

## المحاضرة الأولى

### الوراثة المندلية

- تعريف علم الوراثة:** هو العلم الذي يدرس آلية وراثه الصفات, الاختلاف والتشابه بين الأفراد وكيفية انتقال الصفات في الكائنات الحية عبر الأجيال.
- وعلى المستوى الطبي يعنى هذا العلم بدراسة التنوعات الحيوية عند الأفراد والتي تتعلق بالصحة والمرض وآلية انتقال الصفات (الخلات) المرضية من الآباء إلى الأبناء.
- ساهمت قاعدة البيانات الوراثية البشرية في تطوير العديد من المجالات الطبية أهمها:
- فهم آلية حدوث الأمراض بشكل عام والأمراض الوراثية بشكل خاص
  - دراسات تحسين النسل
  - دراسة الجينات على المستوى الجزيئي مما وفر مصدر معلومات حول الاعتلالات الوراثية
  - التطبيقات السريرية لعلم الوراثة الطبية
  - التقييم والاستئصال الوراثي
  - التشخيص ما قبل الولادة
  - العلاج والوقاية من الأمراض الوراثية

### مؤسس علم الوراثة

يعتبر العالم غريغور يوهان مندل والد علم الوراثة ولد العالم غريغور مندل عام 1822م في النمسا، وقد اكتسب شهرته من خلال عمله على تربية نباتات البازيلاء، واستخدامها لجمع البيانات حول الجينات السائدة والمتنحية، وعندما كان مندل صبياً التحق في المدرسة في أوبافا، ثم ذهب إلى جامعة أولوموك بعد تخرجه، حيث درس العديد من التخصصات بما في ذلك الفيزياء والفلسفة، وتوفي مندل عام 1884. نشر ملاحظات أبحاثه عام 1860 وتم إهمالها حتى عام 1900. تم اعتماد قوانينه بعد اكتشاف المجهر.

### لماذا اختار العالم مندل نبات البازلاء لتجاربه؟

- الزهرة خنثى مما يتيح إجراء عمليتي التلقيح الذاتي والتلقيح الخلطي
- وجود عدة أنواع من الصفات الوراثية المتضادة

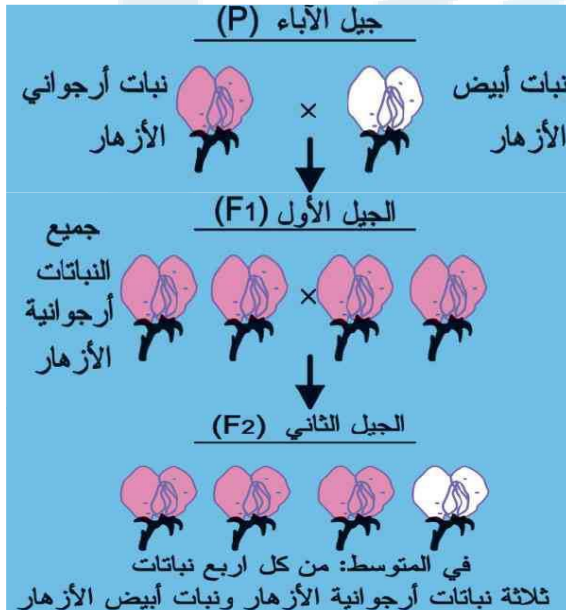
- قصر دورة حياة هذه النبتة
- سهولة زراعة نبات البازيلاء وجمع بذوره.

### تجارب العالم مندل

مكنك التجارب المصممة جيدا العالم مندل من وضع المبادئ الأساسية في الوراثة. وقد اختار لذلك حديقة تكاثر فيها نبات البازلاء. وقام بإجراء التأثير الذاتي ومن ثم منع التأثير الذاتي وقام بمنع حدوث تلوث وراثي بين أنسال النباتات الذي ينجم عن التلقيح المتبادل .

كما استطاع مندل باستخدام التخصيب الذاتي في بعض التجارب خلق تهجينات جينية محددة إذ قام بنزع السداة (العضو الذكري في الزهرة)، قبل تشكل حبات الطلع ثم قام بتأبير المدقة (العضو الأنثوي في الزهرة) الباقية بحبات طلع من سلالة أخرى من اختياره.

وتعد دراسة خلة مفردة وانتقالها من جيل إلى الذي يليه من أهم التجارب التي أجراها العالم مندل والتي ساهمت في وضع قوانين علم الوراثة المنديلية. فقد تفحص البذور من ناحية شكلها: مدورة



أو مجعدة، ومن ناحية لونها: صفراء أم خضراء. كما فحص لون الأزهار بيضاء أم أرجوانية وغيرها من الصفات المتقابلة. واستخدم مندل لتجاربه سلالات قادرة على إعطاء صفة من كل من هذه الصفات التي اختارها للدراسة. فزاوح بين نباتات تعطي فقط بذور مدورة مع أخرى

تعطي بذور مجعدة حيث ظهرت البذور المدورة في جميع أفراد الجيل الأول ثم حول نتائجه إلى بيانات رقمية.

### ملاحظات العالم مندل

عندما صالبا مندل نباتات تعطي دوما أزهار بيضاء مع أخرى تعطي دوما أزهار أرجوانية حصل في الجيل الأول على نباتات حاملة لأزهار أرجوانية، ثم ترك نباتات الجيل الأول تتزاوج مع بعضها فحصل في الجيل الثاني على نباتات تحمل أزهار أرجوانية وأخرى تحمل أزهار بيضاء وكانت نسبة الأزهار الأرجوانية إلى الأزهار البيضاء 3 إلى واحد. وقد لاحظ النسب نفسها لدى دراسة كل زوج من أزواج الصفات الأخرى.

لفهم نتائج الدراسات الوراثة لآبد من وضع رموز وراثية واضحة للأفراد المشتركين في الدراسة.

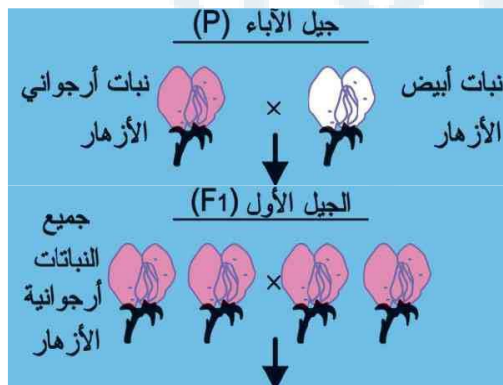
- الجيل الوالدي Parental generation: يرمز له بـ P<sub>1</sub>

- نسل الجيل الوالدي يدعى بالجيل البنوي الأول First filial generation: يرمز له بـ  $F_1$
- النسل الناتج عن تزواج أفراد الجيل الأول يدعى بالجيل البنوي الثاني Second filial generation: ويرمز له بـ  $F_2$

#### سجل العالم ماندل الملاحظات التالية بعد القيام بتجاربه:

- كل صفة هناك عاملين مسؤولين عن إظهارها (أليلين)
- الصفة المتمثلة الألائل Homoalleles هي الصفة المسؤول عن إظهارها عاملين متماثلين والسلالة التي تكون صفاتها متمثلة الألائل تدعى بالسلالة الصافية أو النقية.
- الصفة المتغايرة الألائل Heteroalleles هي الصفة المسؤول عن إظهارها عاملين مختلفين والسلالة التي تكون صفاتها متغايرة الألائل تدعى بالسلالة الهجينة.
- الصفة السائدة Dominant type: تظهر في جميع أفراد الجيل الأول عند إجراء التصلاب الاختباري. تظهر بوجود أليلين سائدين أو أليل سائد وأليل متنحي.
- الصفة المتنحية Recessive Type: لا تظهر في أي فرد من أفراد الجيل الأول عند إجراء التصلاب الاختباري. لا تظهر إلا بوجود أليلين متنحيين.
- لكل نمط ظاهري Phenotype نمط وراثي Genotype مسؤول عن ظهوره.

#### تفسير نتائج تجارب العالم ماندل للجيل الأول



X	R	R
w	Rr	Rr
w	Rr	Rr

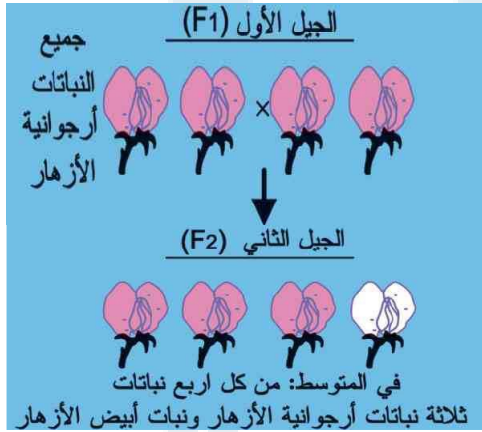
عند مزوجة نبات بازلاء يحمل أزهار بلون أرجواني مع نبات آخر يحمل أزهار بلون أبيض كانت جميع أفراد

الجيل الأول تحمل أزهار بلون أرجواني. هذا يدل على أن صفة اللون الأرجواني هي صفة سائدة كونها ظهرت في جميع أفراد الجيل الأول. لتفسير هذه النتائج وراثياً نرسم لصفة اللون الأرجواني بحرفين (أليلين)  $RR$  ونرمز لصفة اللون الأبيض  $rr$  الأعراس التي يعطيها النبات الأول  $(R + R)$  و الأعراس التي يعطيها النبات الثاني  $(r + r)$  عند تزاوج هذه الأعراس  $(R + R) \times (r + r)$  يكون النمط الوراثي لأفراد الجيل الأول كالتالي:

$25\% Rr + 25\% Rr + 25\% Rr + 25\% Rr$  والنمط الظاهري جميعها نباتات بأزهار ذات لون أرجواني.

### تفسير نتائج العالم مندل للجيل الثاني

عند مزوجة فردين من أفراد الجيل الأول للمثال السابق كانت نتائج الجيل الثاني نباتات تحمل أزهار أرجوانية وأخرى تحمل أزهار بيضاء وكانت نسبة الأزهار الأرجوانية إلى الأزهار البيضاء 3 إلى واحد.



	<b>X</b>	<b>R</b>	<b>r</b>
<b>R</b>	<b>RR</b>	<b>Rr</b>	<b>Rr</b>
<b>r</b>	<b>Rr</b>	<b>rr</b>	<b>rr</b>

### تفسر نتائج العالم مندل للجيل الثاني وراثياً على النحو التالي:

النمط الظاهري للأبوين: أرجواني الأزهار هجين  $x$  أرجواني الأزهار هجين

النمط الوراثي للأبوين:  $Rr \times Rr$

النمط الوراثي لأفراد الجيل الأول:  $25\% RR + 25\% Rr + 25\% Rr + 25\% rr$

النمط الظاهري لأفراد الجيل الأول: ربع بأزهار بيضاء , ثلاثة أرباع بأزهار أرجواني

بعد تحليل نتائج هذه التجربة وتكرارها واختيار صفات أخرى وضع مندل قانونه الأول.

### ● القانون الأول لمندل: قانون انعزال العوامل

إذا اختلف فردان نقيان في زوج واحد من صفاتهما المتبادلة، فإنهما ينتجان بعد تزاوجهما جيلًا

به صفة أحد الفردين فقط (الصفة السائدة) ثم تورث الصفتان معا في الجيل الثاني.

هذه التجارب ومثيلاتها كانت عن توريث صفة واحدة. ماذا عن توريث صفتين؟

### تطبيق قوانين مندل على دراسة توريث صفتين

اختار مندل لدراسة توريث صفتين نبات يحمل صفتين متقابلتين، الأول نبات طويل يحمل أزهار أرجوانية والثاني قصير يحمل أزهار بيضاء. عند مزوجة هذين النباتين كانت نباتات الجيل الأول جميعها طويلة وتحمل أزهار أرجوانية. مما يثبت سيادة صفة الطول والأزهار الأرجوانية.

وعند مزوجة فردين من أفراد الجيل الأول كانت نتائج الجيل الثاني موزعة على النحو التالي:

- 9 نباتات طويلة تحمل أزهار أرجوانية
- 3 نباتات طويلة تحمل أزهار بيضاء
- 3 نباتات قصيرة تحمل أزهار أرجوانية
- 1 نباتات قصيرة تحمل أزهار بيضاء

### تفسير نتائج مندل للجيل الأول (توريث صفتين)

النمط الظاهري للأبوين: نبات طويل يحمل أزهار

إرجوانية x نبات قصير يحمل أزهار بيضاء

النمط الوراثي للأبوين:  $ttrr \times TTRR$

النمط الوراثي للأعراس:  $(tr + tr) \times (TR + TR)$

النمط الوراثي لأفراد الجيل الأول:

$25\% TtRr + 25\% TtRr + 25\% TtRr + 25\%$

$TtRr$

النمط الظاهري لأفراد الجيل الأول:

100% نباتات طويلة تحمل أزهار أرجوانية

X	TR	TR
tr	TtRr	TtRr
tr	TtRr	TtRr

### تفسير نتائج مندل للجيل الثاني (توريث صفتين)

النمط الظاهري للأبوين: نبات طويل بأزهار أرجوانية x نبات طويل بأزهار أرجوانية

النمط الوراثي للأبوين:  $TtRr \times TtRr$

النمط الوراثي للأعراس:  $(TR + Tr + tR + tr) \times (TR + Tr + tR + tr)$

النمط الوراثي لأفراد الجيل الأول:

$TTRR + TTRr + TtRR + TtRr$

$TTRr + TTrR + TtRr + Ttrr$

$TtRR + TtRr + ttRR + ttRr$

$TtRr + Ttrr + ttRr + ttrr$

النمط الظاهري لأفراد الجيل الثاني:

9 نباتات طويلة تحمل أزهار إرجوانية

3 نباتات طويلة تحمل أزهار بيضاء

3 نباتات قصيرة تحمل أزهار إرجوانية

1 نباتات قصيرة تحمل أزهار بيضاء

### • القانون الثاني لمندل: قانون التوزيع الحر للعوامل الوراثية

إذا تزوج فردان نقيان مختلفان في زوجين أو أكثر من الصفات المتبادلة، فتورث صفتا كل زوج مستقلة عن الأخرى.

### تطبيقات الوراثة المنديلية على الإنسان....

ينطبق قانون مندل على وراثة بعض الصفات في الإنسان مثل :

لون الشعر (أسود - بني) - ملمس الشعر (مجعد - أملس) - الرموش (طويلة - قصيرة) العين

(متسعة - ضيقة) - شحمة الأذن (سائبة - ملتحمة).

وأيضا توارث بعض الأمراض والعيوب:

مثل: الصمم والبكم (متنحي) - بروز الفك السفلي (سائد) - تفلطح القدم (سائد) - قصر أصابع

اليد (سائد) - فقد الذاكرة (متنحي) - ارتفاع ضغط الدم (سائد)

### تمارين

- تزوج رجل مجعد الشعر نقي مع أنثى ملساء الشعر فكان جميع الأبناء مجعدي الشعر ما التركيب الجيني والمظهري للأباء والأبناء؟
- ما التركيب الجيني و المظهري لنتائج تزواج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى ملساء الشعر؟
- ما التركيب الجيني و المظهري لنتائج تزواج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى مجعدة الشعر نقية؟
- ما التركيب الجيني و المظهري لنتائج تزواج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى مجعدة الشعر هجينة؟

## المحاضرة الثانية والثالثة الوراثة المندلية وتطبيقاتها البشرية

كما ذكرنا سابقا فإن العالم ماندل قد حدد ملاحظات بان لكل نمط ظاهري نمط وراثي مسؤول عنه وأن لكل صفة عاملين (أليلين) مسؤولين عن ظهورها. والصفة السائدة تظهر بوجود أليلين سائدين أو أليل سائد وآخر متنحي. السؤال الذي يطرح نفسه الآن كيف يمكن تحديد فيما إذا كانت الصفة السائدة متماثلة الألائل (أليلين سائدين) أو متغايرة الألائل (أليل سائد وأليل متنحي). يتم ذلك باستخدام التصلب الاختباري (Test cross) لدراسة صفة واحدة (Monohybrid cross) لبيان صحة العلاقة بين النمط الجيني والنمط الظاهري.

إذا كان ناتج تهجين فرد بصفة سائدة مع فرد بصفة متنحية أفراد تحمل الصفة السائدة وأخرى الصفة المتنحية فهذا يدل على أن الأب ذو الصفة السائدة ذو نمط وراثي هجين.

إذا كان ناتج تهجين فرد بصفة سائدة مع فرد بصفة متنحية أفراد تحمل الصفة السائدة فقط فهذا يدل على أن الأب ذو الصفة السائدة ذو نمط وراثي نقي.

ومن هنا جاء قانون مندل التفرارز المستقل.

■ **التفرارز المستقل:** إذا تزوج فردان نقيان مختلفان في زوجين أو أكثر من الصفات المتبادلة، فتورث صفتا كل زوج مستقلة عن الأخرى.

نموذج التفرارز المستقل يتطابق مع سلوك الانقسام الانتصافي لصبغيين لا متماثلين. (Nonhomologous chromosomes)

يتم توريث جينتان لصفتين مختلفتين بشكل مستقل عندما تتوضعان على صبغيين مختلفين.

### كيف تأكد ماندل من قانون التفرارز المستقل؟

باجراء التزاوج المتصالب الرجعي (Backcross mating) وهو التزاوج بين فرد من أفراد الجيل الأول مع فرد يحمل الصفات المتنحية.

ظهور أنماط ظاهرية في النسل متوافقة كل واحد منها مع أنماط جينية محددة مسبقا هو دليل على التفرارز المستقل لجيننا الصفتين المختلفتين (50% أنماط جينية جديدة و 50% أنماط أبوية).

وبناء عليه كانت هذه الاستنتاجات ..

- الجينات هي وحدات كاملة منفصلة.
- توزع الجينات وانتقالها من جيل إلى الجيل التالي يشبه إلى حد كبير توزع الصبغيات في الانقسام الانتصافي أثناء تشكل الأعراس.
- الصبغيات والجينات مرتبط أحدهما مع الآخر وعدد الصبغيات أقل بكثير من عدد الجينات.
- تتوضع بعض الجينات على الصبغي نفسه وترتبط بشكل خطي وعندها تورث على شكل مجموعات.
- الجينات الموجودة على صبغيات مختلفة هي مورثات غير مرتبطة وتتفرارز بشكل مستقل.

### ■ الارتباط الجيني وتوريث الجينات المرتبطة

الجينات المرتبطة: جينات تتواجد على مواقع قريبة من بعضها على صبغي ما تنتقل مع بعضها كوحدة متكاملة دون تشكيل أي تراكيب جينية جديدة خلال الانقسام الانتصافي يرمز لها كما يلي:

**AB/ab, Ab/aB, AB/ab**

**AB/ab:** يتوضع الأليلان السائدان AB لموقعين جينيين على الصبغي الآتي من أحد الأبوين ويتوضع الأليلان المتنحيان ab على الصبغي الآتي من الأب الثاني (الصبغي المماثل)

نمط الأعراس في حال الارتباط الكامل: 0.5 AB و 0.5 ab وينتج عن التزاوج

AB/ab x ab/ab نوعان من الأنماط الجينية (0.5 ab/ab, 0.5 AB/ab)



## مقارنة بين التفاضل المستقل والارتباط الجيني

نمط التوريث	احتمالات الأعراس	التراكيب الجينية للأبناء
التفاضل المستقل	أعراس الأب الأول: AB, AB, aB, ab أعراس الأب الثاني: ab	AaBb, Aabb, aaBb, aabb ظهور تراكيب جينية مختلفة عن الأباء بنسبة 50% للتراكيب الجينية الجديدة
الارتباط الجيني الكامل	أعراس الأب الأول: AB, ab أعراس الأب الثاني: ab	AB/ab, ab/ab عدم ظهور تراكيب جينية جديدة أي نسبة التراكيب الجينية الجديدة 0%

### ■ الارتباط الجيني غير الكامل

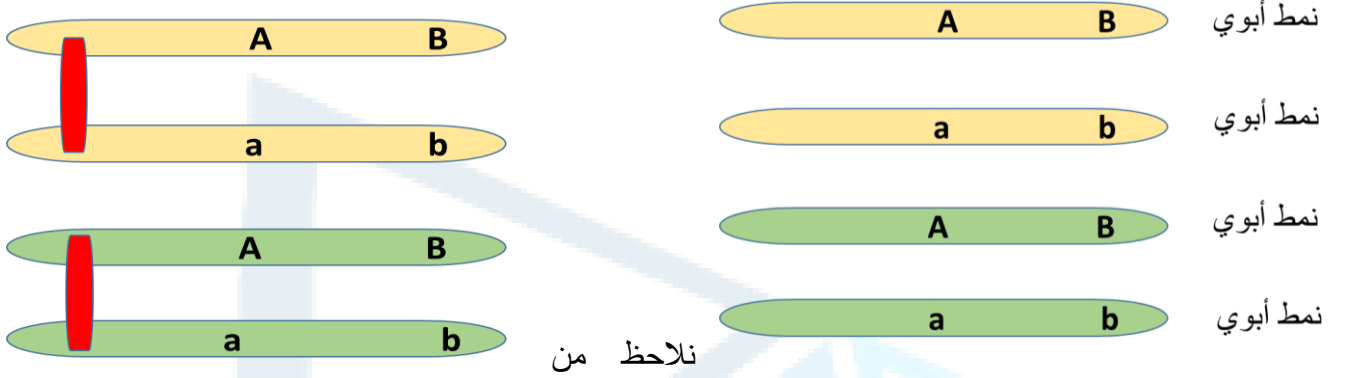
الترددية Frequency	النمط الوراثي Genotype	النمط الظاهري Phenotype
40%	AaBb	AB
10%	Aabb	Ab
10%	aaBb	aB
40%	aabb	ab

ارتباط الجينات ليس دائما كامل بسبب  
حادثة التعابر بين شقي الصبغيين  
اللامتأخيين أثناء الانقسام الانتصافي مما  
يؤدي إلى خلق تراكيب جينية جديدة. مثلا  
يعطي التزاوج بين ثنائي متخالف الألائل  
AaBb مع ثنائي متماثل الألائل  
aabb أربع أنماط جينية من بينها  
اثنان من التراكيب الجينية الجديدة.

نسبة التراكيب الجينية الجديدة 20% وهي أقل من 50% بالتالي لا يوجد تفاضل مستقل. وهي أكثر  
من 0% بالتالي لا يوجد ارتباط جيني.

