

المحاضرة الأولى الوراثة mendelian

تعريف علم الوراثة: هو العلم الذي يدرس آلية وراثة الصفات، الاختلاف والتشابه بين الأفراد وكيفية انتقال الصفات في الكائنات الحية عبر الأجيال.

وعلى المستوى الطبي يعني 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 الاعتلalات 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 1822 م في النمسا، وقد اكتسب شهرته من خلال عمله على تربية نباتات البازيلاء، واستخدامها لجمع البيانات حول الجينات السائدة والمتحية، وعندما كان مندل صبياً التحق في المدرسة في أوبافا، ثم ذهب إلى جامعة ألووموك بعد تخرجه، حيث درس العديد من التخصصات بما في ذلك الفيزياء والفلسفة، وتوفي مندل عام 1884. نشر ملاحظات أبحاثه عام 1860 وتم اهمالها حتى عام 1900. تم اعتماد قوانينه بعد اكتشاف المجهر.

لماذا اختار العالم مندل نبات البازلاء لتجاربه؟

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

- قصر دورة حياة هذه النبتة

- سهولة زراعة نبات البازيلاء وجمع بذوره.

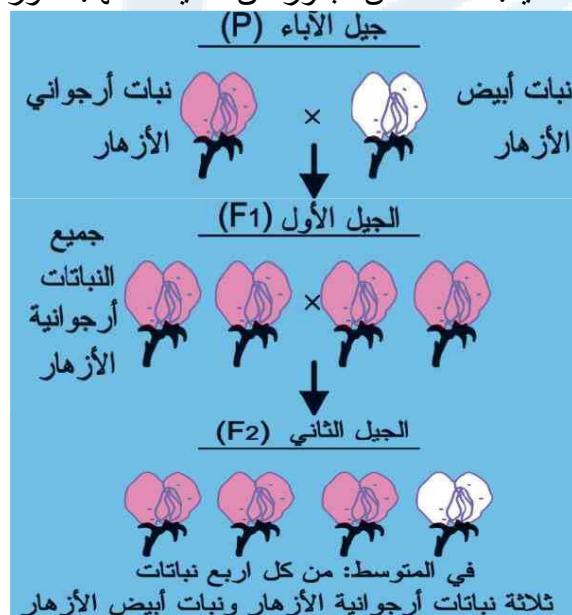
تجارب العالم مندل

مكنت التجارب المصممة جيداً العالم مندل من وضع المبادئ الأساسية في الوراثة. وقد اختار لذلك حديقة تكاثر فيها نبات البازيلاء. 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 السدادة (العضو الذكري في الزهرة)، قبل تشكيل حبات الطلع ثم قام بتأثير المدققة (العضو الأنثوي في الزهرة) الباقية بحبات طلع من سلالة أخرى من اختياره.

وتعود دراسة خلة مفردة وانتقالها من جيل إلى الذي يليه من أهم التجارب التي أجرتها العالم مندل والتي ساهمت في وضع قوانين علم الوراثة mendelian. فقد تفحص البذور من ناحية شكلها: مدور 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. فزاوج بين نباتات تعطي فقط بذور مدوره مع أخرى



تعطي بذور مجعدة حيث ظهرت البذور المدورـة في جميع أفراد الجـيل الأول ثم حول نتائجه إلى بيانات رقمـية.

ملاحظات العالم مندل

عندما صالح مندل نباتات تعطي دوماً أزهار أرجوانية حصل في الجـيل الأول على نباتات حاملة لأـزـهـار أـرجـوانـية، ثم ترك نباتات الجـيل الأول تتـزاـوج مع بعضـها فـحـصـلـ فيـ الجـيلـ الثـانـيـ علىـ نـبـاتـاتـ تحـمـلـ أـزـهـارـ أـرجـوانـيةـ وأـخـرىـ تحـمـلـ أـزـهـارـ بيـضـاءـ وكانتـ نـسـبـةـ الأـزـهـارـ الأـرجـوانـيةـ إـلـىـ الأـزـهـارـ الـبيـضـاءـ 3ـ إـلـىـ وـاـحـدـ. وقد لـاحـظـ النـسـبـةـ نفسهاـ لـدىـ درـاسـةـ كـلـ زـوـجـ منـ أـزـواـجـ الصـفـاتـ الأـخـرىـ.

لـفهمـ نـتـائـجـ الـدـرـاسـاتـ الـورـاثـيـةـ لـابـدـ منـ وـضـعـ رـمـوزـ وـرـاثـيـةـ وـاضـحةـ لـلـأـفـرـادـ الـمـشـتـرـكـينـ فيـ الـدـرـاسـةـ.

