المضاد D حيث أن الجسم المضاد D لن يجمع كرات دمهم لعدم احتوائها على الانتيجين D . أما هؤلاء الأفراد الذين يتجمع دمهم بواسطة الجسم المضاد D فمعنى هذا أن تركيبهم الوراثى سوف يكون أما DD أما Dd وللتفرقة بين هذين التركيبين الوراثيين هو فقط عن طريق فحص التراكيب الجينية الخاصة بانسالهم .

اتضح أيضا أن الانتيجين D هو الذى يسبب تفتت كرات الدم الحمراء فى بعض حالات الحمل وعلى ذلك فلقد اصطلح على اعتبار أن كل التراكيب الوراثية التى تحتوى على الجين D أنها موجبة الـ Rh أى + Rh واعتبار الأفراد الأفراد السالبى الـ Rh أى ــ Rh هم هؤلاء الأفراد الذين لا يحملون فى تركيبهم الوراثى العامل D ولكنهم يحملون الاليل d فى حالة متماثلة كما هو موضح فى الجدول السابق .

الأهمية الاجتماعية لمجموعة الدم Rh ومرض تفتت كرات الدم الحمراء

Erythroblastosis fetalis

لا يعرف حتى الآن أى حالات يكون فيها دم الشخص محتويا طبيعيا على الأجسام المضادة لمجموعة الدم Rh . وبالرغم من هذا فانه من الممكن تكوين الأجسام المضادة هذه داخل جسم الانسان صناعيا إذا ما حقن شخص سالب لمجموعة الدم Rh أى ــ Rh بالانتيجين Rh . ومن هذه النقطة جاءت الأهمية

الاجتماعية لمجموعة الدم Rh . حيث نجد أنه فى بعض حالات الحمل ـــ وخاصة إذا ما كانت السيدة الحامل سالبة لمجموعة الدم Rh أى ـــ Rh وزوجها موجب لمجموعة الدم Rh أى + Rh والجنين أيضا موجب للـ + Rh ـــ فان هذه الأجسام المضادة تتكون فى جسم الأم هذه الأجسام المضادة تنتقل إلى الجنين عن طريق الدورة الدموية لتهاجم كرات دمه الموجبة الـ + Rh قبل الولادة مباشرة مما يؤدى إلا أن يصاب الجنين بحالة أنيميا شديدة تعرف باسم مرض تفتت كرات الدم الحمراء أو erythroblastosis fetalis حيث تكون هذه الأنيميا مصحوبة بالأعراض التالية :ـــ

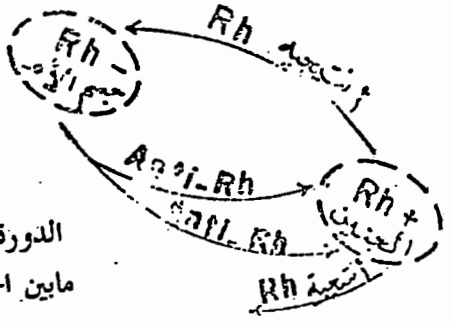
١ ـــ اصفرار الجلد jaundice ذلك لأن الشعيرات الدموية فى الكبد تزدحم ببقايا كرات الدم الحمراء المتفتتة وبالتالى فان الصفراء تمتص فى الدم .

٢ ـــ تضخم فى الكبد والطحال .

ـــ لاحظ أن هذا المرض يعتبر أيضا كمثال للتأثير المتعدد للجين أى Pleiotropic ـــ ولاسعاف مثل هؤلاء الأطفال المصابين بهذا المرض يجرى لهم عمليات استبدال ـــ وليس نقل دم ـــ دم الوليد كله الموجب الـ + Rh بدم آخر سالب الـ – Rh .

ولتفسير السبب فى هذا المرض فكما قلنا سابقا أن هذا المرض يظهر على الأجنة الموجبى الـ + Rh لأمهات سالبى الـ – Rh . وآباء موجبى الـ + Rh . من هذا نجد أن الجنين ينتج الانتيجين D على سطح كرات دمه الحمراء نظراً لأنه موجب الـ + Rh ونظراً لأن الدورة الدموية بينه وبين أمه هى دورة واحدة كما هو موضح فى الشكل التالى فان كرات الدم الحمراء هذه تمر من الجنين خلال أغشية المشيمه placenta إلى دم الأم وحيث أن الأم سالبة الـ Rh فبذلك تنتج هذه الأم مواد مضادة للانتيجين Rh الذى أتاها من جنينها . وهذه الأجسام المضادة بالتالى تنتقل خلال أغشية المشيمه ثانية إلى دورة دم الجنين وتتسبب فى تفتيت كرات دمه الحمراء لدرجة قد تؤدى إلى موته قبل ولادته أو

بعدها مباشرة . فى مثل هذه الحالات يكون خطر هذا المرض متزايدا فى الحمل الثانى والثالث .. وهذا نظرا لتركيز الأجسام المضادة فى جسم الأم .



الدورة الدموية
مابين الجنين وأمه

اكتشفت حديثا طريقة واقية تمنع جسم المرأة – Rh من تكوين أجسام مضادة للانتيجين D حيث تعتمد هذه الطريقة الوقائية على وجود نوعين من هذه الأجسام المضادة هما :

١ ــ أجسام مضادة كاملة complete anti D وهذه قادرة على تجميع وتكسير كريات الدم الحمراء الحاملة للانتيجين D .

٢ ــ أجسام مضادة غير كاملة incomplete anti D وهذه غير قادرة على تجميع وتفتيت كريات الدم الحمراء الحاملة للانتيجين D ، وبالرغم من ذلك فانها قادرة على الالتصاق بكريات الدم الحمراء + Rh فى مناطق استقبال معينة حيث تسلبها قدرتها على التفاعل وإنتاج الأجسام المضادة anti-D- . فإذا ما حقنت الأم بحقنة فى العضل تحتوى على الأجسام المضادة الغير كاملة هذه فى خلال ٧٢ ساعة بعد ولادتها لطفل + Rh فان ذلك يمنع كرات دم الطفل الحمراء والتى كانت قد مرت إلى الدورة الدموية للأم من أن تكون أجساما مضادة anti-D- .

ويمكن الحصول على الأجسام المضادة الغير كاملة incomplete anti-D هذه وذلك عن طريق حقن رجال سالبى – Rh بواسطة دم موجب الـ + Rh .