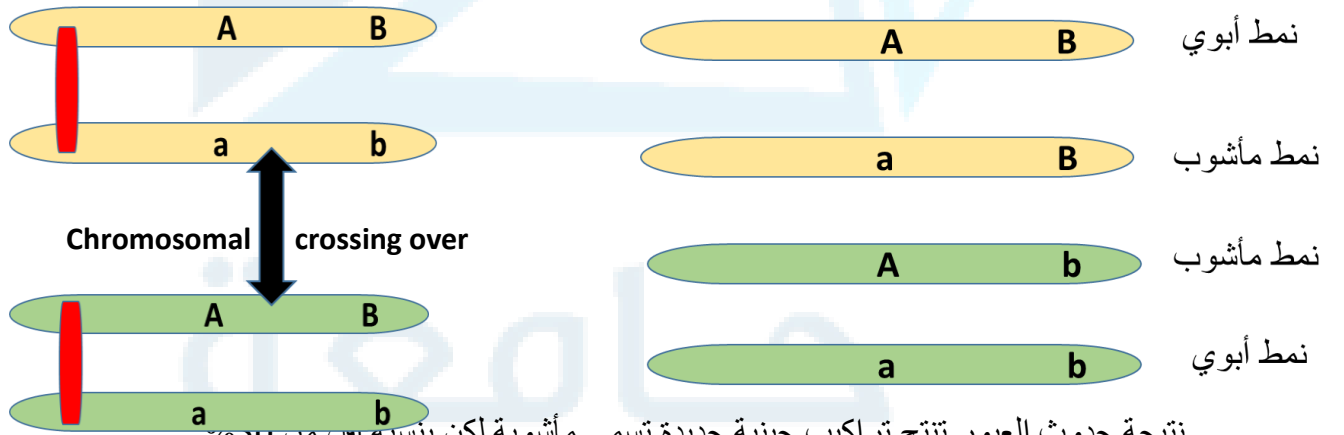
تفسير ظهور تراكيب جينية جديدة بنسبة 10 أقل من 50%

### الانقسام الانتصافي



الشكل السابق آلية حدوث الانقسام الانتصافي وتوزع الصبغيات إلى الأعراس. يتم توريث الجينات المرتبطة معا كما نلاحظ ولا يظهر لدينا أنماط جينية جديدة وإنما أنماط مماثلة تماما للأنماط الأبوية. في حال الارتباط الجيني غير الكامل يحدث عبور بين الصبغيين اللامتأخين.

### الانقسام الانتصافي



نتيجة حدوث العبور تنتج تراكيب جينية جديدة تسمى مأشوبة لكن بنسبة 50% من 100%.

### ■ أنماط الأعراس في حال حدوث تعابر جيني بين الصبغيات

يتوقف ذلك على النمط الجيني للوالد

- AB/ab (النمط المقرون cis phase): الأعراس الحاملة للألائل الغير مؤشبة: AB, ab
- الأعراس الحاملة للألائل المؤشبة: Ab, aB
- Ab/aB (النمط المفروق trans phase): الأعراس الحاملة للألائل الغير مؤشبة: Ab, aB

### ■ الخرائط الجينية Genetic maps

الخريطة الجينية: هي مجموعة المواقع الجينية المرتبطة بشكل خطي والمحددة بمسافات .  
الجين: تسلسل من أزواج من النكليوتيدات والتي ترمز معلومات خاصة بمنتج الجين (البروتين)

تستخدم الواحدة (Map unit: mu) للخريطة الجينية كل 1% من التأشيب تعادل 1 mu  
السينتي مورغان (Centimorgan: cM) وحدة قياس تستعمل من أجل تحديد المسافة بين جينتين  
على الصبغي كل 1 cM يكافئ 1% تأشيب وحوالي مليون شفع من أسس الدنا.

### ■ ترميز الجينات البشرية

تعطى الجينات رموز من أحرف كبيرة مائلة تستخدم \* لتمييز جينات بأن لها أهمية خاصة تعطى  
الجينات أرقام لتمييز بعضها عن بعض مثلاً ترمز الجين المرمزة لناعرة أمين الأدينوزين  
(Adenosine deaminase gene) بـ  $ADA^*1$ ,  $ADA^*2$

النمط الظاهري يمثل بنفس الأحرف المستخدمة في ترميز الجينات, لا يستعمل الخط المائل في  
كتابته وتستبدل النجمة بفراغ مثلاً يمثل النمط الظاهري للزيجوت متخالف الألائل  
 $ADA^*2/ADA^*1$  بـ  $ADA^*1,2$ .

في حال الأمراض الوراثية ترمز حسب موقع جيناتها يضاف حرف N لرمز الجين للدلالة على  
أنه طبيعي الحرفان R, D يشيران بالترتيب إلى الأليل متنح أو سائد يستخدم حالياً بشكل أكثر حداثة  
اسم منتج الجين (البروتين)

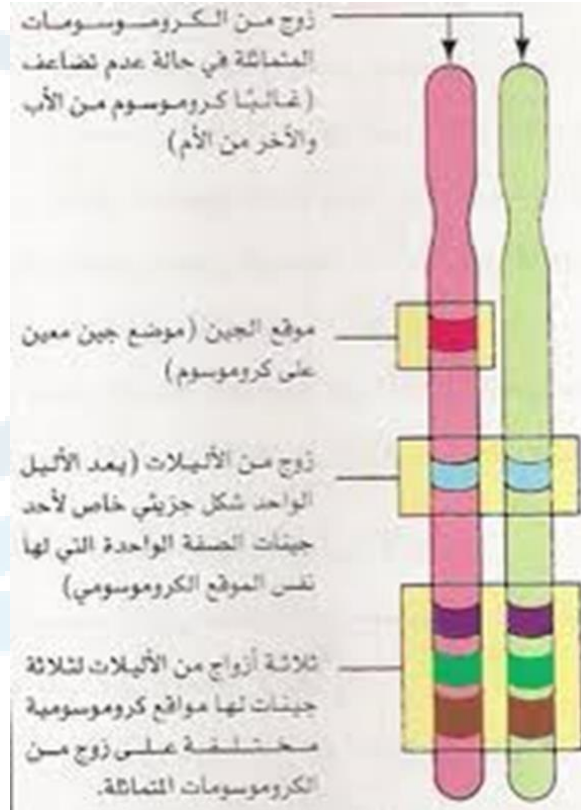
لترميز الجين مثلاً CF كان يستخدم لترميز موقع الجين المسؤول عن التليف الكيسي وبعد اكتشاف  
البروتين المرمز من قبل الجين وهو  $CRTR$  أصبح يستخدم كرمز للجين.

### ■ الألائل المتعددة (Multiple Alleles)

الفرق بين الجين والأليل

الأليل: هو شكل مختلف من الجينات بحيث يتواجد كل جين في موضع محدد على الكروموسوم في  
نسختين، تتم وراثته كل نسخة من أحد الوالدين هذه النسخ عن تُعرف باسم الأليلات وقد يحتوي  
الجين (الموقع الجيني) المعين على أليلات مختلفة متعددة

- جين الزمر الدموية ABO لدى الانسان أفضل الأمثلة عن الألائل المتعددة.
- الألائل الخاصة بهذا الجين هي:  
 $ABO*O$ ,  $ABO*A$ ,  $ABO*B$



### ■ النمط الجيني والنمط الظاهري للزمر الدموية

تختلف زمر الدم فيما بينها بسلسلة قليل السكريد Oligosaccharide chain (المستضد H المرتبطة على سطح الكرية الحمراء).

المنتج والوظيفة	الأليل
أنزيم ناقلة الغليكوزيل (Glycosyltransferase) يضيف زمرة N-acetylgalactosamine إلى المستضد H ليشكل قليل السكريد نمط A	<b><math>ABO*A</math></b>
أنزيم مغاير من ناقلة الغليكوزيل (Glycosyltransferase) يضيف زمرة Galactose إلى المستضد H ليشكل قليل السكريد نمط B	<b><math>ABO*B</math></b>
في حال وجود الأليلين <b><math>ABO*A</math>, <math>ABO*B</math></b> يصنع نمطي ناقلة الغليكوزيل ويتشكل نمطا قليل السكريد <b><math>A</math>, <math>B</math></b>	

## الوراثة المندلية على

## البشرية ( Human Genetics )

وراثة الخلايا لدى  
غيره من الكائنات  
التالية:

المجتمع البشري من  
صغيرة وأزمنة أجيال  
مقارنة بباقي الكائنات.  
توقع تناسبات ماندل بين  
ذرية من زواج واحد.

Genotype	Phenotype
$ABO^* A / ABO^* A$	ABO A
$ABO^* A / ABO^* B$	ABO AB
$ABO^* A / ABO^* O$	ABO A
$ABO^* B / ABO^* B$	ABO B
$ABO^* B / ABO^* O$	ABO B
$ABO^* O / ABO^* O$	ABO O

## ■ تطبيقات الانسان الوراثة

لا يمكن دراسة  
الانسان مثل  
للأسباب

- يتكون  
عائلات  
طويلة
- لا يمكن  
أفراد

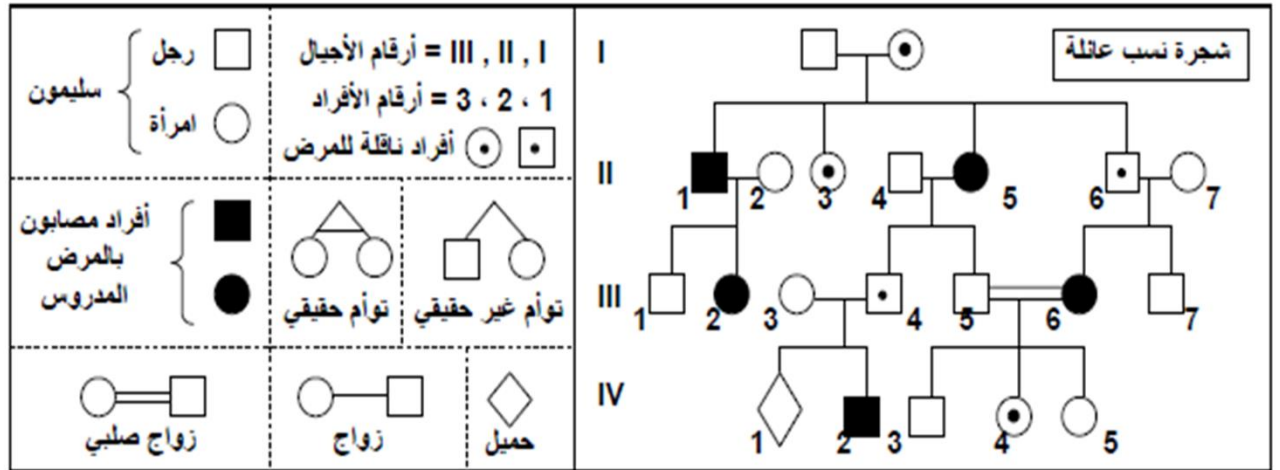
• لا يمكن إجراء تزاوج بين أفراد النسل لزواج واحد لاعتبارات أخلاقية ومعنوية.

الطرق المستخدمة لدراسة الخلايا البشرية حسب قوانين مندل:

a. دراسة وتحليل بيانات أعداد كبيرة من البشر حيث تجمع البيانات وتطبق عليها طرائق حسابية لاستنتاج فيما إذا كانت خلية موروثية. هذه الطريقة تستغرق وقت طويل وكلفة عالية.

b. دراسة وراثية خلة مابين الأقارب ضمن عائلات مفردة ويفضل أن تكون العائلات كبيرة وممتدة لعدة أجيال. هذه الطريقة أسهل مقارنة بالدراسات السكانية وتستخدم بشكل واسع لدراسة الأمراض الوراثية لدى الانسان.

### ■ شجرة النسب الوراثية لدراسة خلة ضمن عائلة

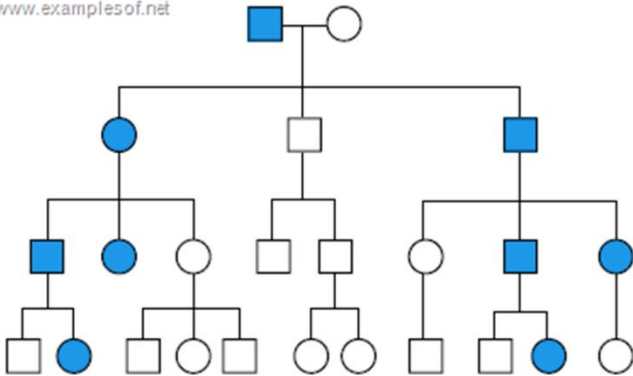


### ■ نماذج توريث خلة (أحادية الجين Monogenic) ما ضمن عائلة

#### 1. النموذج الجسدي السائد Autosomal dominant

من أهم سمات هذا النموذج:

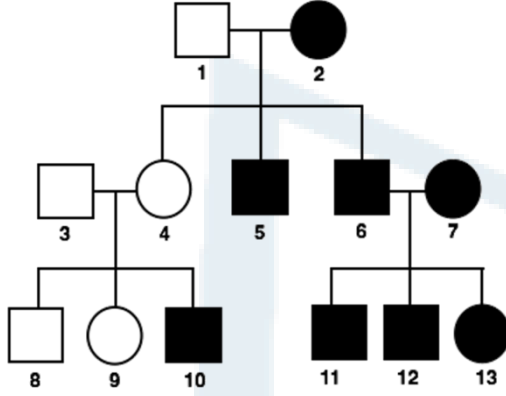
www.examplesof.net



- حوالي 200 حالة وراثية بشرية سببها جينات جسدية سائدة يمكن أن تؤثر في أي عضو في الجسم.
- تظهر الأفراد المصابة عبر أجيال متعاقبة وبشكل متساوي بين الذكور والإناث.
- كل فرد مصاب أحد والديه بالضرورة مصاب.
- الأبوين الغير مصابين لا يولد لهما طفل مصاب.

## 2. النمذج الجسدي المتنحي Autosomal recessive

من أهم سمات هذا النمذج:



- تؤثر في العديد من الأعضاء في الجسم
- تنجم عن عيب في أليلين في الموقع نفسه من الصبغيين
- تتميز شجرة النسب بخلوها من إصابة أحد الوالدين اللذين لديهما ولد مصاب
- عدم وجود فرق بين عدد الذكور والإناث المصابين
- تظهر الإصابة لدى كل الأولاد في حال كان الوالدان مصابين وتظهر أيضا لدى زواج الأقارب.

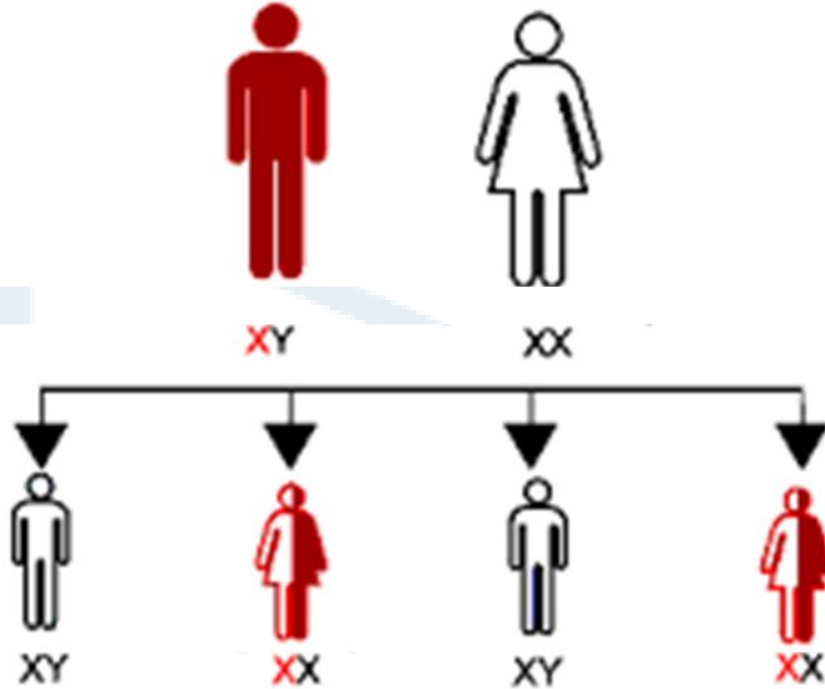
## 3. الوراثة المرتبطة بالصبغي: X

المناطق الجسدية الكاذبة (Pseudoautosomal) هي مناطق مشتركة بين الصبغيات الجنسية يحدث فيها عمليتي التشابك (Synapsis) والتعابر (Crossing over) بين الصبغي X والصبغي Y.

هناك مناطق محددة (جينات) على الصبغي Y معروفة بمسؤوليتها عن حدوث اضطرابات هذه المناطق تتواجد في القسم الغير جسدي الكاذب Non-pseudoautosomal portion

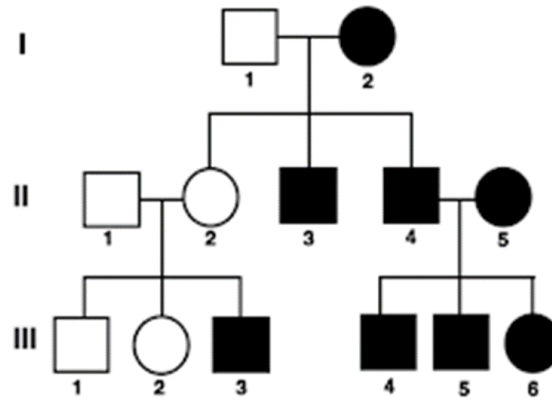
هذه الجينات عددها حوالي 23 جين وهي مقتصورة على الذكور Holandric genes

عند الصبغي X هناك حوالي 285 جين تحدث فيها اضطرابات. يوجد نمذجي ثوريث مرتبطين بالصبغي X. الأول نمذج مرتبط بالصبغي X متنحي والثاني نمذج مرتبط بالصبغي X سائد.



a. نموذج مرتبط بالصبغي X متنحي (X-linked recessive)

- كل الذكور لأم تحمل خلية ما يحملون النمط الظاهري المرتبط بتلك الخلية.
- إذا كان الأب يحمل الخلية المتنحية لا تظهر لدى الأولاد ذكورا أو إناثا أي ملامح تشير لتلك الخلية.

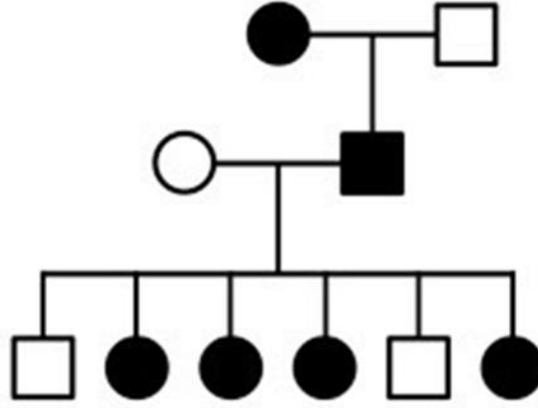


مرتبط بالصبغي  
 (X-linked

b. نموذج  
 X سائد  
 dominant)



يؤدي وجود أليل سائد مرتبط بالصبغي X في شجرة نسب إلى ظهور النمط الظاهري المرتبط بوجود الأليل لدى الذكور والإناث.



البيئة على

التأثيرات

دراسة توريث الخلايا حسب القوانين المندلية

تتحدد قدرة بعض الجينات في التعبير عن نفسها وترميز النمط الظاهري بالعوامل البيئية المحيطة بالمتعضية مثل درجة الحرارة ونمط التغذية.

أمثلة عن التأثيرات البيئية:

- أرنب هيمالايا: درجة الحرارة في منطقة الفراء الأبيض حوالي 33 درجة مئوية الفراء الأسود أقل من 33 درجة مئوية.



- نبات الهيدرانج Hydrangea: تمتاز أزهاره بلون أزرق في تربة حامضية وبلون وردي في تربة قلوية.



- تأثير الانتفاذ Penetrance والتعبير Expressivity على دراسة توريث الخلايا حسب القوانين المندلية

الانتفاذ: هو مقدرة جين ما أو مجموعة من الجينات على التعبير عن نفسها في نمط ظاهري

التعبير: التعبير الناتج عن نمط جيني نافذ

مثال:

1. زيادة عدد الأصابع عند الانسان (العنث) Polydactyl

الحالة الطبيعية لعدد الأصابع ناجمة عن نمط جيني متنحي متماثل اللواقح ( $pp$ ) أما صفة زيادة الأصابع تعود إلى جين جسمية سائدة ( $Pp$ ) لوحظ أن الأفراد الحاملين للجينة السائدة لا يظهرون جميعا زيادة في عدد الأصابع والسبب أن هذه الجين السائدة لم تنفذ لديهم جميعا.

2. الجينات المميتة المتنحية قد تكون غير مميتة عندما يكون انتفاذ وتعبير النمط الجيني غير تام وعندها تسمى الجينات التحت مميتة.

تبين للعالمين Ronald Aylmer Fisher و Douglas Scott Falconer أن الكثير من الخلات محكومة كل واحدة منها بعدة جينات, وأثبتت عدة دراسات لاحقة أن قلة من الأمراض الوراثية البشرية تتبع قانون الوراثة المنديلية بأن كل خلة محكومة بجين واحدة.

إثبات العلاقة ما بين النمط الجيني والنمط الظاهري ليس بالأمر السهل وهنا ظهرت لدينا مفاهيم جديدة لتوريث الصفات.

فمصطلح الوراثة وحيدة الصبغي Monogenic inheritance: يطلق على دراسة الخلة التي يتحكم بظهورها جين واحد وهو ما تنطبق عليه قوانين الوراثة المنديلية.

أما مصطلح الوراثة عديدة الجينات Polygenic inheritance: يطلق على دراسة الخلة التي يتحكم بظهورها عدة جينات وهنا لا يمكن تطبيق قوانين الوراثة المنديلية وهذا ما نسميه علم الوراثة اللامنديلية.

يمكن تقسيم الوراثة اللامنديلية:

#### ■ الوراثة عديدة الجينات Polygenic inheritance:

هي الوراثة التي يتحكم بها الكثير من الجينات الواقعة في مواضع مختلفة دون أن تؤثر بها العوامل البيئية. تأثير الجينات هنا تراكمي (يسهم كل جين بجزء من ظهور الخلة) وهو ما يشار إليه بالوراثة الكمية (Quantitative inheritance).

مثال على الوراثة عديدة الجينات: لون العيون: تتوضع الجين *OCA2* المسؤولة عن اصطناع الميلانين على الصبغي 15 ويسبب غيابها المهق (Albinism).

تعطي الألائل المتنحية من الجين *OCA2* لون العيون الزرقاء وتعطي الألائل السائدة من الجين *OCA2* لون العيون البنية. تتوضع على الصبغي 15 بالقرب من الجين *OCA2* جين آخرى تؤثر في تعبيرها تدعى *HERC2*. تعيق الألائل المتنحية للجين *HERC2* تأثير الجين *OCA2* مما يؤدي إلى ظهور العيون الزرقاء.

#### ■ الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance:

تستخدم لوصف خلات تتحكم بها عدة جينات بالإضافة للعوامل البيئية. تتبع كل جين من الجينات قوانين ماندل في الوراثة. تتضافر عدة جينات بالإضافة للعوامل البيئية لإعطاء نمط ظاهري معين

مع غياب لملامح السيادة والتتحي. تأثير الجينات تراكمي وليس بالضرورة أن تكون مساهمتها في النمط الظاهري متساوية.