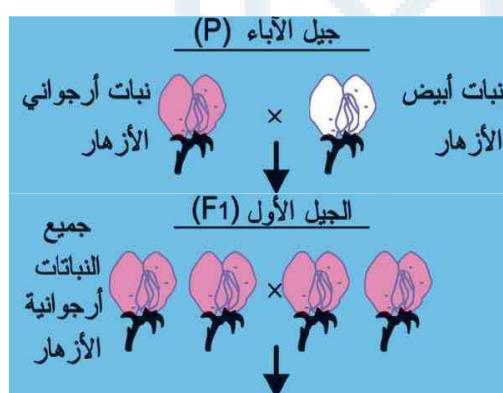
- **جيـلـ الـوالـديـ**: يـرـمزـ لـهـ بـ P_1 Parental generation

- نسل الجيل الولي يدعى بالجيل البنوي الأول First filial generation: يرمز له F_1
- النسل الناتج عن تزاوج أفراد الجيل الأول يدعى بالجيل البنوي الثاني Second filial generation: ويرمز له F_2

سجل العالم ماندل الملاحظات التالية بعد القيام بتجارب:

- كل صفة هناك عاملين مسؤولين عن إظهارها (أليلين)
- الصفة المتماثلة للأائل Homozygous هي الصفة المسئولة عن إظهارها عاملين متماثلين والسلالة التي تكون صفاتهما متماثلة للأائل تدعى بالسلالة الصافية أو النقية.
- الصفة المتغيرة للأائل Heterozygous هي الصفة المسئولة عن إظهارها عاملين مختلفين والسلالة التي تكون صفاتهما متغيرة للأائل تدعى بالسلالة الهجينية.
- الصفة السائدة Dominant type: تظهر في جميع أفراد الجيل الأول عند اجراء التصالب الاختباري. تظهر بوجود أليلين سائدين أو أليل سائد وأليل مت recessive type: لا تظهر في أي فرد من أفراد الجيل الأول عند اجراء التصالب الاختباري. لا تظهر إلا بوجود أليلين مت recessive.
- 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 مزاوجة نبات بازلاء يحمل أزهار بلون أرجواني مع نبات آخر يحمل أزهار بلون أبيض كانت جميع أفراد

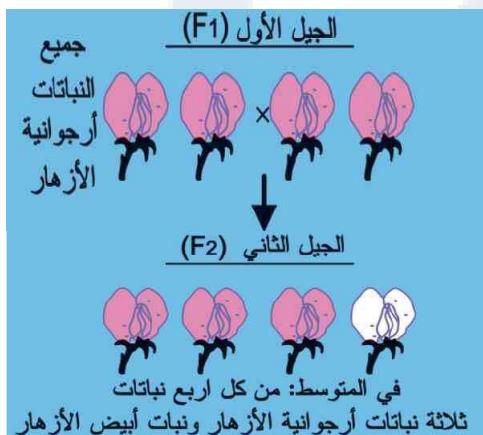
الجيل الأول تحمل أزهار بلون أرجواني. هذا يدل على أن صفة اللون الأرجواني هي صفة سائدة كونها ظهرت في جميع أفراد الجيل الأول. لتفسير هذه النتائج وراثيا نرمز لصفة اللون الأرجواني بحرفين (أليلين) RR ونرمز لصفة اللون الأبيض rr الأعراض التي يعطيها النبات الأول ($R + R$) والأعراض التي يعطيها النبات الثاني ($r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

$$Rr + 25\% \quad Rr + 25\% \quad Rr + 25\% \quad Rr + 25\%$$

ذات لون أرجواني.

تفسير نتائج العالم مندل للجيل الثاني

عند مزاوجة فردان 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.



X	R	r
R	RR	Rr
r	Rr	rr

تفسر نتائج العالم مندل للجيل الثاني وراثيا على النحو التالي:

النمط الظاهري للأبدين: أرجواني الأزهار هجين \times أرجواني الأزهار هجين

النمط الوراثي للأبدين: $Rr \times Rr$

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

النمط الظاهري لأفراد الجيل الأول: ربع بأزهار بيضاء ، ثلاثة أرباع بأزهار أرجوانى

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

• القانون الأول لمندل: قانون انعزال العوامل

إذا اختلف فرداً في نقيان في زوج واحد من صفاتهما المترادفة، فإنهما ينتجان بعد تزاوجهما جيلاً

به صفة أحد الفردين فقط (الصفة السائدة) ثم تورث الصفتان معاً 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 مزاوجة هذين النباتين كانت نباتات الجيل الأول جميعها طويلة وتحمل أزهار أرجوانية. مما يثبت سيادة صفة الطول والأزهار الأرجوانية.