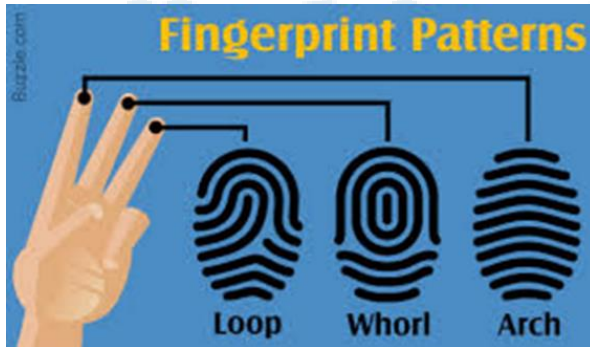
كمثال على الوراثة عديدة العوامل (بعض الأمراض):

- مرض سرطان الرئة وجود العوامل الجينية المؤهبة لظهور السرطان لا يكفي لظهور المرض, يجب توافر عوامل أخرى كالتدخين والهواء الغير نقي وبيئات العمل الملوثة.
  - السكري من النمط الثاني (Type II diabetes) تسهم بعض الجينات بشكل كبير في تطور المرض أما باقي الجينات فتكون مساهمتها ضئيلة.
  - الشقيقة (الصداع النصفي) تسهم جين تقع على الصبغي الأول في الحساسية تجاه الصوت في حين أن جين آخر تقع على الصبغي الخامس تؤدي إلى الصداع النابض والحساسية تجاه الضوء وجين ثالثة تقع على الصبغي الثامن تؤدي إلى الغثيان والإقياء.
- عند دراسة الوراثة عديدة العوامل تأخذ الخلايا أنماط معينة:

a. **الخلايا المتقطعة:** الخلايا عديدة العوامل ذات نمط ظاهري محدد مثل داء السكري من النمط الثاني.

b. **الخلايا ذات التنوع المتواصل للنمط الظاهري:** لاتعبر الجينات التي تتحكم بالخلية عن نمط ظاهري محدد وإنما بدرجات مختلفة مثل طراز البصمة والطول والذكاء.

### ■ الخلايا ذات التنوع المتواصل للنمط الظاهري



1. طراز البصمة (Fingerprint pattern)

مايحدد طراز البصمة هو انتشاءات الجلد على أطراف الأصابع في أنماط بارزة تدعى حروف جلدية Dermal ridges. ترتصف هذه الحروف لتشكل عرى (Loops), أو دوارات (Whorls) أو أقواس (Arches). تتحكم مجموعة من الجينات في عدد الحروف وتشاركها العوامل البيئية في

اختلاف البصمة من انسان لآخر حتى في التوائم المتماثلين. تتغير البصمة أثناء الحمل بين الأسابيع 6 و 13 بسبب ملاصقة أصابع الجنين للكيس السلوي.

## 2. الطول (Height):

تأثير العوامل البيئية في وراثة الطول أكثر وضوحا من باقي الخلايا. حوالي 50 جين تتحكم بخلة الطول.

الأفراد الذين لا يتغذون بشكل جيد لا يصلون إلى قامات طويلة رغم امتلاكهم للعوامل الجينية المؤهبة لذلك مثلا متوسط الطول للجيل الحالي حوالي 165 سم وفي جيل 1950 حوالي 150 سم ويعود ذلك إلى تحسن الشروط الصحية ونوعية الغذاء.

## 3. الوزن (Weight):

تتحكم في هذه الخلة جينات عدة تؤثر في الشهية وعوامل بيئية تتعلق بكمية الطعام ونوعيته إضافة إلى النشاط الفيزيائي للفرد والحالة النفسية.

### ■ الطرق المتبعة للتحقق من الخلايا متعددة العوامل

1. الاختطار التجريبي (Empiric Risk)
2. قابلية الانتقال بالوراثة (Heritability)
3. التبني (Adoption)
4. التوائم (Twins)
5. دراسات الارتباط الواسع للمجين (Genome-Wide Association Studies)

### ■ الاختطار التجريبي (Empiric Risk)

يعرف الاختطار التجريبي بأنه إحصاء يعتمد على ملاحظات علماء الوراثة لتوقع نسبة حدوث خلة متعددة العوامل لدى شخص .

**معدل الوقوع (Incidence rate) :** عدد الحالات الجديدة من الاضطرابات المشخصة المسجلة كل عام في مجتمع سكاني ذي حجم معلوم.

**معدل الانتشار (Prevalence rate) :** عدد الأفراد ضمن مجتمع سكاني الذين يملكون اضطرابا ما خلال فترة محددة من الزمن.

يزداد الاختطار التجريبي كلما ازدادت القرابة بين الأفراد ضمن العائلة الواحدة كما بينت الدراسة على الشفة المشقوقة . يعمل بهذه الطريقة لدى دراسة الاضطرابات متعددة العوامل التي تفتقر للمعلومات حول سبب حدوثها أو طريقة انتقالها أو التي تصيب أحد الجنسين أكثر من الآخر.



### ■ قابلية الانتقال بالوراثة (Heritability)

تقدير نسبة تنوع النمط الظاهري لخلّة ما بسبب اختلافات جينية وذلك في مجتمع سكاني ما ضمن فترة زمنية محددة. تختلف عن الاختطار التجريبي أنها تركز على الاختلافات الجينية كسبب للتنوع بينما الاختطار قد ينجم عن تأثيرات بيئية.

يعزى التنوع الجيني في الخلّة متعددة الجينات في معظم الحالات إلى تراكم تأثير الألائل متنحية لجينات مختلفة.

قد تؤثر ثلّة من الألائل السائدة في النمط الظاهري لبعض الخلات لكن بسبب ندرة هذه الألائل السائدة لا تسهم بشكل كبير في قابلية الانتقال بالوراثة.

تتأثر هذه الطريقة بالروكبة Epistasis ويقصد بها التفاعل ما بين الألائل لجينات مختلفة .

تواجه هذه الطريقة صعوبة عند الانسان بسبب صعوبة تثبيت وتحديد تأثير العوامل البيئية وأسهل لدى النبات والحيوان لسهولة تثبيت العوامل البيئية وتحديدها.

### ■ التبني (Adoption)

يتشارك الشخص المتبنى العوامل البيئية دون الجينية مع العائلة المتبنية ويتشارك العوامل الجينية دون البيئية مع الوالدين البيولوجيين. أجريت دراسة على الوالدين البيولوجيين والوالدين المتبنين والأولاد المتبنين لمعرفة مدى تأثير كل من العوامل الجينية والبيئية. تناولت الدراسة الموت قبل سن الخمسين بسبب أمراض خمجية (Infectious disease) أو بسبب أمراض قلبية وعائلية (cardiovascular disease). فكانت النتائج التالية:

a. ارتفاع نسبة موت الوالدين البيولوجيين قبل سن الخمسين لأسباب خمجية يزيد من معدل موت الأولاد المتبنين قبل سن الخمسين بخمس مرات مقارنة مع المجتمع السكاني. والتفسير وجود تغيرات في جينات الجهاز المناعي تجعل هؤلاء الأفراد أكثر استعدادا للإصابة بالأخماج.

b. ارتفاع نسبة موت الوالدين المتبنين قبل سن الخمسين لأسباب قلبية وعائية يزيد من معدل موت الأولاد المتبنين قبل سن الخمسين بثلاث مرات مقارنة مع المجتمع السكاني. هنا يظهر تأثير العوامل البيئية بشكل جلي.

### ■ التوائم (Twins)

تقسم التوائم إلى: توائم متماثلة Identical twins وتوائم إخوان Fraternal Twins

التوائم المتماثلة: تنشأ من زيجوت واحد انقسمت إلى مضغتين, وحيدة الزيجوت MZ Monozygotics التوائم هنا متماثلة جينيا.

التوائم الإخوان: تنشأ من لاقحين مختلفين نتيجة تلقيح بويضتين مختلفتين, ثنائية الزيجوت DZ Dizygotic. التوائم هنا تشترك بنصف جيناتها.

درس العلماء معدلات التوائم (Concordance rates) والخلات المشتركة بين نماذج التوائم وسجلت الملاحظات التالية:

إذا كانت الخلّة محكومة بجين واحد فإن نسبة ظهورها عند التوائم المتماثلة تبلغ 100% و 50% بين التوائم الإخوة إذا كانت هذه الخلّة سائدة.

إذا كانت الخلّة محكومة بعدة جينات فإن معدلاتها بين التوائم المتماثلة أعلى بشكل واضح من المشاهد بين التوائم الأخوة.

عند فصل التوائم المتماثلة بقيت معدلات التوائم عالية بينها بالرغم من الظروف المختلفة وهو ما يؤكد الأثر الجيني الكبير مقارنة بالبيئي.

#### الجدول يوضح معدلات التوائم بالنسبة لبعض الخلّات المدروسة

الخلّة (Trait)	التوائم المتماثلة MZ (identical) twins	التوائم الأخوة DZ (fraternal) twins
حب الشباب Acne	14%	14%
مرض الزهايمر Alzheimer disease	78%	39%
فقد الشهية العصابي Anorexia nervosa	55%	7%
التوحد Autism	90%	4.5%
اضطراب ذو وجهين Bipolar disorder	33-80%	0-8%
الشفة المشقوقة بدون حنك مشقوق Cleft lip with or without cleft palate	40%	3-6%
فرط ضغط الدم Hypertension	62%	48%
انفصام عقلي أو فصام Schizophrenia	40-50%	10%



## ■ دراسات الارتباط الواسع للمجين (Genome-Wide Association Studies)

تهدف هذه الطريقة إلى تحليل الخلايا من خلال مقارنة واصمات جينية (Gene markers) في كامل المجين بين مجموعتين كبيرتين من الأفراد الأولى لديها خلة محددة أو مرض ما والثانية خالية من تلك الخلة أو المرض.

أنواع الواصمات الجينية:

1. التعدد الشكلي وحيد النكليوتيد (Single nucleotide polymorphism SNP) هو تغير في شفع واحد من الأسس ضمن تسلسل ما هذا التغير موجود لدى 1% على الأقل من السكان تجرى سلسلة Sequencing لكامل المجين لكل من مجموعة أسوياء ومجموعة أفراد لديهم الاعتلال نفسه لاكتشاف SNPs. تقارن بعدها SNPs المكتشفة بين المجموعتين وتحدد تلك المشتركة بين الأفراد المرضى قد يكون أحد

SNPs أو بضعة منها على علاقة بالاعتلال أو قرينة من الجين أو الجينات المسؤولة عن الاعتلال والتي يطلق عليها اسم الجينات المرشحة (Candidate genes).

مثال: دراسة ظهور شعر أشقر عند بعض سكان جزر Solomon الاستوائية



تمت مقارنة 43 شخص يملك شعر أشقر و 42 آخرين يملكون شعرا أسود ذوي الشعر الأشقر يملكون SNP على الصبغي التاسع ضمن جين تدعى TYRP1 (tyrosine related protein 1) هذا الجين يتحكم بالميلانين وتؤدي الطفرة في هذا الجين إلى أحد أنواع المهق (Albinism).

2. تغيرات في عدد النسخ (Copy number variants)

(CNVs): تسلسل من الدنا يتكرر لعدد متباين من المرات بين الأفراد المختلفين.

3. التعبير الجيني (Gene expression): معرفة فيما إذا كانت هناك زيادة أو نقص في التعبير عن جينات معينة لدى الأفراد هو المسؤول عن ظهور الخلة أو الإصابة بالمرض. يرتبط مفهوم التعبير الجيني مع التبدل بالتخلق المتوالي (Epigenetic change) الذي يؤثر في التعبير الجيني دون المساس بتسلسل الدنا.

### ■ اضطرابات المتقدرات (Mitochondrial disorder)

متقدرات (mitochondria) ومفردها متقدرة (mitochondrion) كلمة مشتقة من كلمتين اغريقيتين Mito وتعني خيط، و Chondrion وتعني حبيبة.

توجد مئات المتقدرات في هيولى كل خلية، كل متقدرة تملك من 2 إلى 10 صبغيات حلقيه تورث المتقدرات جميعا من الأم. اضطرابات المتقدرات بسبب طفرات في صبغياتها تنتقل لجميع الأولاد عن طريق الأم المصابة ولا يوجد أي خطورة على نسل الرجل المصاب.

تحتوي الخلية البويضية (Oocyte) نحو 100000 متقدرة وعند نضجها ينخفض العدد ليتراوح بين 10 إلى 100 متقدرة. يتم تخفيض عدد هذه المتقدرات من خلال عملية الاختناق الجيني.

**الاختناق الجيني Genetic bottleneck:** الألية التي تسهم بتخفيض عدد المتقدرات أثناء تنضيج الخلية البويضية وإزالة الكثير من المتقدرات الحاوية على تشوهات بنيوية في المجين المتقدري.

يتضاعف عدد المتقدرات خلال الأيام الأولى لانقسام الخلايا المضغية (Embryogenesis) ليصل إلى 10000 أو أكثر في أي خلية

في حال حدوث طفرة في المجين المتقدري فإن المصادفة هي وحدها من يحدد جهة توزع المتقدرات في الخلايا البنات والأنسجة. يظهر تأثير الطفرات في المجين المتقدري على إنتاج الطاقة في الأنسجة التي تتطلب مستويات عالية من الطاقة مثل الدماغ، العضلات، الكبد، والقلب إذا كانت الغلبة للمتقدرات الطافرة في هذه الأنسجة.

### مصطلحات هامة في اضطراب المتقدرات

- **حمل الطفرة المتقدري (Mitochondrial mutation load):** معدل الدنا المتقدري الطافر إلى معدل الدنا المتقدري الطبيعي.
- **الهيولى المثلية (Homoplasmy):** الخلايا التي تحتوي المتقدرات فيها على المجين نفسه، أي إما كل المتقدرات سليمة وإما متقدرات حاوية على مجين فيه الطفرة نفسها.
- **الهيولى المتغايرة (Heteroplasmy):** الخلايا تحتوي نوعين من المتقدرات جزء منها حاو على المجين الطبيعي وآخر حاو على مجين طافر.

تم التعرف على نحو 59 طفرة في المجين المتقدري مرتبطة باعتلالات نادرة تبلغ تكراريتها واحد من كل 10000 من المواليد الأحياء. ترتبط حدة المرض المتعلق باعتلالات المتقدرات بعدة عوامل:

1. نوع الجين الطافرة ومكان الطفرة.
2. كيفية توزع المتقدرات الطافرة بين الأنسجة خلال مراحل الانقسام المبكرة للتطور الجنيني.
3. حمل الطفرة المتقدري في نسيج ما اللازم لظهور الأعراض السريرية.

■ الاعتلالات المرتبطة بطفرات في مجين المتقدرات

1. اعتلال الصرع الرمعي العضلي والألياف الحمراء الممزقة Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fiber (MERRF):

ينجم عن طفرة نقطية في الجين المرمزة للRNA الناقل للحمض الأميني الليزين. هذا يؤدي إلى عوز في إنزيمات السلسلة التنفسية. النمط الظاهري لهذه الحالة يتجلى بالصرع الرمعي العضلي وعدم تنسيق الحركة أو الرنح (ataxia) والاعتلال العضلي (myopathy) وتتكس في الأعصاب النخاعية (Degeneration of spinal nerves).

2. اعتلال العصب البصري ليبر (Leber optic neuropathy (LHON

3. الاعتلال العصبي المترافق مع الرنح والتهاب الشبكية الصباغي, Ataxia, Neuropathy, and Red Pigmentosa (NARP)

4. الاعتلال الدماغي المتقدري مع الحمض اللاكتيكي ونوبات سكتة

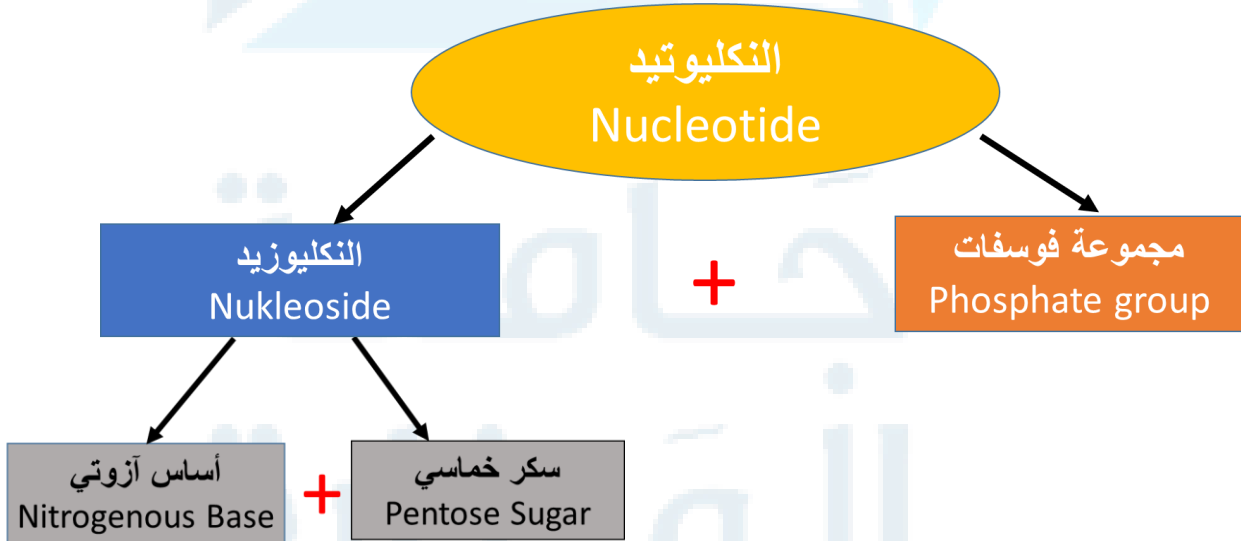
Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes

## المحاضرة الخامسة

### المادة الوراثية وبنيتها الكيميائية

تتوضع المادة الوراثية عند حقيقيات النوى على شكل خيوط طويلة جدا ملتفة ضمن النواة تدعى خيوط الكروماتين والتي تتألف كيميائيا من الحموض النووية (DNA بشكل أساسي والقليل من RNA) وبروتينات الهستونات.

يتألف كل حمض نووي كيميائيا من تتالي وحدات تدعى النكليوتيدات وكل نكليوتيد يتألف من نكليوزيد ومجموعة فوسفات. النكليوزيد بدوره يتألف من سكر خماسي و أساس آزوتي.

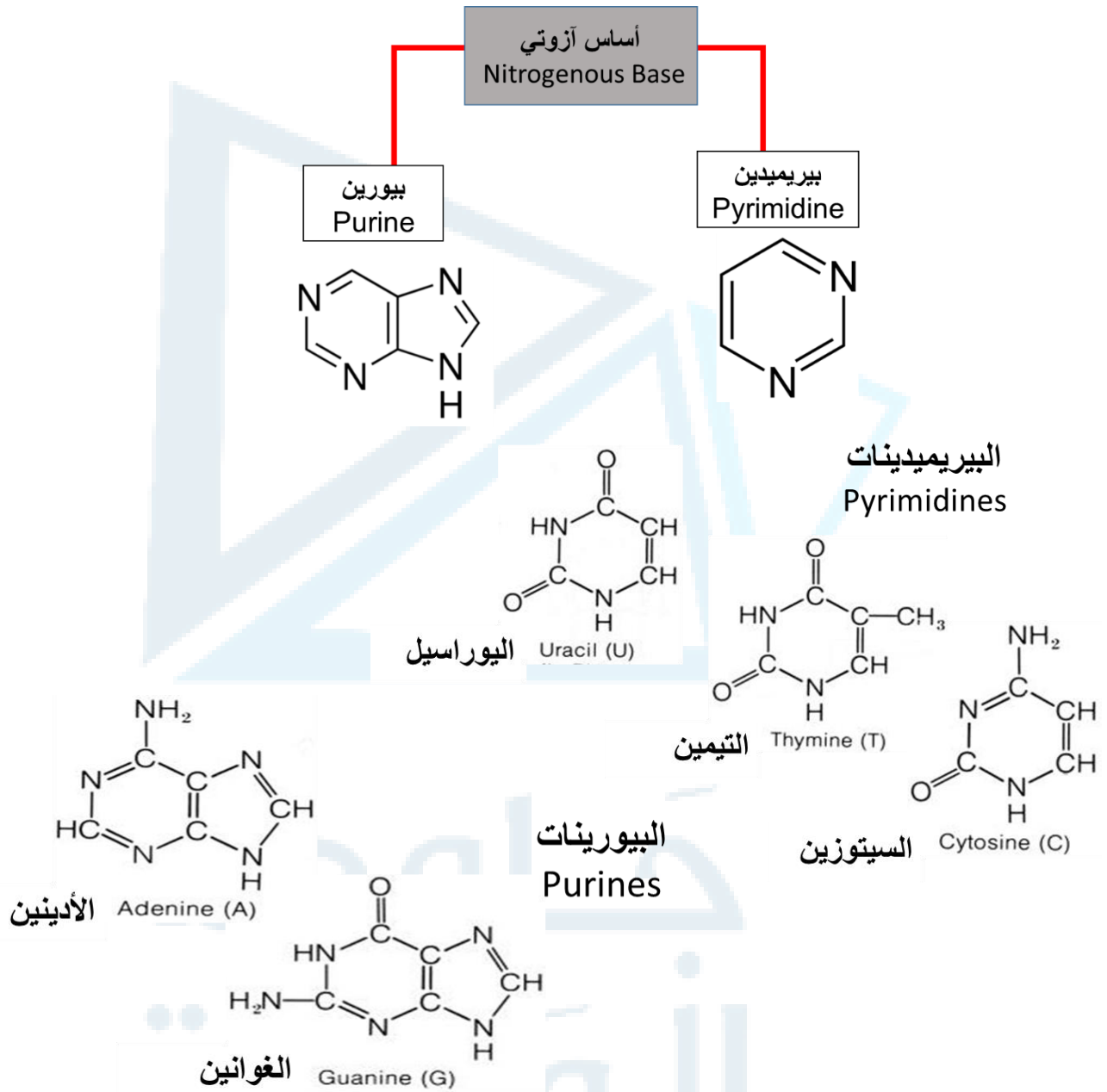


تقسم الأسس الأزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووية إلى بيريميديينات وبيورينات تضم البيريميديينات كل من السيتوزين والتايمين واليوراسيل. بينما تضم البيورينات كل من الغوانين والأدينين.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

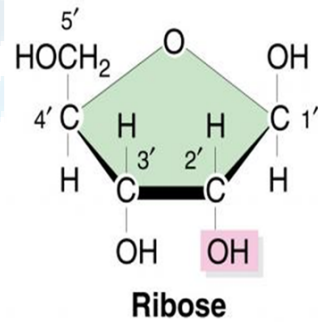
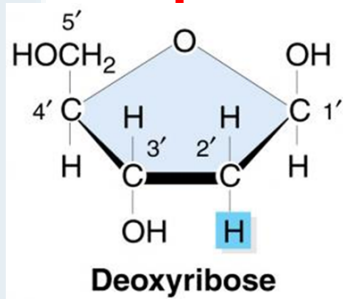
■ البنية الكيميائية للأسس الآزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووية



■ البنية الكيميائية للسكر الداخل في تركيب الحموض النووية

سكر الريبوز الخماسي هو السكر الذي يدخل في تركيب الحموض النووية ويعتبر الحجر الأساس في سلسلة الحمض النووي. يتواجد سكر الريبوز في الحمض النووي الريبوزي (RNA) أما سكر الريبوز منقوص الأوكسجين فيتواجد عند الحمض النووي الريبوزي منقوص الأوكسجين (DNA).

سكر خماسي  
Pentose Sugar

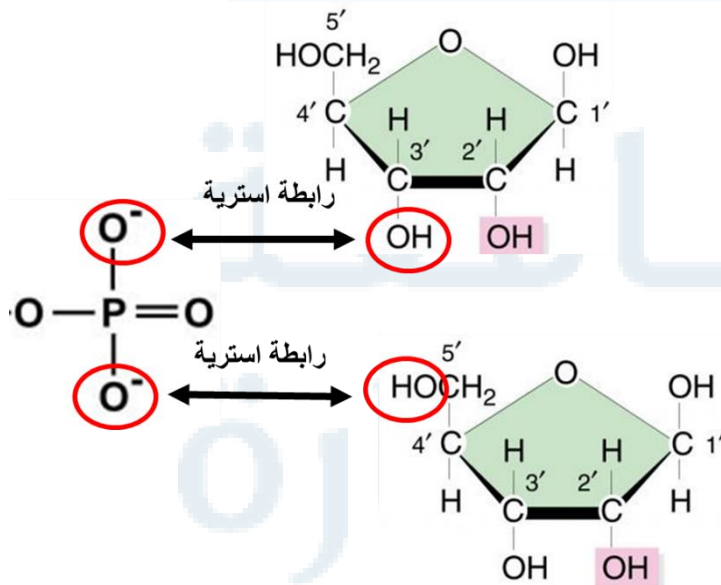


سكر الريبوز منقوص الأوكسجين

سكر الريبوز

جزيئات

ترتبط



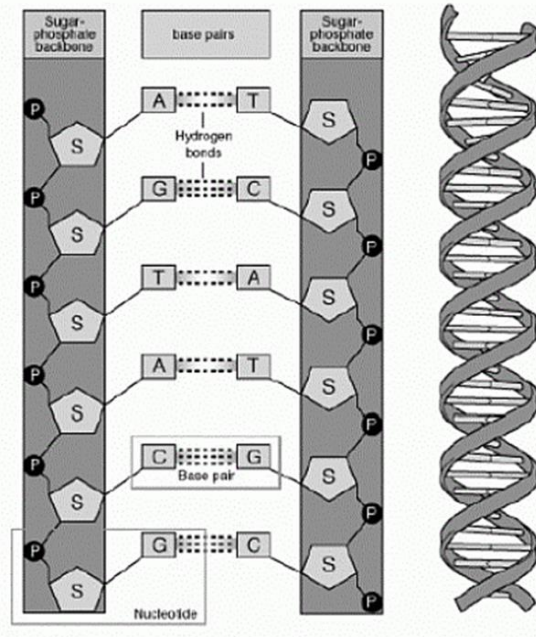
السكر مع بعضها البعض في سلسلة الحمض النووي بواسطة مجموعة الفوسفات برابطة فوسفاتية ثنائية الاستر. حيث ترتبط مجموعة الفوسفات مع زمرة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم 3 فتحة من السكر الأول برابطة استرية وترتبط هذه المجموعة أيضا مع زمرة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم 5 فتحة من السكر الثاني أيضا برابطة استرية. لذلك تسمى الرابطة بين سكرين في سلسلة الحمض النووي برابطة فسفو دي استر.

■ بنية DNA الفراغية

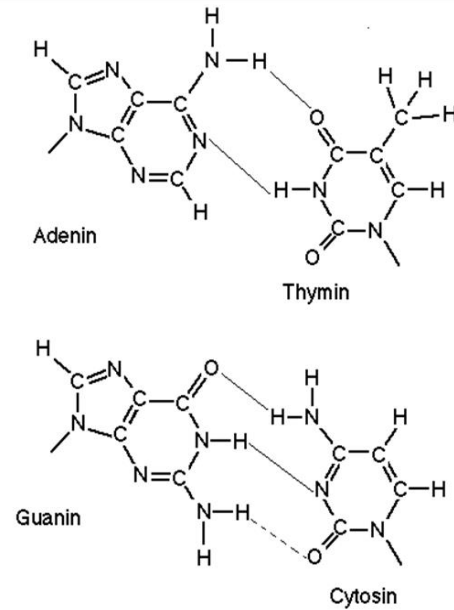


اكتشف كل من الباحثين James Watson و Francis Crick في عام 1953 بتطبيق انعراج الأشعة X على الدنا المبلور (Crystallized DNA) أن الدنا يأخذ شكل حلزوني ثنائي الطاق عكسي التوازي (Antiparallel Double Stranded Helix). ترتبط السلسلتان معاً عن

### بنية DNA



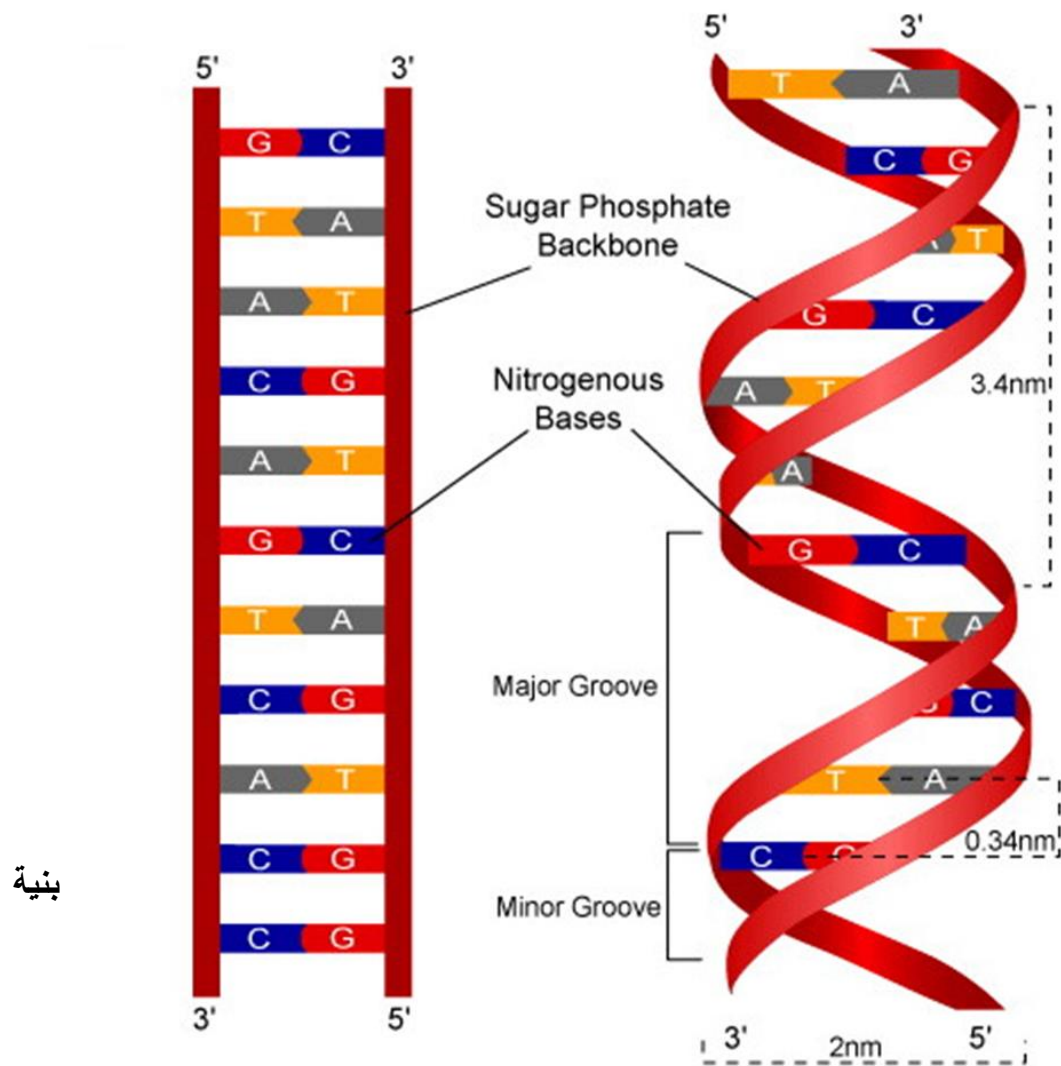
### ارتباط القواعد النيتروجينية في سلسلتي DNA



طريق القواعد النيتروجينية بواسطة روابط هيدروجينية حيث يرتبط الأدينين مع التيمين برابطتين هيدروجينيتين، ويرتبط الغوانين مع السيتوزين بثلاث روابط هيدروجينية.

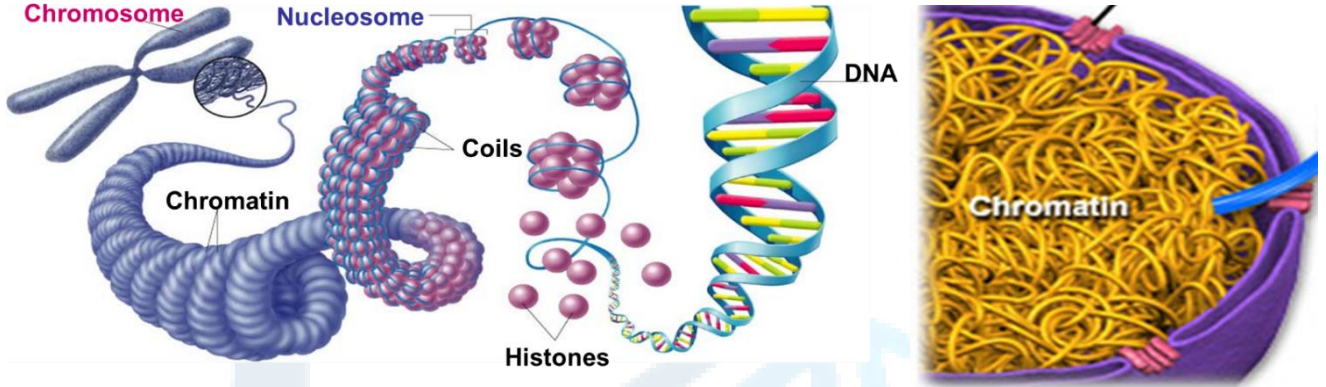
يبلغ طول اللفة الكاملة 34 انغستروم تحدث اللفة كل عشر أشفاة من الأسس الأزوتية. يتشكل نتيجة التقاف طاقى الدنا مايسمى بالثلم الكبير Major Groove والثلم الصغير Minor Groove

تستعمل أزواج الأسس المتتامة (Complementary base pairs) لتحديد طول جزيئة الدنا التي تقاس بشفع من الأسس ويرمز لها اختصارا bp من مصاعفاتها Kilo base (Kb) والميغا أساس (Mega base (Mb يبلغ طول الصبغي البشري مثلاً نحو 263 Mb.



DNA الفراغية





يشكل المجين البشري بنية عالية الانضغاط والتنظيم يساعده في ذلك العديد من البروتينات. هذه البنية العالية الانضغاط هي الكروماتين المؤلف من DNA وبروتينات.

تدعى الوحدة الأساسية المؤدية لانضغاط المجين النيكليوزوم Nucleosome وتتألف من التفاف نحو 147 شفع من الأسس في الدنا حول نواة مؤلفة من بروتينات الهيستون.

تتألف نواة الهيستون البروتينية من اجتماع أربع مستويات من كل من الهيستونات H2A, H2B, H3, H4. تتدلى نهايات أمينية من الهيستونات خارج النيكليوزوم فيها أحماض أمينية معينة تخضع لتفاعلات كيميائية مثل:

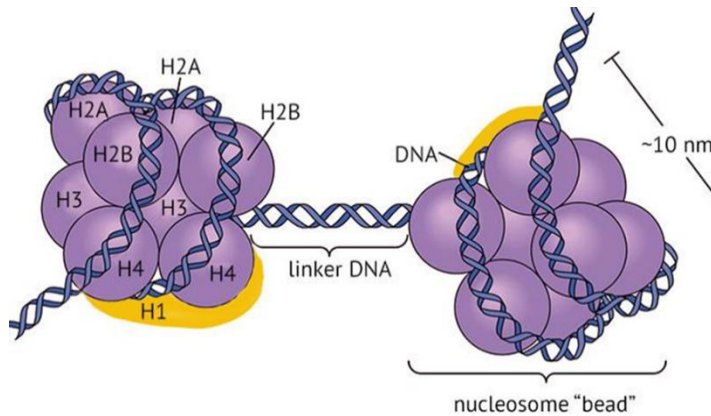
**الأستلة Acetylation**

**الفسفرة**

**Phosphorylation**

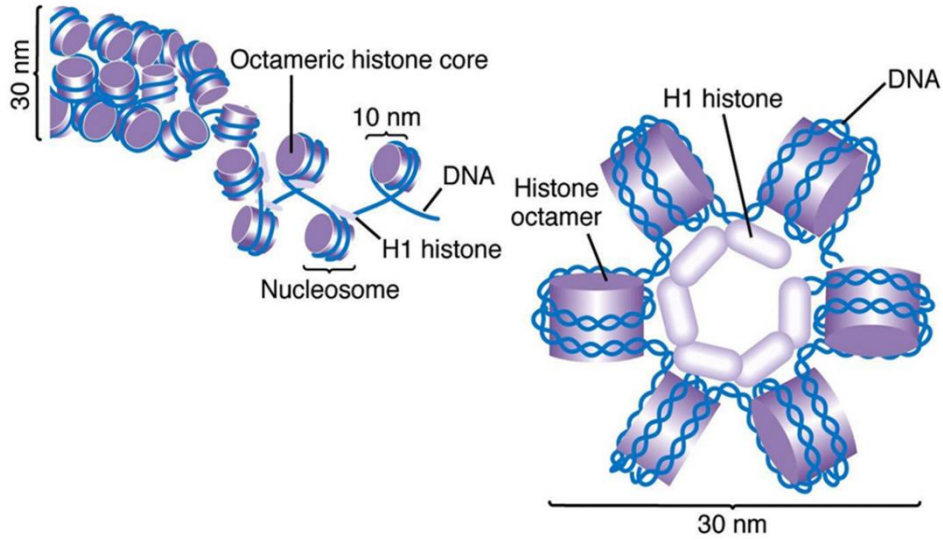
**المتيلة Methylation**

كل هذه التفاعلات تلعب دورا مهما في التعبير الجيني.



**ليف الكروماتين Chromatin Fiber:**

هو عبارة عن بنية تتكدس فيها النيكليوزومات بعضها فوق بعض بمساعدة الهيستون H1. إذا ما أخذ مقطع عرضي في هذا الليف سيظهر كملف لولبي.



### ■ الصبغيات والنظام الجيني Chromosomes and genetic system

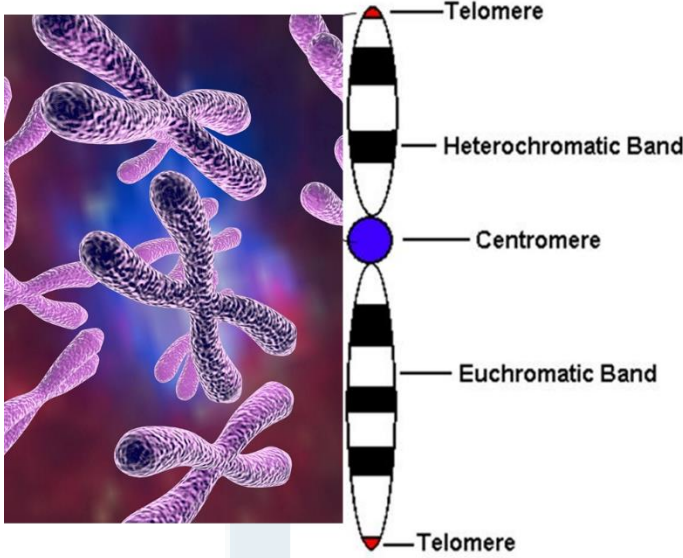
بنى خيطية مجهرية رفيعة تكمن في نواة الخلية حقيقية النواة، وتحمل معظم المعلومات الوراثية في الكائن الحي. أول من وصف حركة الصبغيات خلال الدورة الخلوية كان العالم Flemming عام 1882. عام 1888 أطلق Waldeyer كلمة صبغي على البنى الملونة وهي مشتقة من كلمتين في اللغة الإغريقية Chroma ومعناها اللون و Soma ومعناها الجسم. تنتج الكائنات الحية المتكاثرة بالجنس Sexually reproducing organisms أعراسا (Gametes) تملك نسخة واحدة من الصبغيات (Haploid) بفضل الانقسام الانتصافي Meiosis.

تتأمن الاستمرارية البيولوجية من جيل بشري إلى آخر بواسطة الاندماج بين نطفة Sperm مع ببيضة غير مخصبة Unfertilized egg مما يشكل البيضة الملقحة (الزيجوت Zygote).

## ■ بنية الصبغيات البشرية

يتألف الصبغي بشكل أساسي من DNA وبروتين وقليل من RNA ويحتوي على ثلاث مناطق مهمة هي :

- القسيم المركزي (Centromere)
- القسيمن الطرفيين (Telomeres)
- أماكن تنسخ الدنا (Origin of replication sites)



### a. القسيم المركزي Centromere

يقوم بربط الصبغي إلى مغزل الانقسام التفتلي Mitotic spindle أثناء الانقسام

الخلوي بواسطة بروتينات الحيز الحركي المتوضعة عليه . يرتبط الصبغيان المتأخيين مع بعضهما البعض في منطقة القسيم المركزي وينفصلان في طور الصعود أثناء الانقسام الخلوي .

يبلغ طول القسيم المركزي عند الانسان عدة ملايين من أشفاغ الأسس. يتكون بشكل أساسي من-a satellite DNA وهو تكرار لنسخ من الدنا يبلغ حجم الواحدة منها 171 bp.

تتوضع بروتينات (Centromere-binding protein CENP) بشكل نوعي على a-satellite وتؤدي دورا مهما أثناء تضاعف الصبغيات خلال الانقسام الخلوي.

### b. القسيم الطرفي Telomere

هو معقد من دنا مغاير وبروتين يكتر فيه لدى الانسان تكرار بشكل ترادفي للسلسل TTAGGG. القسيم الطرفي يمتد هذا التكرار على منطقة طولها نحو 10-15 kb. يسمى البروتين المرتبط مع القسيم الطرفي ب

Telosome . يتألف Telosome من الكثير من البروتينات من أهمها TRF1, TRF2 (Telomere repeat binding factor) اللذين يرتبطان مع وحدات TTAGGG. القسيم الطرفي يصبح أقصر بعد كل دورة انقسام خلوي في معظم الخلايا تدعى المنطقة الممتدة ما بين القسيم الطرفي والمناطق الغنية بالجينات بتحت القسيم الطرفي Subtelomere. تحوي هذه المنطقة على بعض الجينات المرزمة للبروتينات ويبلغ تعدادها حوالي 500 جين.

مصطلحات...

**Somatic cells:** الخلايا الجسدية التي لا تولد أعراس وهي ثنائية الصيغة الصبغية Diploid  $2N$  تملك 23 شفع من الصبغيات لدى الإنسان من بينها 22 شفع مشترك بين الذكر والأنثى وتسمى بالصبغيات الجسدية Autosomes أما الشفع المتبقي من الصبغيات فهو المحدد للجنس Sex chromosomes.

**Germ cells:** الخلايا المنتشة وهي الخلايا التي تولد الأعراس وهي ثنائية الصيغة الصبغية  $2N$ .

#### ■ تمييز الصبغيات عند الإنسان

يتم تمييز الصبغيات باستخدام تقنية النمط النووي (Karyotype) يستخدم المجهر الضوئي في هذه التقنية لرؤية الصبغيات في طور التالي (Metaphase).

يتم أخذ العينات لهذه التقنية إما في مرحلة سابقة للولادة (Prenatal) من بزل السلى (Amniocentesis) أو من الزغابات المشيمائية (Chorionic villus sampling) أو من مرحلة

تالية للولادة (Postnatal) بأخذ عينة من الدم أو أي نسيج يحوي خلايا منواة. بعد أخذ العينة تزرع خلاياها في وسط وشروط مناسبة ثم تحضر وتلون.

#### ■ تلوين الصبغيات

يتم استخدام كواشف معينة لتظهير الصبغيات في الخلايا بعد معالجتها إما أنزيميا باستخدام أنزيم التربسين مثلاً، أو إخضاعها لتمسخ (Denaturation) حراري. وحسب نمط المعالجة والتلوين تظهر الصبغيات في الخلية بأنماط مختلفة.

- النمط النووي ذو العصابات G (G bands) نحصل عليه بعد المعالجة الأنزيمية، يتم التلوين بملون غيمزا (Giemsa stain).
- النمط النووي ذو العصابات R (R bands) نحصل عليه بعد التمسح الحراري، يتم التلوين بملون غيمزا. نمط توزع العصابات معاكس Reverse للعصابات في النمط النووي G.
- النمط النووي ذو العصابات C (C bands) نحصل عليه بعد التمسح بهيدروكسيد الباريوم، يتم التلوين بملون غيمزا. تظهر فيه مناطق الكروماتين المغاير خصوصاً القسيمات المركزية.
- النمط النووي ذو العصابات Q (Q bands) نحصل عليه باستخدام ملون تألقي (Fluorescent) مثل ملون الكيناكرين Quinacrine stain هذا الملون يتميز بعشقه للمناطق الغنية بأاساسي الأدينين والثيمين (AT-rich DNA).

### ■ تفسير ظهور العصابات على الصبغيات بعد تلوينها

يكتسب الصبغي بعد التلوين نمط مميز من تتأوب عصابات داكنة وفاتحة. تعرف العصابة على أنها جزء من الصبغي قابلة للتمييز بسهولة من المنطقة أو المنطقتين المجاورة لها إما بسبب كونها أكثر قتامة أو أكثر نصوعاً.

لم يعرف إلى الآن الأساس الفيزيائي لظهور العصابات وقد يكمن السبب في أحد الاحتمالات التالية:

- تباين في تسلسل الدنا المكون للعصابات المختلفة، أي الاختلاف في تركيب النكلوتيدات بين هذه العصابات.
- وجود بنى ثانوية مثل العرى (loops) في مناطق معينة من الصبغيات دون غيرها.
- ارتباط بروتينات معينة مع مناطق محددة من الصبغيات دون غيرها.

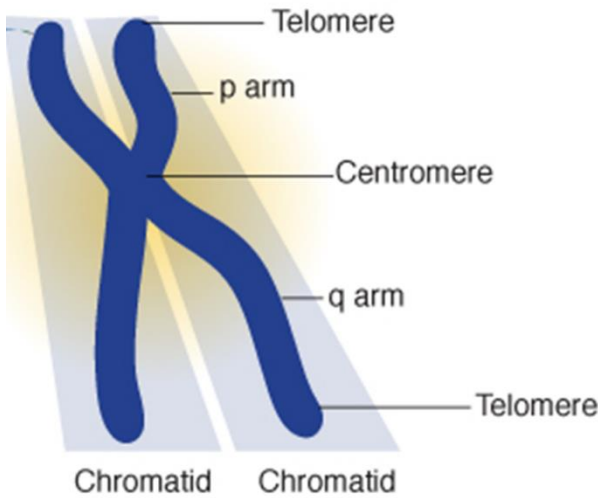
### ■ الأقسام التي نميزها في الصبغي بعد التلوين

- القسم المركزي: يظهر كتضيق يقسم الصبغي إلى ذراعين، يملك مكان ثابت على الصبغي، ولا يتوضع غالباً غب المنتصف حيث يمكن تمييز ذراعين أحدهما قصير p و الآخر طويل q

q

- قسيمين طرفيين

- عصابات (Bands)





## ■ أنواع الصبغيات حسب توضع القسم المركزي

نوع الصبغي	توضع القسم المركزي	الصبغيات التي تنطوي تحت هذا النوع
صبغيات وسطية القسم المركزي Metacentric chromosome	يتوضع القسم المركزي في منتصف الصبغي تقريبا	1, 2, 3, 16, 19, 20
صبغيات موسطانية Submetacentric chromosome	يتوضع القسم المركزي بالقرب من وسط الصبغي	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18, X
صبغيات طرفية القسم المركزي Acrocentric chromosome	يكون توضع القسم المركزي بالقرب من إحدى نهايتي الصبغي	13, 14, 15, 21, 22, Y

تمتلك الصبغيات 13, 14, 15, 21, 22 نهايات تشبه الفقاعة تدعى بالساتل Satellite تتصل الفقاعة بسويقة مع بقية الصبغي. تتوضع الجينات المرمزة للربنا الريباسي والبروتين الريباسي تجتمع هذه المناطق مع بعضها لتشكل النويات داخل النواة حيث تعمل على تشكيل الريباسات.

ترقم الصبغيات الجسدية عند الانسان من 1 إلى 22. الصبغيان المحددان للجنس عند الانثى لهما الشكل نفسه ويرمز له بالرمز X الذكر يملك صبغي مشابه للصبغي X عند الانثى وصبغي آخر يخص الذكر يدعى Y يختلف الصبغيان X, Y في طولهما.

## ■ التسمية الاصطلاحية للصبغيات

في البداية تم تحديد 400 عصابة في النمط الفردي لمجموعة الصبغيات البشرية. يتم تمييز الصبغيات عن بعضها البعض من خلال نمط العصابات التي تظهر عليه. استعملت الأرقام العربية لترقيم المناطق من القسم المركزي وباتجاه القسمين الطرفيين وبشكل تصاعدي.

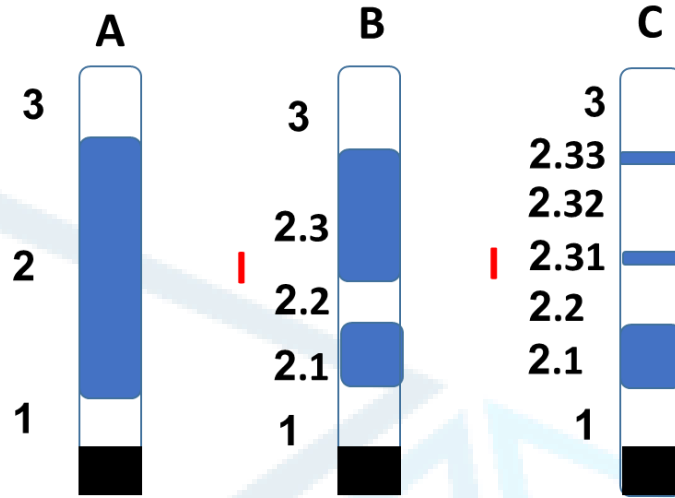
تقسم المنطقة الواحدة إلى عصابات عدة وإلى تحت عصابات Subbands. مثلا يمكن قراءة الرمز 14q21 كالتالي: العصابة 1 من المنطقة 2 في الذراع الطويل للصبغي 14.

بعد تحسن دقة وطريقة إجراء النمط النووي تجاوز عدد العصابات الظاهرة 550 ليصل أحيانا إلى 850 عصابة. يمكن تمييز ثلاث حالات في التسمية الاصطلاحية للصبغيات:

**الحالة A:** دقة عصابات منخفضة Low band resolution هنا يقسم الذراع القصير إلى منطقة واحدة تحوي ثلاث عصابات.

**الحالة B:** شروط دقة عصابات أعلى Higher band resolution يقسم الذراع القصير للصبغي إلى منطقة واحدة تحوي ثلاث عصابات وتقسم العصابة 2 إلى ثلاث تحت عصابات.

**الحالة C:** في شروط دقة عصابات عالية يقسم الذراع نفسه إلى منطقة واحدة تحوي ثلاث عصابات وتقسم العصابة 2 إلى ثلاث تحت عصابات وتحت العصابة 3 إلى ثلاث عصابات إضافية.



## المحاضرة السادسة الحموض النووية أنواعها ووظائفها

الحموض النووية هي جزيئات عضوية معقدة التركيب ذات خواص حمضية تتواجد في جميع الخلايا الحية. هذه الجزيئات تشكل البنية الأساسية للمادة الوراثية عند الأحياء تدخل في تركيب الصبغيات وهي المسؤولة عن تخزين المعلومات الوراثية ونقل هذه المعلومات والتعبير عنها داخل وخارج نواة الخلية وفي نهاية المطاف نقل هذه المعلومات إلى الجيل التالي لكل كائن حي يتألف كل حمض نووي كيميائياً من تتالي نكليوتيدات.

تدعى النكليوتيدات التي تتواجد بشكل حر في الخلية بمذكبات الطاقة في الخلية وتختلف عن بعضها البعض حسب عدد مجموعات الفوسفات التي تحتويها فمنها أحادية الفوسفات, ثنائية الفوسفات وثلاثية الفوسفات. كما أنها تقسم إلى مجموعتين من حيث السكر الداخل في تركيبها. فهي إما نكليوتيدات ريبية أو نكليوتيدات ريبية منقوصة الأوكسجين.

#### ■ مركبات الطاقة الريبية

أحادية الفوسفات	ثنائية الفوسفات	ثلاثية الفوسفات	قاعدة
AMP	ADP	ATP	Adenine
GMP	GDP	GTP	Guanine
CMP	CDP	CTP	Cytosine
UMP	UDP	UTP	Uracil

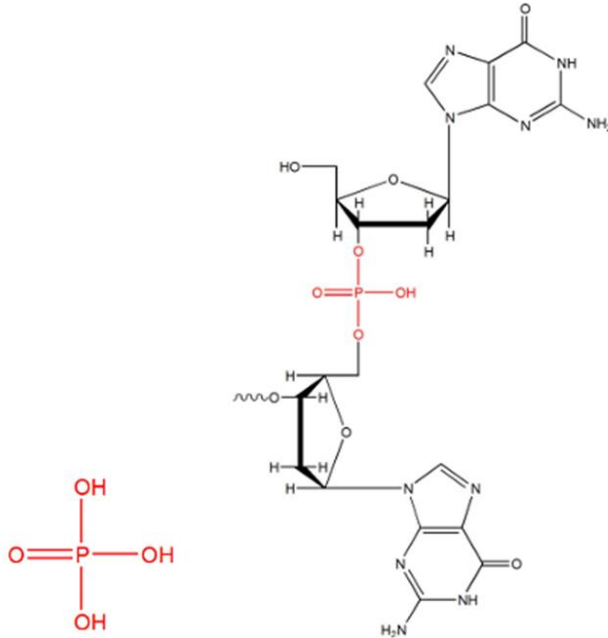
#### ■ مركبات الطاقة الريبية المنقوصة الأوكسجين

أحادية الفوسفات	ثنائية الفوسفات	ثلاثية الفوسفات	قاعدة
dAMP	dADP	dATP	Adenine
dGMP	dGDP	dGTP	Guanine
dCMP	dCDP	dCTP	Cytosine
dTMP	dTDP	dTTP	Thymine



### ■ الخواص الكيميائية للحمض النووي

- a. شحنته سالبة
- b. يتمتع بخواص حمضية
- c. ينحل في الماء



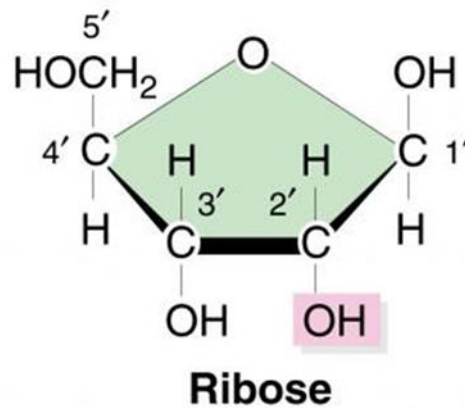
Phosphohoric Acid

DNA

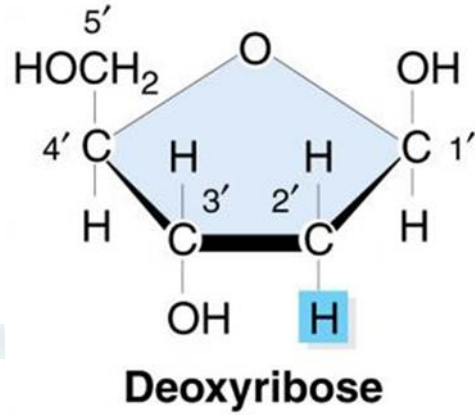
### ■ أنواع الحموض النووية

تقسم الحموض النووية حسب بنية السكر الخماسي الداخل في تركيبها إلى:

- a. الحمض النووي الريبى RNA Ribo Nucleic Acid



- b. الحمض النووي الريبى المنقوص الأوكسجين DNA Deoxyribo Nucleic Acid



### ■ الحمض النووي الريبى RNA

يتكون من سلسلة واحدة فقط من النكليوتيدات وقد تكون خطية أو حلقية أو كروية. يحتوي على القواعد النيتروجينية التالية: الأدينين A, الغوانين G, السيتوسين C, اليوراسيل U. يقسم الحمض النووي الريبى إلى ثلاثة أنواع:

#### a. الحمض النووي الريبى الرسول mRNA Messenger RNA

يمثل 10% من الـ RNA

يصنع في النواة بواسطة الحمض النووي الريبى منقوص الأوكسجين ثم ينبعث إلى السيتوبلازما محملاً برسالة مشفرة.

هذه الرسالة بمثابة المايسترو لتصنيع نوع محدد من البروتين. شيفرات هذه الرسالة هي عبارة عن الأسس الأزوتية وتسلسلها هو المسؤول عن ترتيب الأحماض الأمينية بطريقة معينة في البروتين المطلوب تصنيعه.

#### b. الحمض النووي الريبى الناقل tRNA Transfer RNA

يمثل 15% من الـ RNA

أصغر أنواع الـ RNA يوجد بصورة دائمة في السيتوبلازما.

وظيفته تتمثل في نقل الأحماض الأمينية أثناء عملية تصنيع البروتين.

لكل حمض أميني tRNA معين مخصص لنقله وبذلك يوجد على الأقل 20 نوع من الـ tRNA.

**c. الحمض النووي الريبوزومي rRNA Ribosomal RNA**  
يمثل حوالي 75% من الـ RNA

هذا النوع كبير الحجم و يتواجد في ريبوزومات السيتوبلازما.

يصنع هذا النوع في نوية الخلية كسلسلة متممة للحمض النووي المنقوص الأوكسجين. ثم يشطر إلى قطع صغيرة ترتبط ببروتينات مختلفة لتكوين الجزيئات الريبوزومية.

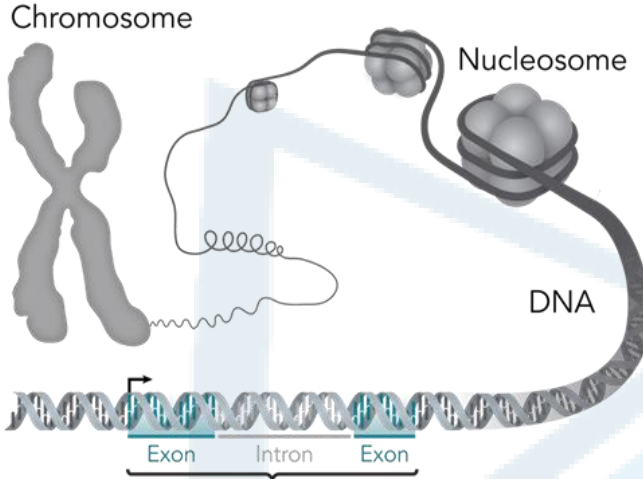
■ **الحمض النووي الريبوي منقوص الأوكسجين**

معظمه يوجد في نواة الخلية كجزء من التركيب الكروموزومي, جزء قليل منه يتواجد في الجسيمات الميتاكوندرية في النباتات والطحالب يتواجد أيضا في الصانعات اليخضورية. يتكون من سلسلتين من النكليوتيدات ملتفتين حول بعضهما في صورة حلزون. يحتوي على القواعد النيتروجينية التالية : الأدينين

A, الغوانين G, السيتوزين C, التيمين T. ترتبط السلسلتان معاً عن طريق القواعد النيتروجينية بواسطة روابط هيدروجينية حيث يرتبط الأدينين مع التيمين برابطتين هيدروجينيتين، ويرتبط الغوانين مع السيتوزين بثلاث روابط هيدروجينية.

■ **أهمية الحموض النووية**

- الأحماض النووية تتحكم في المعلومات التي تجعل كل خلية، وكل كائن حي، على ما هو عليه.
- DNA يحفظ وينقل المعلومات التي تحتاجها الخلايا من أجل البقاء على قيد الحياة وخلق جيل جديد.
- RNA بأنواعه الثلاثة مسؤول عن ترجمة المعلومات الوراثية و تشكيل البروتين.
- من خلال فهم الأحماض النووية وآليات عملها، يمكننا أن نفهم كيف تحدث الأمراض الوراثية، وكيفية علاجها.



## ■ المورثات Genes

المورثة هي قطعة من إحدى سلسلتي الدنا تحتل موضعاً معيناً على هذه السلسلة .

تختلف المورثات عن بعضها البعض من خلال:

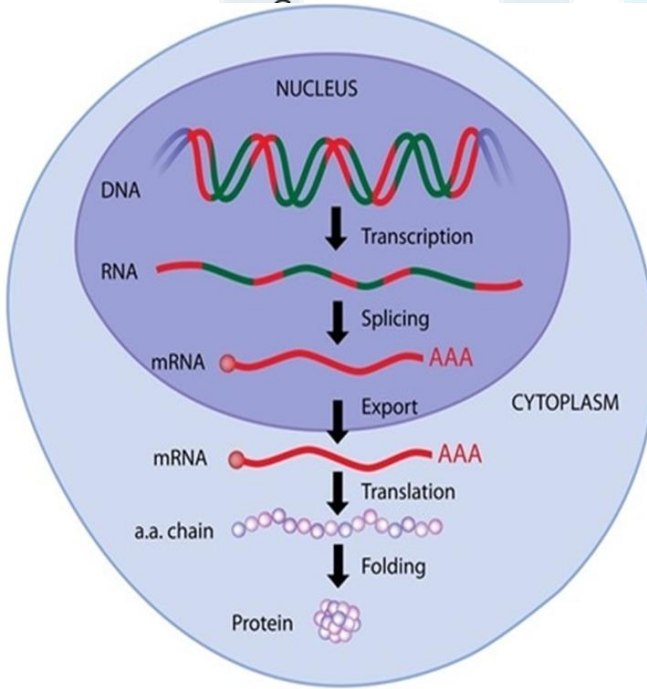
- عدد النكليوتيدات الداخلة في تركيبها
- نوعها النكليوتيدات
- ترتيب النكليوتيدات

## ■ بنية المورثة ووظيفتها

تتألف المورثة عند حقيقتها النوى من تتالي مناطق بنيوية تدعى الإنترونات (تتاليات نكليوتيدية غير محددة الوظيفة) والإكسونات (تتاليات نكليوتيدية وظيفية مرمزة لبروتينات).

المورثات تعد المسؤولة عن كل ما يظهر ويعمل عند الكائنات الحية من خلال عملية التعبير الجيني.

من خلال عملية التعبير الجيني تنتسخ الإكسونات من المورثة في النواة على شكل mRNA, يرسل



## التعبير الجيني

إلى السيتوبلاسما ليترجم على الجسيمات الريبية إلى بروتين يساهم في تشكل الصفة الظاهرية.

## ■ أنواع المورثات من حيث وظيفتها

- مورثات بنيوية **Structural genes**: هي الجينات المنتجة للبروتينات البنيوية الوظيفية في الخلية التي يتم التحكم بتعبيرها الجيني.

**b. مورثات منظمة Regulatory genes:** جينات ترمز بروتينات تنظم التعبير الجيني لجينات أخرى إما بتحفيز هذا التعبير أو بكظمه.

تقوم المورثات المنظمة بالتحكم بعمل المورثات البنيوية من خلال آليتين:

1. آلية التحكم الإيجابية: منتج الجين المنظم ضروري لتشغيل التعبير الجيني عن واحد أو أكثر من الجينات البنيوية.
2. آلية التحكم السلبية: منتج الجين المنظم ضروري لإيقاف التعبير الجيني عن واحد أو أكثر من الجينات البنيوية.

### ■ الجينات البشرية

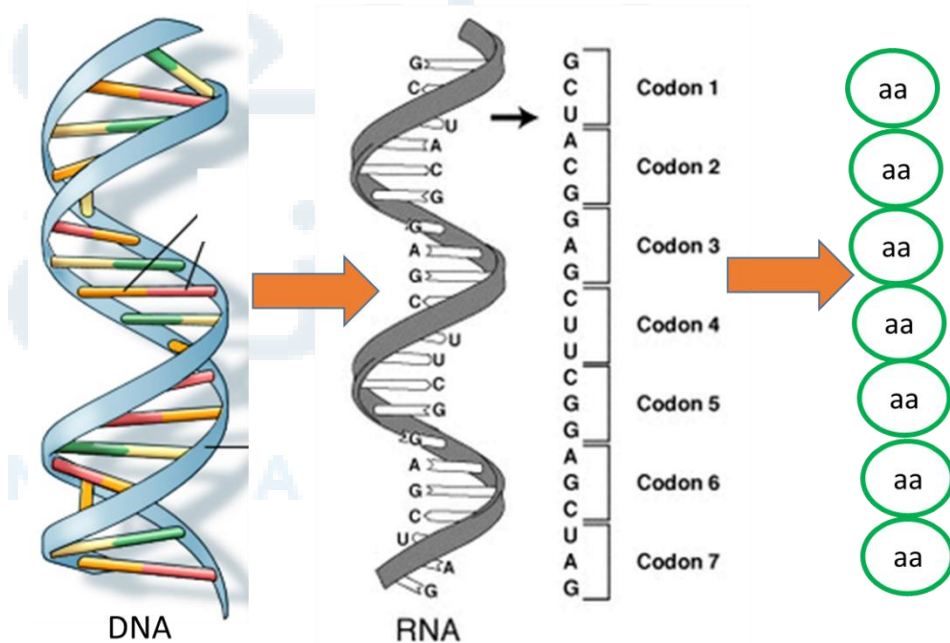
يشتمل المجموع المورثي البشري (الجينوم) على كل من: جينات مشفرة للبروتين protein-coding genes وجينات غير مشفرة للبروتين noncoding genes.

ويقسم الجينوم البشري human genome إلى :

1. الجينوم النووي nuclear genome
2. الجينوم الميتوكوندري mitochondrial genome

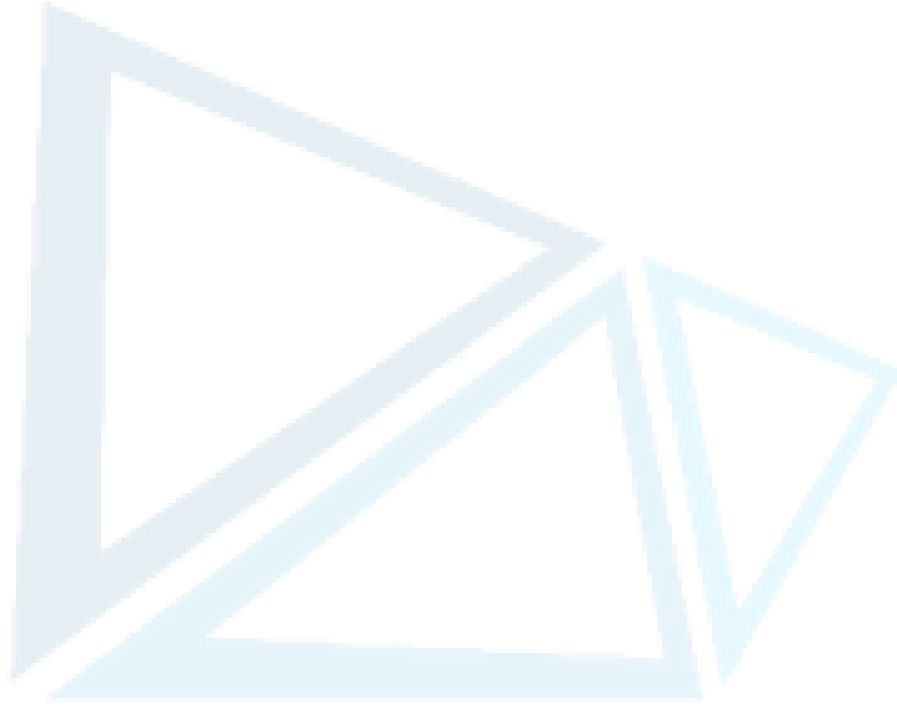
### ■ الرامز الوراثي أو الشيفرة الوراثية

أثناء عملية التعبير الجيني يترجم mRNA إلى بروتين (أحماض أمينية) كل حمض أميني يشفر بثلاثية





نكليوتيدية. الرامز الوراثي: عبارة عن ثلاثية نكليوتيدية تمكن من تحويل تسلسل الحمض النووي DNA sequences إلى بروتينات عن طريق مقابلة كل ثلاثية نكليوتيدية (كودون) بحمض أميني (amino acid) من الحموض العشرين التي تشكل بروتينات الخلايا الحية.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

■ جدول الرموز الوراثي

الحرف الثاني

		U	C	A	G		
الحرف الأول	U	UUU فنيل ألانين (Phe) UUC UUA لوسين (Leu) UUG	UCU سيرين (Ser) UCC UCA UCG	UAU تيروزين (Tyr) UAC UAA بدون معنى UAG	UGU سيستين (Cys) UGC UGA بدون معنى تريبتوفان (Try) UGG	U C A G	الحرف الثالث
	C	CUU لوسين (Leu) CUC CUA CUG	CCU بروتين (Pro) CCC CCA CCG	CAU هيسثيدين (His) CAC CAA غلوتامين (Gln) CAG	CGU أرجينين (Arg) CGC CGA CGG	U C A G	
	A	AUU إيزولوسين (Ile) AUC AUA AUG ميتيونين (Met)	ACU تريونين (Thr) ACC ACA ACG	AAU أسبارجين (Asn) AAC AAA ليزين (Lys) AAG	AGU سيرين (Ser) AGC AGA أرجينين (Arg) AGG	U C A G	
	G	GUU فالين (Val) GUC GUA GUG	GCU ألانين (Ala) GCC GCA GCG	GAU حمض أسبارتيك (Asp) GAC GAA حمض غلوتاميك (Glu) GAG	GGU غليسين (Gly) GGC GGA GGG	U C A G	



## مقارنة عامة بين الـ DNA و الـ RNA

RNA	DNA
<p>RNA is single stranded except in some viruses</p> <p>RNA have ribose sugar</p> <p>Bases present are adenine, guanine, cytosine and uracil.</p> <p>Adenine pairs with uracil</p> <p>Purine is not equal to pyrimidine</p> <p>Regions having complementary nucleotides, pairs, and form hair pin loop like structure and helical.</p> <p>RNA is genetic material in some viruses.</p> <p>Length of RNA is short consisting of only few thousands nucleotides.</p> <p>Three types of RNA are present in an organism: mRNA, rRNA, tRNA.</p> <p>mRNA occurs in nucleolus, rRNA and tRNA occur in cytoplasm.</p>	<p>DNA is double stranded except in few viruses</p> <p>DNA have deoxyribose sugar</p> <p>Bases present are adenine, guanine, cytosine and thymine.</p> <p>Adenine pairs with thymine</p> <p>Purine is equal to pyrimidine (Chargaff's rule)</p> <p>Complementary nucleotides are present throughout the length of the DNA.</p> <p>DNA is the genetic material in all living organisms.</p> <p>Length of DNA is quite large consisting of millions of nucleotides.</p> <p>DNA occurs only in one form in an organism.</p> <p>DNA occurs in nucleus, nucleolus, and extrachromosomal DNA in mitochondria and chloroplast.</p>

**الطفرة (Mutation):** هي تغير دائم في المادة الوراثية ينجم عنه تبدل في بعض صفات الفرد. قد تصيب الطفرات خلايا الجسم فتسمى طفرات جسمية وهي لا تورث إلى الأجيال التالية. أما الطفرات التي تصيب الأعراس و مولداتها فتسمى طفرات جنسية وهي تورث إلى الأجيال التالية.

#### ■ تصنيف الطفرات حسب سبب حدوثها

- a. طفرات تحدث بشكل تلقائي أثناء عملية تضاعف DNA فمن الممكن أن يقوم أنزيم الDNA بوليميراز بارتكاب خطأ ما أثناء تلك العملية، غالباً ما يتم إصلاحه بواسطة أنزيمات القطع الداخلية endonuclease وفي حال لم يتم إصلاح الخطأ و هذا يحدث بمعدل مرة كل 100,000,000 أساس تظهر عندها الطفرات.
- b. طفرات تنشأ بشكل محدد أي بتأثير عوامل بيئية محيطية أو داخلية مثل بعض المواد الكيميائية كالملونات الصناعية و الصباغات التي تضاف إلى الأطعمة كذلك التدخين و التعرض للأشعة كالأشعة السينية و الأشعة فوق البنفسجية و الإشعاعات النووية.

#### ■ تصنيف الطفرات حسب تأثيرها

1. الطفرات المميتة: تسبب موت الكائن الحي الذي يحتويها في أي مرحلة من مراحل النمو.
2. الطفرات الشكلية: تؤدي إلى تغير اللون أو الشكل أو الحجم.
3. الطفرات الوظيفية: تؤدي إلى تغيرات وظيفية كالتغيرات في معدل نمو الفرد أو قدرته على مقاومة ظروف بيئته.
4. الطفرات الكيميائية: تؤثر على قابلية الكائن الحي على إنتاج الكائن الحي للجزيئات الكيميائية مثل النكليوتيدات، السكريات، الحموض النووية.
5. الطفرات الشرطية: يظهر تأثيرها على الكائن الحي في حال وضع تحت شروط بيئية محددة.

#### ■ تصنيف الطفرات حسب حجمها

- طفرات صبغية: يطلق عليها بالتغيرات الكبيرة ينتج عنها تغيرات في عدد الصبغيات أو تغير بنيتها.
- طفرات مورثية: يطلق عليها بالتغيرات الصغيرة أو الطفرات النقطية وهي عبارة عن تبدلات تتناول نكليوتيد واحد أو أكثر من جزيء DNA بحيث يؤدي ذلك إلى تغيير نوعية البروتين و من ثم الصفة.

#### ■ الطفرات الصبغية:

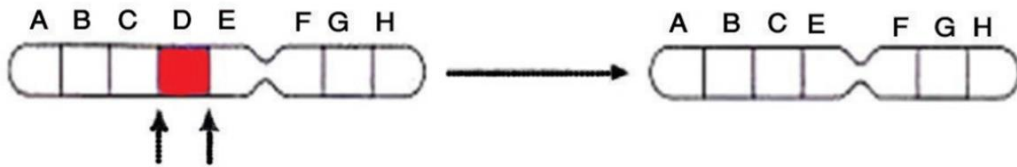
a. الطفرات النوعية (التركيبية): تشمل التغيرات التي تطرأ على الصبغيات وتؤثر على مواقع الجينات وترتيبها على الصبغي.

b. الطفرات الكمية (العددية): وتشمل التغيرات التي تطرأ على العدد الصبغي أي أنها تؤثر من الناحية الكمية وليس على موقع أو الترتيب المورثي على الصبغي.

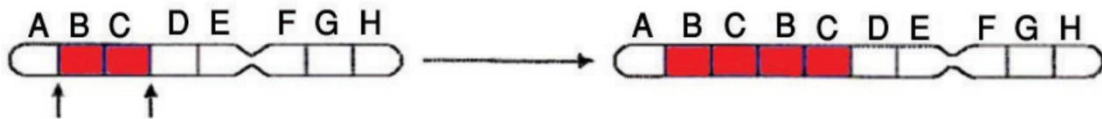
### a. الطفرات الصبغية النوعية

هناك أربعة أنماط للطفرات الصبغية:

1. **النقص:** تفقد الصبغيات قطعة كبيرة أو صغيرة من طرف الصبغي أو من وسطه مما يؤدي إلى فقدان وظيفة هذه القطعة.



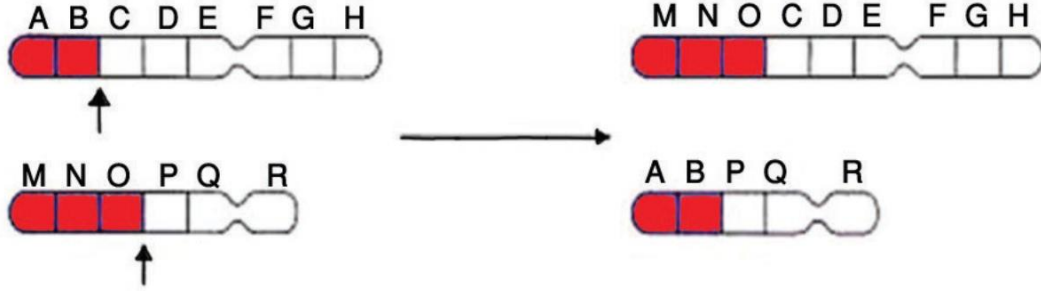
2. **التكرار:** تتكرر قطعة صبغية تحمل مورثة أو أكثر مما يؤدي إلى توسع الأثر الوظيفي للمورثة.



3. **الانقلاب:** تحدث هذه الطفرة عند حدوث انقطاعين على صبغي واحد بحيث تنقلب القطعة الوسطى 180 درجة مما يؤدي لتغيير الترتيب الخطي للمورثات.



4. الانتقال: يحصل بين أشفاع صبغية مختلفة من خلال تبادل قطعة من الصبغي الأول إلى الصبغي الثاني غير القرين معه.



### b. الطفرات الصبغية الكمية

1. التضاعف المجموعي الكامل أو الحقيقي: يطرأ الخلل على المجموعة الصبغية كاملة ويضم نوعين

#### • التعدد المجموعي الذاتي:

يحدث نتيجة فشل في الانقسام الخيطي أو الانقسام المنصف..

❖ في حال الانقسام الخيطي تحصل الخلايا الناتجة عن الانقسام على صيغة صبغية  $4N$  بدلا من  $2N$ .

❖ في حال الانقسام المنصف تحصل أحد الأعراس نتيجة خلل في الانقسام على صيغة صبغية ثنائية فإذا خصبت مع عروس نظامية الصيغة صبغية  $1N$  تنتج بيضة مخصبة تحتوي صيغة صبغية ثلاثية  $3N$ .

#### • التعدد المجموعي الخلطي :

ناتج من وجود صيغ صبغية مختلفة تابعة إلى أنواع أو أجناس مختلفة وهذه حالة نادرة الحصول في الحيوانات ولكن شائعة في النباتات.

2. التضاعف المجموعي غير الحقيقي: يحدث لجزء من المجموعة الصبغية حيث يحدث تضاعف صبغي واحد أو أكثر ضمن المجموعة ثنائية الصيغة الصبغية للكائن الحي. يحدث للأسباب التالية:

❖ اخفاق انفصال الكروماتيدات لأحد الصبغيات أثناء الانقسام المنصف في هذه الحالة ينتج كائن

ثلاثي الصبغي Trisomic

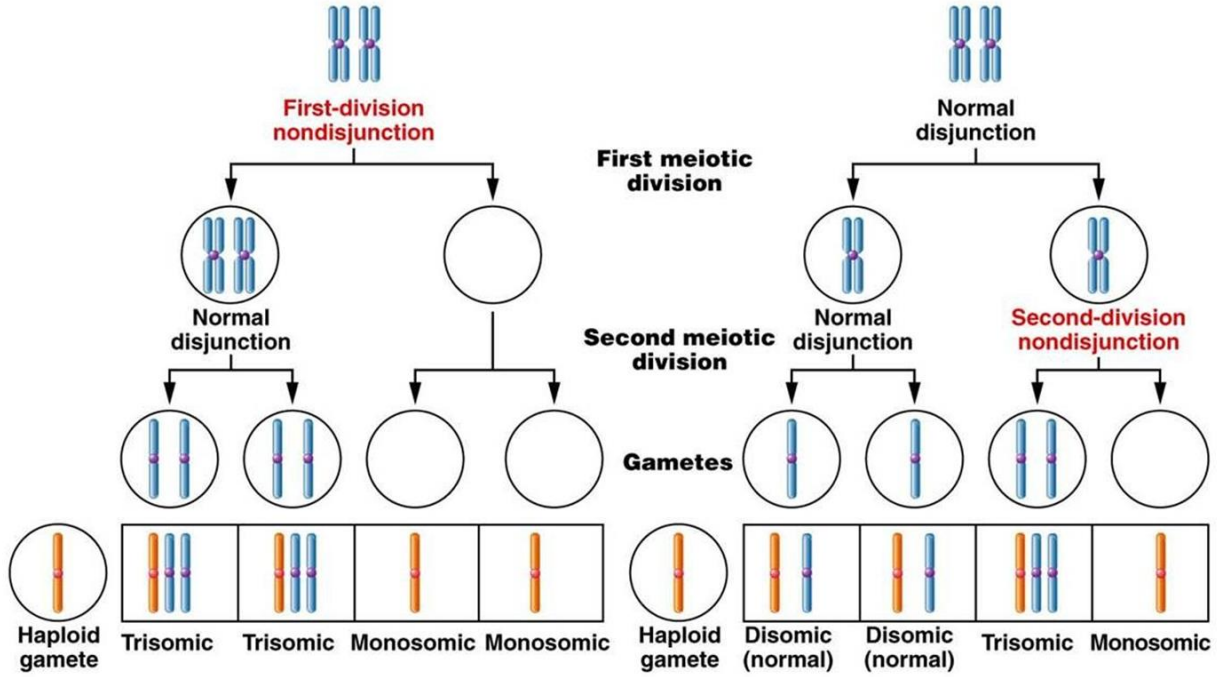
Trisomy 21 (Down syndrome)

❖ عدم اقتران أحد الصبغيات في الطور التمهيدي بالتالي ينشأ توزيع عشوائي لصبغيين ينتج عروس ناقصة صبغي عند اتحادها بعروس نظامية ينتج كائن أحادي الصبغي.



**Trisomy 13, 18, 21**

## الطفرات الصبغية الكمية التضاعف المجموعي غير الحقيقي



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

### ■ الطفرات المورثية

#### ❖ طفرات الاستبدال Substitution

تغيير في الأساس الأزوتي ضمن الشيفرة الخاصة بحمض أميني و استبدالها بأساس أزوتي آخر مما ينتج عنه حمض أميني مغاير تماما, الأمر الذي ينعكس على بنية ووظيفة البروتين. يسمى هذا النوع من الطفرات بالطفرة المغلوطة المعنى (Missense mutation).

تغيير في الأساس الأزوتي ضمن الشيفرة الخاصة بحمض أميني و استبدالها بأساس أزوتي آخر لكن بدون تغيير الحمض الأميني المشفر وبالتالي لا يحدث تغير في البروتين الناتج. يدعى هذا النوع من الطفرات بالطفرة الصامتة (Silent mutation).

#### ❖ طفرات الإدخال Insertion

هي الطفرات التي يتم فيها إدخال أساس أو أكثر إلى الشيفرة الوراثية.

#### ❖ طفرات الحذف Deletion

هي الطفرات التي يتم فيها حذف أساس أو أكثر من الشيفرة الوراثية.



على اعتبار أن كل ثلاثة أسس آزوتية تشكل شيفرة وراثية فإن حذف أو إضافة أساس يمكن أن تحدث تعديلات في المورثة أو التسلسل المشفر و بالتالي لا تترجم الشيفرة الوراثية بشكلها الصحيح و يمكن أن تؤدي هذه الطفرات إلى إنتاج بروتين مجتزأ و قصير و غير وظيفي.

■ أمراض وراثية ناتجة عن طفرات مورثية  
تغير الحمض الأميني بسبب حدوث طفرة في الثلاثية النكليوتيدية المرمزة يؤدي إلى تغير الحمض الأميني الذي يمكن أن ينشأ عنه تغير في البنية و الوظيفة للبروتين المرمز من قبل المورثة.

### فقر الدم المنجلي Sickle Cell Anemia

يحدث بسبب طفرة نقطية Point Mutation في جين بيتا غلوبين.  
تؤدي إلى تغير نكليوتيد واحد فقط من T إلى A في الرامز السادس من الجين.  
ينتج عنه تغير الحمض الأميني المشفر ب CTC (الغلوتامين) إلى الحمض الأميني المشفر ب CAC الفالين.  
هذا يؤدي إلى تغير شكل الكرية الحمراء إلى الشكل المنجلي بدل القرص المقعر الوجهين.



■ **الأمراض الوراثية:** الأمراض التي تحدث نتيجة خلل في واحدة أو أكثر من المورثات. أو خلل في تركيب و عدد الصبغيات أغلبها تصيب الفرد أثناء المرحلة الجنينية ويمكن لبعضها الانتقال من جيل لآخر.

■ **أنواع الأمراض الوراثية**

صنفت الأمراض الوراثية إلى أربعة أقسام رئيسية:

القسم الأول: الأمراض الوراثية المتعلقة بالصبغيات

القسم الثاني: الأمراض المتعلقة بالمورثات

القسم الثالث: الأمراض الوراثية متعددة الأسباب

القسم الرابع: الأمراض المتعلقة بالميتاكوندريا

تنتقل أمراض القسم الثاني من جيل لآخر من خلال أربعة أنماط:

الوراثة الجسدية المتنحية

الوراثة الجسدية السائدة

الوراثة المرتبطة بالجنس المتنحية

الوراثة المرتبطة بالجنس السائدة

راجع الفصل الأول المحاضرة الثانية

■ **الأمراض الوراثية ذات النمط الجسدي السائد**

❖ **داء هنتينغتون:** يصيب الجهاز العصبي. أعراضه: تنكس في قشرة المخ والعقد القاعدية، ينتج عنه حركة لا إرادية، رقص، خرف.

❖ **التصلب الحدبي:** متعدد الأجهزة. أعراضه: أورام في الدماغ والعيون والجلد والكلية والقلب والرئتين والهيكل

❖ **داء الكلية متعدد الكيسات:** الجهاز المصاب جهاز الإطراح حيث تصاب الكلية بكيسات تنقص مقرة الكلية على التركيز و ينتج عنه تضخم الكلية و فرط في الضغط.

❖ **متلازمة فاردينبيرغ:** أعراضها: ابيضاض شعر مقدمة الرأس، شيب مبكر، اختلاف لون العينين

- ❖ **فرط كوليستترول الدم:** جهاز واحد هو الجهاز الدموي يظهر على شكل ارتفاع الكوليسترول المصلي وبدء لمرض الشريان التاجي.
- ❖ **الورم الليفي العصبي النمط الأول:** جهاز واحد (الجهاز العصبي) يقع على شكل تصبغات على أعصاب الرأس والرقبة والجسم.
- ❖ **حثل التأثر العضلي:** متعدد الأجهزة:
- 1. جهاز عضلي: تقلص عضلي مطول وضعف عضلي, توصيل معيب للنبضات في القلب.
- 2. الجهاز التناسلي: قصور الغدد التناسلية.

- ❖ **التهاب الشبكية الصباغي:** جهاز واحد حيث يلاحظ تناقص متدرج في الرؤية.
- ❖ **تكون العظم الناقص:** جهاز واحد تشوه عظمي وعظام هشّة ينتج عنه صمم.

#### ■ الأمراض الوراثية ذات النمط الجسدي المتنحي

- ❖ **تليف كيسبي:** سببه عيب في نقل الكلور في الأنسجة الظهارية, متعدد الأجهزة: الجهاز التنفسي: أعراضه: انسداد القنات والمسالك الهوائية, التهاب جيوب وداء رئوي.
- الجهاز الهضمي: قصور البنكرياس.
- الغدد في الجسم: خلل في الغدد التناسلية مما يسبب العقم.
- ❖ **تنكس ويلسون:** الأجهزة المصابة متعددة. السبب الأساسي خلل في الكبد حيث لا يعود قادر على تصريف النحاس ويتكدس فيه ثم ينتقل النحاس إلى الدماغ والعينين والبنكرياس.
- ❖ **عوز أنزيم الغالاكتوكيناز:** سببه واضح عوز في أنزيم الغالاكتوكيناز غالبا تظهر أعراضه على الجهاز العصبي بحدوث تخلف عقلي خفيف و أيضا ابيضاض عدسة العين.
- ❖ **داء غوتشيه النمط الأول:** الأجهزة المصابة عديدة. سببه زيادة تكسر الكريات الحمر في الطحال ينتج عنه ضخامة الكبد والطحال وهشاشة العظام.
- ❖ **عوز ضد التربسين ألفا واحد:** الأجهزة المصابة متعددة: جهاز التنفس حيث يحدث عسر تنفس. وجهاز الهضم حيث يحدث تشمع كبد.
- ❖ **الثلاسيميا بيتا:** الجهاز الدموي تظهر الأعراض على شكل نفاذ خطير للكريات الحمر أو فقر الدم ينتج عنه ضخامة الطحال.
- ❖ **سماك صفاحي:** جهاز واحد حيث معظم الاضطرابات تظهر في الجلد تشوه في المظهر بوجود حراشف كبيرة و احمرارات متغيرة.
- ❖ **رنج فريديرايخ:** جهاز واحد هو الجهاز العصبي أعراضه:
- 1. عدم مقدرة العضلات على التنسيق للقيام بحركة إرادية بالتالي ضمور عضلي
- 2. عدم القدرة على الكلام (عسر تلفظ)

- ❖ **ضمور عضلي نخاعي المنشأ طفلي:** جهاز واحد هو الجهاز العصبي يحدث تنكس في القرن الأمامي للحبل الشوكي ينتج عنه هزال وضمور عضلي. مميت في سن العشرين أو قبل.
- ❖ **بيلة الفينيل كيتون:** سببه: عوز في الإنزيم الكبدي فينيل آلانين هيدروكسيلاز مما يؤدي إلى تراكم الفينيل آلانين في الدم. ينتج عنه ضرر دماغي وتخلف عقلي.

#### ■ الأمراض الوراثية المرتبطة بالصبغي X

- ❖ **الناعور A:** جهاز واحد هو الدموي. سببه عوز في العامل الثامن لتخثر الدم. ينتج عنه نزف مفرط ونزوف داخلية.
- ❖ **سماك:** سببه عوز أنزيم الستيرويد سلفاتاز أعراضه في جهاز واحد هو الجلد يلاحظ جفاف الجلد ويصبح منظر الجلد يشبه جلد السمكة.
- ❖ **نقص فوسفات الدم:** سببه عوز الفوسفات أعراضه في جهاز واحد: تلين العظام ينتج عنه تأخر النمو وتشوهات هيكلية وعدم الإستجابة للعلاج بفيتامين D.
- ❖ **داء نوري (ضمور المقلة الوراثي):** عمى منذ الولادة, صمم متأخر و تخلف عقلي.
- ❖ **عيوب الرؤية اللونية:** عوز في رؤية اللون الأحمر أو الأخضر أو كليهما.
- ❖ **الحثل العضلي من نمط دوشين:** جهاز واحد هو الجهاز العضلي: ضعف عضلي متدرج وتنكس في العضلات الهيكلية .
- ❖ **متلازمة ألبورت:** متعدد الأجهزة. أعراضه: تنكس في الكلى, عيوب في الرؤية, صمم.
- ❖ **متلازمة الصبغي X الهش:** متعدد الأجهزة: تأخر عقلي , طول في الرأس وبروز الفك والجبهة وأذنان طويلتان وتقلقل مفاصل, ضخامة في الخصيتين.
- ❖ **متلازمة ليشن نيهان:** سببه عوز أنزيم HGPRت هيبوكسانتين غوانين فوسفوترانسفيراز أعراضه في الجهاز العصبي تنتج عنها تشنجات عضلية واضطرابات معرفية و سلوكية.
- ❖ **حثل الكظر وبيضاء الدماغ:** متعدد الأجهزة: اضطرابات عقلية وعصبية, شلل تشنجي, وخرف متدرج, قصور قشرة الكظر.

#### ■ الأمراض الوراثية المتعلقة بالصبغيات

التغيرات التي يحدث فيها تغيير في الصبغيات وهذه التغيرات نوعان :

**تغيرات عددية:**

وهي أمراض وراثية تنتج عن التغيير الذي يحدث في عدد الصبغيات مثل نقص أو زيادة صبغي. مثل متلازمة داون.

**تغيرات تركيبية:**

وهي أمراض وراثية ناتجة عن تغيير في هيكل وشكل الصبغيات، وتصل نسبة هذه الأمراض إلى 5.6 لكل ألف مولود من الأحياء. مثل مرض مواء القط.

#### ■ الأمراض الوراثية متعددة الأسباب

وهي الأمراض التي تحدث نتيجة لأكثر من عامل وراثي وبيئي، تورث طبقا لقوانين ماندل يندرج تحت هذا النوع من الأمراض:

كثير من الأمراض التي لم يعرف السبب الرئيسي لظهورها.

أو الأمراض التي تتداخل فيها العوامل الجينية والعوامل البيئية مثل أمراض ثقب القلب الوراثية.

#### ■ تشخيص الأمراض الوراثية

يتم تشخيص الأمراض الوراثية أو تحديد احتمالية الإصابة بمرض وراثي باستخدام طرق مختلفة:

- دراسة شجرة العائلة والسجل المرضي.
- دراسة النمط النووي: من خلال دراسة الصبغيات وسلامتها من حيث العدد أو التركيب.
- التهجين المفلور في الموضع (FISH): يعمل على تلوين صبغيات بشكل انتقائي باستخدام مادة مفلورة للكشف عن خلل ما في صبغي معين.
- تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR): يدرس المورثات على مستوى جزيئي ويساهم في تشخيص الأمراض وتحديد نوع الطفرات على مستوى النكليوتيدات والكشف عن حاملي المرض الوراثي الذين لا تظهر لديهم أعراض. والكشف عن المصابين وحاملي المرض في مراحل جنينية مبكرة.
- طرق كيميائية مناعية: تساهم في الكشف عن منتجات الجينات المصابة بدلا من اللجوء إلى تحليل DNA فالخلل في تعبير الجين يدل على خلل في الجين نفسه. تعتمد هذه الطرق على تحاليل مخبرية باستخدام الأجسام المضادة.

#### ■ علاج الأمراض الوراثية

معالجة الأمراض الوراثية من خلال تصحيح الخلل الجيني عن طريق استبدال الجين الفاقدة لوظيفتها نتيجة الطفرات بجين سليمة تعيد للإنسان النمط الظاهري السليم. أهم الأمراض الوراثية المستهدفة بالمعالجات الجينية:

التليف الكيسي

الحتل العضلي

الناعور

العمى الخلقي

الأورام

الأمراض التنكسية العصبية

الإيدز

التهاب الكبد

### ■ أنواع العلاجات الجينية

#### **:In vivo gene therapy المعالجة الجينية داخل العضوية**

يجري خلالها حقن مباشر لجسيمات الفيروس المعدل جينيا ضمن الكائن الحي يجري التعبير عن الجين المنقولة ضمن الخلايا المستهدفة بالفيروس.

**مثال عن مرض عولج بهذا النوع من العلاجات الجينية:**

حقن الفيروس المرافق للفيروس الغدي Adeno-Associated Virus الحامل لجين عامل التخثر التاسع في الوريد الكبدي البابي لدى عدد من مرضى الناعور ب . اقتيدت جسيمات الفيروس مباشرة

إلى خلايا الكبد حيث تمت عدوتها بالفيروس بعد أسابيع قليلة شرعت خلايا الكبد بالتعبير عن العامل التاسع وتصحيح العوز في هذا العامل.

#### **:Ex vivo gen therapy المعالجة الجينية خارج العضوية**

يتم هنا إخراج خلايا محددة من المريض وإكثارها في المختبر ثم عدوتها بالفيروس المعدل وراثيا وإعادة الخلايا المعدلة وراثيا إلى المريض حيث تقوم الخلايا بالتعبير عن الجين المدخلة داخل العضوية.

**أمثلة عن أمراض تعالج جينيا خارج العضوية**

❖ **الخلايا التائية المساعدة التي يستهدفها فيروس الإيدز:**

تغيير من شكل أحد مستقبلاتها الغشائية للخلايا التائية الضروري لارتباط فيروس الإيدز به قبل دخوله إلى الخلية يتم استخراج الخلايا التائية المساعدة للمريض وتعديلها جينيا وإعادة إدخالها حيث لا يتمكن الفيروس من عدوتها.

❖ **تعديل بعض الخلايا السرطانية لتعبر عن أحد عوامل النمو للخلايا التائية:**

استخراج بعض الخلايا السرطانية من المريض وتعديلها وراثيا بحيث تصبح هذه الخلايا قادرة عن التعبير عن أحد عوامل النمو للخلايا التائية التي تكون مسؤولة عن القضاء على خلايا الورم

إعادة الخلايا السرطانية المعدلة وراثيا إلى جسم المريض تقوم هذه الخلايا نفسها بتفعيل الخلايا التائية التي تهاجمها مما يقوي الاستجابة المناعية ضد الورم.

## المحاضرة التاسعة

### علم الوراثة المناعي

■ **علم الوراثة المناعي:** الفرع من علم المناعة الذي يتعلق بالقاعدة الجينية والجزئية للرد المناعي. أي دراسة العوامل الجينية التي تسيطر على الردود المناعية للشخص ونقل هذه العوامل من جيل إلى جيل.

■ **أهمية دراسة علم الوراثة المناعي**

- a. يعتبر هذا العلم المجال العلمي لدراسة العلاقة بين الجهاز المناعي والجينات والأمراض.
- b. الاختلافات الجينية يمكن أن تساعد في تحديد المسار المناعي الذي يؤدي إلى المرض.
- c. أمراض المناعة الذاتية مثل السكري من النمط الأول هي عبارة عن سمات وراثية معقدة ينتج عنها خلل في الجهاز المناعي.
- d. تحديد المورثات المسؤولة عن الخلل الذي يصيب الجهاز المناعي يمكن أن يكون الطريق لعلاج هذا الخلل باستهداف هذه المورثات بطرق العلاج الجيني.

■ **الجهاز المناعي ودوره في الدفاع عن الجسم**

**الجهاز المناعي أو جهاز المناعة:** هو منظومة من العمليات الحيوية التي تقوم بها أعضاء وخلايا وجسيمات داخل أجسام الكائنات الحية بغرض حمايتها من الأمراض والسموم والخلايا السرطانية والجسيمات الغريبة مثل الفيروسات والطفيليات والديدان والميكروبات.

هذه المنظومة الحيوية تقوم بالتعرف على مسببات للمرض والأجسام الغريبة (Antigenes) وتحييدها أو إبادةها. يميز جهاز المناعة السليم خلايا الجسم السليمة وأنسجته الحيوية عن الأجسام الغريبة. يمكن لبعض العوامل الممرضة التطور بسرعة وتجنب جهاز المناعة والتكيف والتكاثر في جسم المضيف بشكل ناجح. ولمواجهة هذا التحدي توجد في الجهاز المناعي آليات متطورة تستطيع التعرف على الممرضات وتحييد خطرهما.

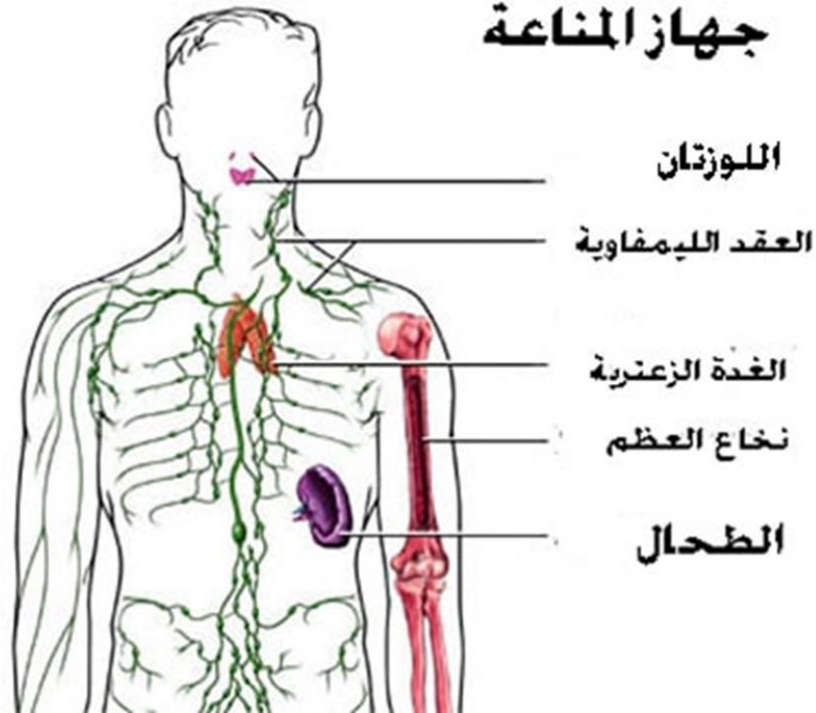
■ **مكونات الرئيسية للجهاز المناعي**

1. **العقد الليمفاوية:** تنتج وتخزين الخلايا التي تحارب العدوى والمرض.
2. **الطحال:** أكبر جهاز لمفاوي في الجسم، والذي هو على الجانب الأيسر، تحت أضلاعه وفوق معدتك، يحتوي على خلايا الدم البيضاء التي تحارب العدوى أو المرض. الطحال يساعد أيضا على السيطرة على كمية الدم في الجسم ويتخلص من خلايا الدم القديمة أو التالفة.

3. **نخاع العظم:** الأنسجة الصفراء في وسط العظام تنتج خلايا الدم البيضاء. هذا النسيج الاسفنجي داخل بعض العظام، مثل عظم الفخذ والفخذ، يحتوي على خلايا غير ناضجة، تسمى الخلايا الجذعية.

4. **الغدة الزعترية:** الغدة الزعترية كبيرة إلى حد ما عند الرضع، وتنمو حتى سن البلوغ، ثم تبدأ في الانكماش ببطء وتحل محلها الدهون مع التقدم في السن.

## جهاز المناعة



### 5. الخلايا المناعية: من

أهم الخلايا المناعية الموجودة في الجسم هي خلايا الدم البيضاء وتتمثل الخلايا البيض بنوعين أساسيين:

- الخلايا البلعمية (المثلهمة):** وظيفتها التهام الأحياء الدقيقة الدخيلة ويزداد عدد هذه الخلايا عند حصول أية عدوى بكتيرية.
- الخلايا اللمفاوية:** وهي الخلايا التي تمنح الجسم القدرة على تمييز وتذكر الغزاة السابقين، و تساعد على تدميرهم.

تقسم الخلايا اللمفاوية إلى:

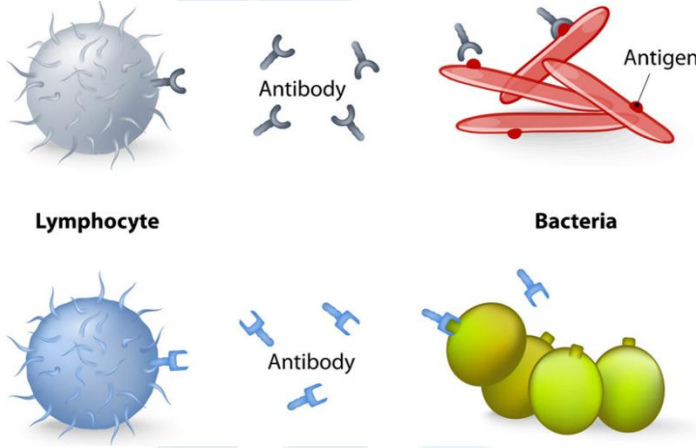
**الخلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes:** تتشكل هذه الخلايا في نقي العظم وتنضج هناك. تبحث عن أهدافها وترسل الدفاعات المناسبة للتعامل معه.



**الخلايا التائية T lymphocytes:** تدمر الأجسام الغريبة وفقاً للأوامر الصادرة من الخلايا البائية. بعض الخلايا التائية تسمى بالخلايا القاتلة.

### ■ كيف تتشكل الذاكرة المناعية

1. تدخل المواد الغريبة المستضدات Antigens كمسببات الأمراض إلى الجسم.
2. تقوم بعض الخلايا المناعية بتحديدتها، ثم تستجيب لها بأن تحرّض الخلايا البائية على إنتاج المضادات (Antibodies).
3. تقوم المضادات (موادّ بروتينية متخصصة بكل نوع من أنواع المستضدات) بتمييز المستضدات وتنشيطها بمساعدة الخلايا التائية.



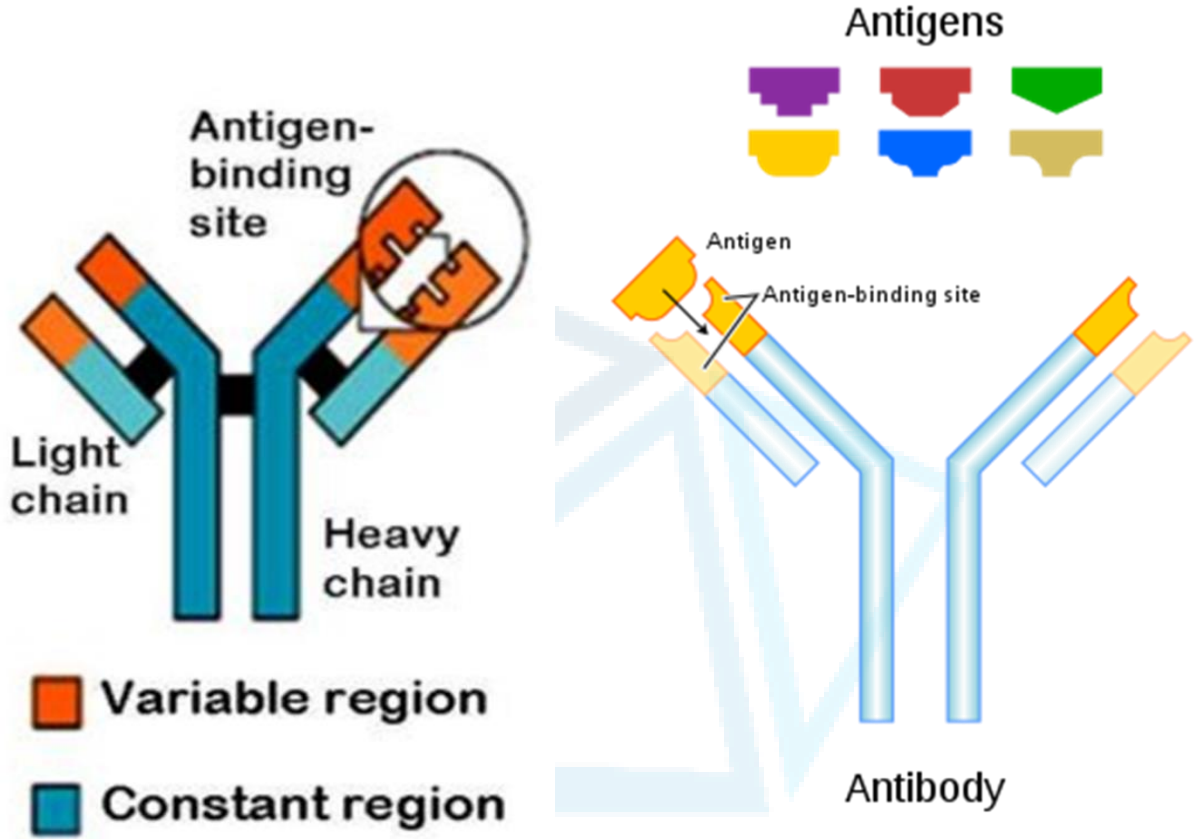
4. تبقى هذه المضادات المتشكلة في الجسم، وتتعرف على المستضدات التي حاربتها وتحاربها ثانية حالما تدخل إلى الجسم مرّة أخرى في المستقبل.

### ■ المستضد Antigene

كل بروتين غريب عن الجسم موجود على سطح أجسام دخيلة (فيروسات، بكتيريا، فطور) يسبب رد فعل مناعي (استجابة مناعية) بتحفيز الجهاز المناعي على إنتاج الأضداد.

### ■ الضد Antibody

كل بروتين مناعي (غلوبولين مناعي Immunoglobulin) له شكل الحرف Y الإنكليزي ويتواجد في الدم والسوائل الجسدية. يفرز من الخلايا اللمفاوية البائية يحدد المستضدات ويقوم بتنشيطها.

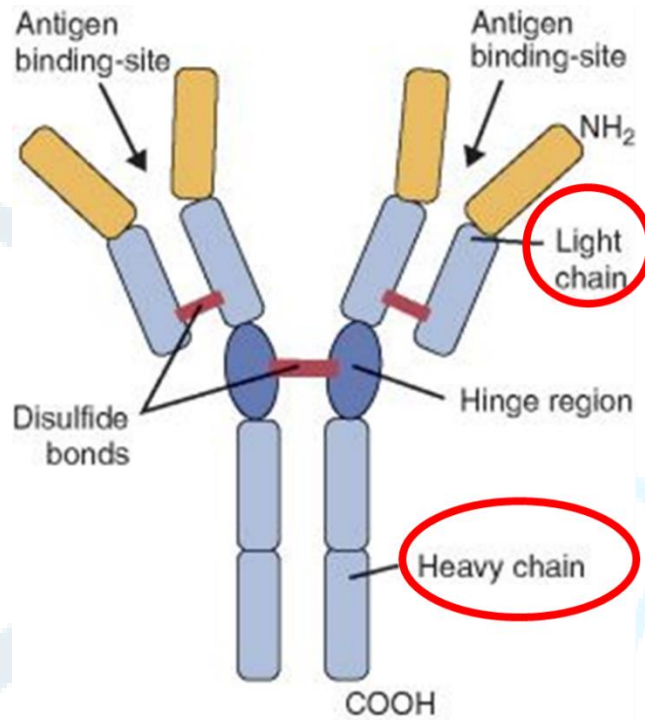


#### ■ بنية الجسم المضاد

تتكون جزيئة الجسم المضاد من نوعين من سلاسل البروتين القريبة من بعضها توصف احداها بالخفيفة والاخرى بالثقيلة، ترتبط السلاسل البروتينية مع بعضها بواسطة جسور كبريتية.

تتشارك كل الغلوبولينات بتتالي الأحماض الأمينية للجزء الغير رابط للمستضد (constant region)

تختلف الغلوبولينات عن بعضها بتتالي الأحماض الأمينية الرابطة للمستضد (variable region).



#### ■ الغلوبولينات

### المناعية عند الثدييات (IG) Immunoglobulins

يوجد خمس أنواع للغلوبولينات المناعية عند الثدييات هي IgA, IgE, IgD, IgG, IgM

#### الغلوبولين المناعي IgG

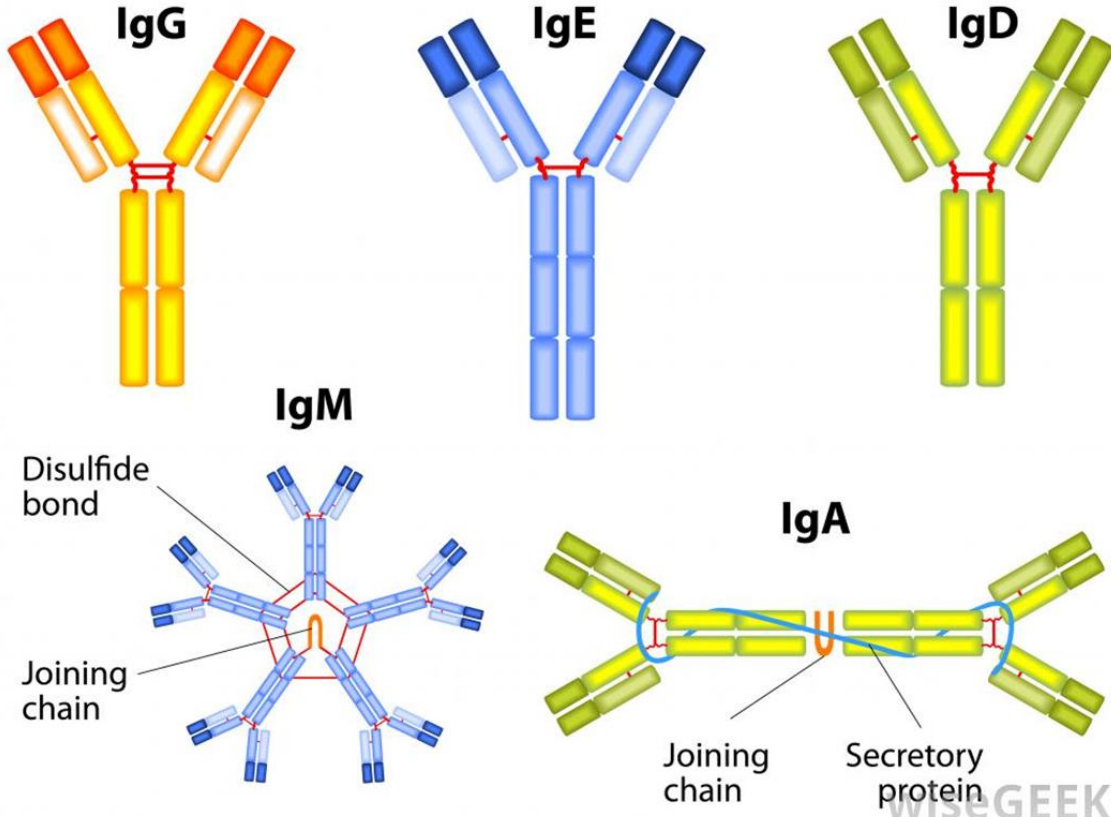
يتواجد بنسبة 80% من مجموع الأضداد في المصل.

#### الغلوبولين المناعي IgE

يتواجد بنسبة ضئيلة جدا يعتبر من الأضداد الإفرازية ويزداد في حالات فط التحسس والأخماج الطفيلية.

#### الغلوبولين المناعي IgD

يزداد في أمراض المناعة الذاتية كمؤشر مرضي.



### Immunoglobulin gene families

تم تحديد المورثات المسؤولة عن تشفير السلاسل البروتينية للغلوبولينات المناعية وتحديد موقعها على الصبغيات في أواخر التسعينيات. تتوضع جينيات الغلوبولينات المناعية على صبغيات مختلفة: جينات السلسلة الثقيلة تتوضع على الصبغي رقم 14 جينات السلسلة الخفيفة تتوضع على الصبغي رقم 2 والصبغي رقم 22.

تظهر الجينات المسؤولة عن تشفير المناطق البروتينية المسؤولة عن ارتباط المستضدات تنوع واختلافات في التتاليات النكليوتيدية وهذا ما يؤدي إلى التنوع في السلاسل البروتينية المشكلة لهذه المناطق.

#### ■ الأساس الوراثي للجهاز المناعي

نظام المناعة لدى الشخص هو في الأساس وراثي، الاختلافات بين الأشخاص- من حيث أنهم لا يستجيبون بالطريقة ذاتها، إلى أي عدو خارجي للجسم- تأتي في الأساس من العوامل الوراثية

وليس من البيئة. حوالى ثلاثة أرباع دفاعات الجسم ضد مسببات الأمراض تأتي من عوامله الوراثية.

### ■ أمراض الجهاز المناعي

- ❖ **الحساسية allergy:** فرط في رد فعل مناعي ناتج عن الحساسية الشديدة للجهاز المناعي تجاه بعض المواد التي لا تعتبر ضارّة كـ بعض أنواع الطعام أو حبوب الطلع وغيرها .
- ❖ **أمراض المناعة الذاتية:** تحصل أمراض المناعة الذاتية عندما يخطئ الجهاز المناعي في تحديد الخطر، فيقوم بمهاجمة أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة، وينتج عن ذلك العديد من الأمراض .
- ❖ **إنتان الدم:** يحدث إنتانٌ أو تعفن الدم عندما يصيب الالتهاب مجرى الدم، وهو حالة التهابية جهازية ناتجة عن تحرير وإطلاق غير متحكم به للسيتوكينات (مواد بروتينية)، والتي تقوم بتنشيط الخلايا المناعية في كل أجزاء الجسم.
- ❖ **السرطان:** قد تصيب بعض أشكال السرطان الجهاز المناعي، وذلك عندما يحصل انقسام غير مضبوطٍ للخلايا المناعية، كسرطان ابيضاض الدم (لوكيميا) الناتج عن الانقسام غير الطبيعي لكريات الدم البيضاء.

### ■ الاضطرابات الوراثية في الجهاز المناعي

**أمراض المناعة الذاتية Autoimmune disease :** مجموعة أمراض تحدث نتيجة فشل الجهاز المناعي لجسم الكائن الحي بالتعرف على الأعضاء والأجزاء الداخلية الخاصة به، حيث لا يستطيع معرفة البصمة الوراثية الخاصة بخلايا الجسم فيتعامل معها كأنها غريبة عنه ويبدأ بمهاجمتها باستخدام خلايا المناعة والأجسام المناعية.

تم التعرف على العديد من أمراض المناعة الذاتية، و لفهم الفيزيولوجيا المرضية المسببة لهذه الأمراض تم استخدام تقنيات المسح الإرتباطي على طول الجينوم، مما مكن العلماء من إيجاد نسبة كبيرة جداً من التشارك الجيني بين أمراض المناعة الذاتية.

هناك أقلية كبيرة من السكان يعانون من هذه الأمراض التي غالباً ما تكون مزمنة، منهكة و مهددة للحياة. أمراض المناعة الذاتية هي من أبرز عشرة أسباب للوفاة بين الناس في جميع الأعمار حتى 65 سنة.

### ■ آليات حدوث أمراض المناعة الذاتية

- ❖ **التشابه الجزيئي:** تعمل الأجسام المضادة لمستضد ميكروبي على مستضد ذاتي بسبب تشابه التركيب الجزيئي بينهما. من الأمثلة هنا تفاعل الأجسام المضادة لبروتين M على بكتيريا S. pyogen مع بروتين مايوسين عضلة القلب وينتج عن ذلك حمى الروماتيزم .

❖ **إطلاق المستضدات من أماكن معزولة مناعياً:** بعض الأنسجة كادماغ وعدسة العين والحيوانات المنوية تكون معزولة عن التعرض للجهاز المناعي بسبب الحواجز مثل الحاجز الدماغي الدموي. إذا حصل وحدث تماس بين هذه الأنسجة والدورة الدموية يؤدي ذلك إلى إحداث استجابة مناعية ضدها.

❖ **تحور بروتينات الجسم الطبيعية:** تتغير بعض بروتينات الجسم الطبيعية بسبب عوامل خارجية كارتباطها ببعض الأدوية مما يجعلها تبدو كمستضدات هذا يؤدي لحدوث استجابة مناعية ضدها تنتهي بانتهاء العامل الخارجي المسبب.

❖ **فقدان آليات التثبيط المناعي :** تتناقص أعداد الخلايا التائية مع التقدم بالعمر مما يزيد احتمالية تطور أمراض المناعة الذاتية لدى المسنين.

## ■ أمراض المناعة الذاتية

❖ **مرض السكري النوع الأول:** يقوم البنكرياس بإنتاج هرمون الأنسولين الذي يساعد في تنظيم مستويات سكر الدم. وفي مرض السكري النوع الأول، يقوم جهاز المناعة بمهاجمة وتدمير الخلايا المنتجة للأنسولين في البنكرياس. وارتفاع سكر الدم يمكن أن يتسبب في حدوث ضرر للأوعية الدموية، وبعض الأعضاء مثل القلب، الكليتين، العينين والأعصاب .

❖ **التهاب المفاصل الروماتيدي:** عند الإصابة بـ التهاب المفاصل الروماتيدي، يقوم جهاز المناعة بمهاجمة المفاصل، ويتسبب هذا في حدوث احمرار، سخونة، تورم وتصلب في المفاصل، على عكس خشونة المفاصل الذي يؤثر على الأشخاص مع تقدمهم في العمر. ويمكن أن يظهر مرض التهاب الروماتيدي في بداية عمر الثلاثين .

❖ **مرض الصدفية:** تنمو الخلايا الجلدية بشكل طبيعي ثم تسقط عندما تصبح بلا فائدة، ويتسبب مرض الصدفية في تضاعف الخلايا الجلدية بصورة سريعة جداً، والخلايا الزائدة تتراكم وتكون بقع حمراء قشرية

تُعرف بالحراشف أو اللويحات الجلدية. وما يقرب من 30% من الأشخاص المصابين بمرض الصدفية يتعرضون لتورم، تصلب وألم في المفاصل، وهذه النوع من مرض الصدفية يُعرف بالتهاب المفاصل الصدفية.

❖ **التصلب المتعدد:** يدمر مرض التصلب المتعدد (تصلب الأعصاب المتعدد) غلاف الميالين الخارجي، وهو الطبقة الحامية التي تُحيط بالخلايا العصبية، وحدوث هذا الضرر يؤثر على انتقال الرسائل العصبية بين الدماغ والجسم. ويمكن أن يؤدي هذا الضرر إلى ظهور أعراض مثل الشعور بالخدر (التنميل)، الضعف، مشاكل في قدرات التوازن وصعوبة في المشي. ويظهر هذا المرض في هيئة عدة أشكال، تتقدم وتتطور بصور مختلفة، وحوالي 50% من الأشخاص المصابين بهذا المرض، يحتاجون إلى مساعدة أثناء المشي خلال الخمسة عشر سنة التالية للإصابة بالمرض.

❖ **الذئبة الحمراء (الذئبة الحمامية المجموعية):** على الرغم من أن الأطباء قاموا بتصنيف مرض الذئبة الحمراء كمرض جلدي عند بداية ظهوره عام 1800 بسبب الطفح الجلدي الناتج عنه، إلا أنه يؤثر على العديد من الأعضاء الأخرى مثل المفاصل والكليتين والدماغ والقلب. ويُعتبر ألم المفاصل والإعياء والطفح الجلدي من ضمن أشهر الأعراض المصاحبة لمرض الذئبة.

❖ **التهاب الأوعية الدموية:** يحدث التهاب الأوعية الدموية عندما يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الأوعية الدموية، وينتج عن ذلك التهاب يتسبب في ضيق الأوردة والشرايين، مما يقلل من نسبة الدم المتدفقة من خلالهم .

❖ **فقر الدم الخبيث:** تؤثر هذه الحالة على بروتين يُعرف بالعامل الداخلي، وهذا العامل يقوم بمساعدة الأمعاء في امتصاص فيتامين بي-12 من الطعام، وبدون هذا الفيتامين، لا يستطيع الجسم صنع كمية كافية من خلايا الدم الحمراء. ويُعتبر مرض فقر الدم الخبيث أكثر انتشاراً بين البالغين الكبار، ويؤثر على 0.1% من الأشخاص بصفة عامة، ولكن يؤثر على ما يقرب من 2% من الأشخاص فوق عمر الستين .

❖ **مرض الاضطرابات الهضمية (الداء البطني):** الأشخاص المصابون بـ مرض الاضطرابات الهضمية لا يستطيعون تناول أي طعام يحتوي على الغلوتين، وهو بروتين يوجد في القمح، الذرة وأي منتجات حبوب أخرى. وعندما يكون الغلوتين في الأمعاء، يقوم الجهاز المناعي بمهاجمته، ويتسبب في حدوث التهابات.

#### ■ **تشخيص أمراض المناعة الذاتية**

**اختبار الأجسام المضادة النووية Antinuclear antibodies:** هو أول اختبار يقوم الطبيب عادة باستخدامه، عندما تُشير الأعراض إلى الإصابة بإحدى أمراض المناعة الذاتية. وإذا كانت نتيجة هذا



الاختبار إيجابية، فهذا يعني أنك غالباً تعاني من إحدى هذه الأمراض، ولكن لن يُحدد النوع المعين الذي تعاني منه.

### البحث عن أجسام مضادة ذاتية تُنتجها بعض أمراض المناعة المعينة

وقد يقوم الطبيب أيضاً ببعض الاختبارات الأخرى للبحث عن الالتهابات التي تُخلفها هذه الأمراض داخل الجسم.

#### ■ علاج أمراض المناعة الذاتية

لا تستطيع العلاجات شفاء أمراض المناعة الذاتية، ولكنها تُستخدم للتحكم في فرط نشاط الاستجابة المناعية وتقليل الالتهابات. وتتضمن الأدوية التي تُستخدم لعلاج هذه الحالات ما يلي: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية مثل إيبروفين و نابروكسين. أدوية قمع الجهاز المناعي: تعمل بشكل لا انتقائي وتسبب العديد من الآثار الجانبية الخطيرة.

جَامِعَةُ  
الْمَنَارَةِ

المحاضرة العاشرة  
علم الوراثة السرطانية

**السرطان (الورم) cancer:** هو مجموعة من الأمراض التي تتميز خلاياها بالنمو والانقسام الخلوي غير المحدود.

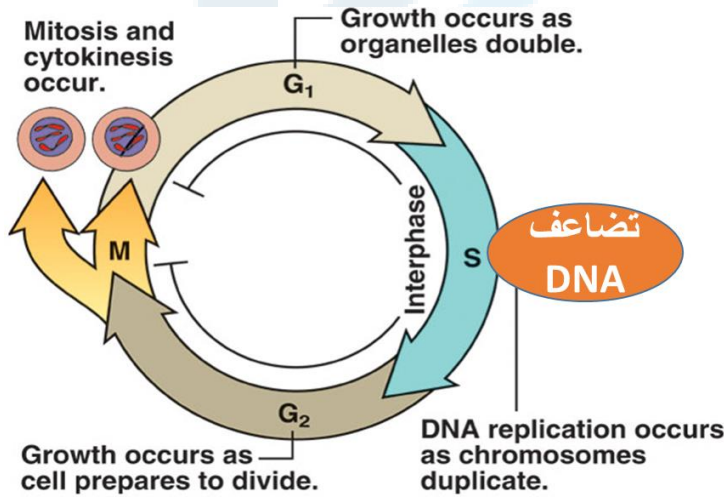
يمكن تمييز نوعين لهذا المرض من حيث تهديده لحياة الإنسان:

**الحميد:** يتميز بنمو محدد لخلايا الورم وعدم القدرة على الغزو والانتقال إلى أنسجة مجاورة أو أنسجة بعيدة.

**الخبث:** خلايا الورم لها القدرة على غزو Invasion الأنسجة المجاورة وتدميرها، أو الانتقال إلى أنسجة بعيدة عبر الأوعية الدموية.

### الانقسام الخيطي / المتساوي Mitosis

يطرأ هذا النوع من الانقسام على الخلايا الجسدية والخلايا المولدة للأعراس. تكمن أهمية الانقسام المتساوي في أنه يساهم في نمو الكائنات الحية وتعويض أنسجتها التالفة، كما يساهم في نقل الجينات الموجودة على الكروموسومات من الخلية الأصلية إلى الخليتين الجديدتين.



**دورة حياة الخلية Cell cycle:**

#### 1. الطور البيني Interphase

الفترة الأولى للنمو G<sub>1</sub>

فترة البناء S

الفترة الثانية للنمو G<sub>2</sub>

#### 2. طور الانقسام الخلوي Mitosis and cytokinesis

### ■ التحكم في دورة حياة الخلية وتنظيم عملية الانقسام الخلوي

يتم تنظيم عملية الانقسام الخلوي من خلال عدة ضوابط:

**1. عوامل خارجية External factors:** يمكن أن تنظم دورة حياة الخلية إما بتنشيط أو تثبيط الانقسام الخلوي مثل:

- حجم الخلية
- تراكم الخلايا في نسيج ما
- الهرمونات

2. **نقاط تحقق داخلية Internal Checkpoints:** عوامل داخلية تعمل على التحقق من تضاعف وتوزيع الصبغيات بين الخلايا البنات الناتجة عن الانقسام.

3. **جزيئات منظمة لدورة الخلية Regulator Molecules of the Cell Cycle:** مجموعة من البروتينات والأنزيمات التي تعمل على تنشيط الانقسام من جهة ومن جهة كبح الأورام -tumor suppressor من خلال تنظيم ومراقبة نمو الخلية.

#### ■ التغيرات الوراثية والسرطان

التغيرات الوراثية المسببة للسرطان ممكن أن تكون **موروثة inherited** من أحد الآباء اذا حدثت على مستوى الأعراس هذه التغيرات تكون موجودة في كل خلايا الفرد المتشكل من هذه العروس هذه الحالة نادرة جدا.

أما اذا حدثت هذه التغيرات الوراثية أثناء الحياة لعضو أو نسيج ما عند الفرد نتيجة عوامل خارجية تكون عندها هذه التغيرات **مكتسبة acquired**.

Cancer is not inherited. It is only the genetic defect that can lead to cancer that is inherited, which means that the predisposition to getting cancer, or increased risk, can be inherited.

السرطان لا يورث. فقط الخلل الجيني الذي أدى إلى حدوث السرطان يورث بمعنى قابلية الإصابة بالسرطان أو ارتفاع خطر الإصابة بالسرطان يمكن أن تورث.

The genetic changes that occur in cancerous tumours are not passed on genetically to one's offspring.

التغيرات الوراثية التي تحدث في الأورام السرطانية لا تنتقل وراثيا إلى ذرية الفرد.

American Cancer Society

#### ■ هل أي تغير وراثي (طفرة) في أي جين يؤدي إلى سرطان؟

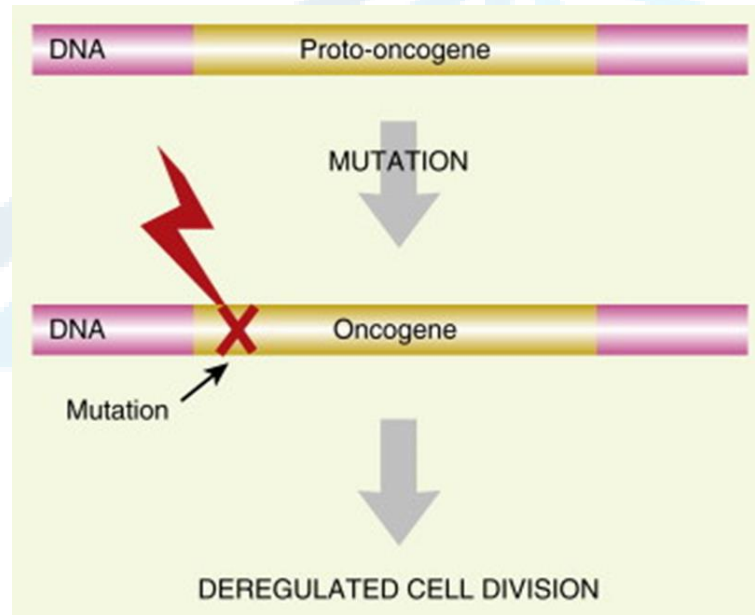
هناك نموذجين رئيسيين من المورثات تلعب تغيراتها الوراثية دورا أساسيا في إحداث السرطان:

## جينات ورمية Oncogenes و جينات كابحة للورم Tumor suppressor genes

### ■ الجينات ورمية Oncogenes

عندما نتكلم عن الجينات الورمية هناك مصطلحين يجب التمييز بينهما:

- Proto-oncogenes**: هي جينات طبيعية تساعد منتجاتها الخلية على النمو.
- Oncogenes**: هي proto genes تعرضت لطفرات أو لحالة تضاعف فتحوّلت إلى جينات غير طبيعية يؤدي نشاطها إلى تكاثر الخلية بشكل خارج عن السيطرة. معظم الطفرات التي تصيب proto genes وتؤدي لتنشيطها وإحداث السرطان هي طفرات مكتسبة وغير مورثة.



### ■ الأسباب التي تؤدي إلى تنشيط Oncogenes

- إعادة ترتيب الصبغي: التغيرات التي تصيب الصبغي والتي يتم من خلالها وضع مورثة بجانب الأخرى على الصبغي يمكن أن يسمح لجين بأن ينشط جين آخر.**
  - التضاعف الجيني: وجود نسختين من هذه الجينات يؤدي إلى تنشيطها وتفعيل تعبيرها الجيني.**
- كيف تساهم Oncogenes في تحويل الخلية الطبيعية إلى خلية ورمية؟**

من خلال إكساب الخلية خصائص جديدة:

- الإفراط في النمو والانقسام السريع الخارج عن السيطرة
- تؤمن هذه الجينات الحماية ضد الموت الخلوي المبرمج Apoptosis وتساعد الخلية السرطانية في النمو في ظروف غير عادية.

## ■ الجينات الكابحة للورم Tumor suppressor genes

هي جينات طبيعية لها وظائف هامة في الخلية:

1. إبطاء معدل انقسام الخلايا
  2. إصلاح أخطاء الحمض النووي DNA
  3. إخبار الخلايا متى تموت تنظيم موت الخلية المبرمج Apoptosis
- الطفرات التي تصيب هذه الجينات تؤدي إلى تعطيلها وإيقافها مما يؤدي إلى انقسام الخلايا بشكل غير مسيطر عليه. بعض الطفرات التي تصيب هذه الجينات تكون موروثة ولكن بشكل عام معظمها مكتسب.

## ■ الفرق في آلية عمل الجينات الورمية والجينات الكابحة للورم

An important difference between oncogenes and tumor suppressor genes is that oncogenes result from the activation (turning on) of proto-oncogenes, but tumor suppressor genes cause cancer when they are inactivated (turned off).

الفرق الرئيسي بين الجينات الورمية **oncogenes** والجينات الكابحة للورم **tumor suppressor genes** هو أن الجينات الورمية تسبب السرطان نتيجة تنشيط جينات **proto-oncogenes** بينما الجينات الكابحة للورم تسبب السرطان نتيجة تعطيل نشاطها.

## ■ أهم المورثات التي تلعب دورا في الأمراض السرطانية

❖ **TP53 gene**: هذه المورثة تنتج بروتين يكبح نمو الأورام. الطفرات التي تصيب هذه

المورثات في مرحلة الأعراس تؤدي إلى متلازمة لي فراوميني Li-Fraumeni syndrome وهي مرض وراثي نادر الحدوث يورث إلى الأبناء ويترافق بأورام في مناطق مختلفة من الجسم .

❖ **BRCA1 and BRCA2 genes**: الطفرات في هذه المورثات مرتبطة مع سرطان الثدي والمبايض بالإضافة إلى سرطان البنكرياس والبروستات وسرطان الثدي عند الذكور.

❖ **PTEN gene**: هذه المورثة تنتج بروتين يكبح أيضا نمو الأورام. الطفرات في هذه الجين تسبب متلازمة كاودن Cowden syndrome وهي اضطراب وراثي يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي والغدة الدرقية وبطانة الرحم وأنواع أخرى من السرطان.

## ■ الأورام الشائعة الموروثة ضمن العائلة الواحدة

سرطان الثدي الوراثي **Hereditary breast cancer**: حوالي عشرة بالمئة من سرطانات الثدي تكون موروثة ولتحديد قابلية إصابة شخص بسرطان ثدي وراثي يجب توافر العوامل التالية:

a. أن يكون في العائلة ثلاثة إلى أربع أقرباء من نفس الجهة العائلية لديهم إصابة بسرطان الثدي أو المبايض

b. قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان بسن مبكرة

c. سرطان الثدي أو مبايض في نفس العائلة

d. رجل واحد في العائلة قد أصيب بسرطان الثدي

**سرطان القولون الوراثي Hereditary colorectal cancer :** حوالي اثنين لثلاثة بالمئة من سرطانات القولون المكتشفة سنويا تكون وراثية ولتحديد قابلية إصابة شخص بسرطان قولون وراثي يجب توافر العوامل التالية :

a. على الأقل ثلاثة من أفراد العائلة القريبين جدا مصابين بسرطان الثدي وواحد منهم على الأقل بعمر أقل من الخمسين.

b. إصابة أحد أفراد العائلة المقربين بسرطان بطانة الرحم ، الأمعاء الدقيقة ، مجرى البول أو سرطان الحوض الكلوي.

#### ■ المورثات وتشخيص السرطان

يتم اعتماد تحليل التسلسل النكليوتيدي DNA Sequencing ومقارنة التسلسل النكليوتيدي لمورثات الشخص المراد الكشف عن طفرات في مورثاته مع التسلسل النكليوتيدي للمورثات السرطانية المعروفة .

العثور على بعض الطفرات في العينات المراد تشخيصها يساهم بتشخيص نوع السرطان هذا يساهم في معرفة كيفية استجابة السرطان للعلاج وكيفية توجيه شدة العلاج.

مثلا في حالة سرطان الدم النخاعي المزمن chronic myeloid leukemia يوجد مورثة طافرة تدعى BCR-ABL لتشخيص حالة السرطان هذه المورثة يجب أن تكون موجودة وفي حال تم تحديد كم نسخة من هذه المورثة الطافرة توجد عند الشخص يتم تطبيق البرنامج العلاجي.

#### ■ المورثات وعلاج السرطان

1. الأدوية التي تستهدف الجينات أو طفرات الجينات: هذه الأدوية تستهدف تحديدا البروتينات المتشكلة من هذه الجينات الطافرة وليس الجينات نفسها.

• **HER2/neu gene:** هي proto-gene تصبح هذه المورثة oncogene عندما يتواجد أكثر من نسخة منها في الخلية. عندما يحدث هذا ، تصنع الخلايا الكثير من البروتين HER2/neu ويقال إن السرطان إيجابي HER2. المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي مع الخلايا التي هي إيجابية HER2 لا يستجيبون لأدوية علاج كيميائي محددة. الأدوية الجديدة المطورة لاستهداف بروتين HER2/neu في الخلايا إيجابية HER2 مثل trastuzumab (Herceptin®), lapatinib (Tykerb®) استطاعت أن تبطئ نمو الخلايا السرطانية وتحسين النتائج في المرضى الذين يعانون من سرطانات إيجابية HER2.

2. الأدوية التي تنشط الجينات: بعض الجينات يتعطل عملها نتيجة عملية مثيلة الـ DNA بعض العقاقير تدعى hypomethylating تساهم في علاج بعض أنواع السرطان عندما تمتلئ بعض المورثات بشكل غير طبيعي. مثلاً في متلازمة خلل التنسج النقوي .  
myelodysplastic syndrome تتمثل بعض الجينات بشكل غير متوقع وطبيعي. لعلاج هذه الحالة أثبتت أدوية الـ hypomethylating مثل decitabine (Dacogen®) and azacytidine (Vidaza®)  
قدرة على تخفيض حالة التمثيل هذه وإعادة تنشيط هذه المورثات مما كان له أثر فعال في علاج هذا الخلل.

3. الاختبارات الجينية تساعد على اختيار العلاج المناسب: بعض الأدوية لا تساعد المرضى إذا كانت الخلايا السرطانية لديها طفرات جينية معينة. على سبيل المثال:  
cetuximab (Erbix®) and panitumumab (Vectibix®) هما عقاقير تستخدم لعلاج سرطان القولون والمستقيم المتقدم. هذه الأدوية لا تساعد المرضى الذين يعانون من أنواع السرطان التي لديها طفرات في جين KRAS لذلك يقوم الأطباء بفحص الخلايا السرطانية بحثاً عن هذه الطفرات قبل إعطاء أي من هذه الأدوية.