و عند مزاوجة فرد من أفراد الجيل الأول كانت نتائج الجيل الثاني موزعة على النحو التالي:

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

تفسير نتائج مندل للجيل الأول (توريث صفتين)

النطط الظاهري للأبوبين: نبات طويل يحمل أزهار إرجوانية x نبات قصير يحمل أزهار بيضاء

النطط الوراثي للأبوبين: ttrr x TTRR

النطط الوراثي للأعراض: (tr + tr) x (TR + TR)

النطط الوراثي لأفراد الجيل الأول:

25% TtRr + 25% TtRr + 25% TtRr + 25%

TtRr

النطط الظاهري لأفراد الجيل الأول:

100% نباتات طويلة تحمل أزهار إرجوانية

X	TR	TR
tr	TtRr	TtRr
tr	TtRr	TtRr

تفسير نتائج مندل للجيل الثاني (توريث صفتين)

النطط الظاهري للأبوبين: نبات طويل بأزهار إرجوانية x نبات طويل بأزهار إرجوانية

النطط الوراثي للأبوبين: TtRr x TtRr

النطط الوراثي للأعراض: (TR + Tr + tR + tr) x (TR + Tr + tR + tr)

النطط الوراثي لأفراد الجيل الأول:

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

تطبيقات الوراثة المندلية على الإنسان....

ينطبق قانون مندل على وراثة بعض الصفات في الإنسان مثل :
لون الشعر (أسود - بني) - ملمس الشعر (مجعد - أملس)- الرموش (طويلة - قصيرة) العين

(متسرعة - ضيقية)- شحمة الأذن (سائبة- ملتجمة).

وأيضا توارث بعض الأمراض والعيوب:

مثل: الصم والبكم (متتحي)- بروز الفك السفلي (سائد)- تقطّع القدم (سائد)- قصر أصابع اليدين (سائد)- فقد الذاكرة (متتحي)- ارتفاع ضغط الدم (سائد)

تمارين

- تزوج رجل مجعد الشعر نقي مع أنثى ملساء الشعر فكان جميع الأبناء مجعدي الشعر ما التراكيب الجيني والمظاهري للأباء والأبناء؟
- ما التراكيب الجيني والمظاهري لنتائج تزاوج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى ملساء الشعر؟
- ما التراكيب الجيني والمظاهري لنتائج تزاوج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى مجعدة الشعر نقية؟
- ما التراكيب الجيني والمظاهري لنتائج تزاوج رجل مجعد الشعر هجين مع أنثى مجعدة الشعر هجينة؟

المحاضرة الثانية والثالثة الوراثة mendelian وتطبيقاتها البشرية

كما ذكرنا سابقاً 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 بوجور الأليلين سائدين أو أليل سائد وآخر متختي. السؤال الذي يطرح نفسه الآن كيف يمكن تحديد فيما إذا كانت الصفة السائدة متماثلة الألائل (أليلين سائدين) أو متغيرة الألائل (أليل سائد وأليل متختي). يتم ذلك باستخدام التصالب 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 متختية أفراد تحمل الصفة السائدة وأخرى الصفة المتختية فهذا يدل على أن الأب ذو الصفة السائدة ذو نمط وراثي هجين.

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

ومن هنا جاء قانون مندل التفارز المستقل.

▪ **التفارز المستقل:** إذا تزاوج فردان نقيان مختلفان في زوجين أو أكثر من الصفات المتبادلة، فتوريث صفتا كل زوج مستقلة عن الأخرى.

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

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

كيف تأكّد ماندل من قانون التفارز 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 التفارز المستقل لجينتا الصفتين المختلفتين (50% أنماط جينية جديدة و50% 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 تشكيل الأعرas.
- الصبغيات والجينات مرتبطة أحدهما مع الآخر وعدد الصبغيات أقل بكثير من عدد الجينات.
- تتوضع بعض الجينات على الصبغي نفسه وترتبط بشكل خطى وعندما تورث على شكل مجموعات.
- الجينات الموجودة على صبغيات مختلفة هي مورثات غير مرتبطة وتتفارز بشكل مستقل.

▪ الارتباط الجيني وتوريث الجينات المرتبطة

الجينات المرتبطة: جينات تتواجد على موقع 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 ويتوسط الأليلان المترافقان 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, 0.5 ab/ab 0.5 ab/ab x ab/ab



مقارنة بين التفارز المستقل والارتباط الجيني

التركيب الجيني للأبناء	احتمالات الأعراض	نمط التوريث
AaBb, Aabb, aaBb, aabb ظهور تركيب جيني مختلف عن الآباء بنسبة 50% للتركيب الجيني الجديدة	أعراض الأب الأول: AB, Ab, aB, ab أعراض الأب الثاني: ab	التفارز المستقل
AB/ab, ab/ab عدم ظهور تركيب جيني جديدة أي نسبة التركيب الجيني الجديدة 0%	أعراض الأب الأول: AB, ab أعراض الأب الثاني: ab	الارتباط الجيني الكامل

• الارتباط الجيني غير الكامل

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

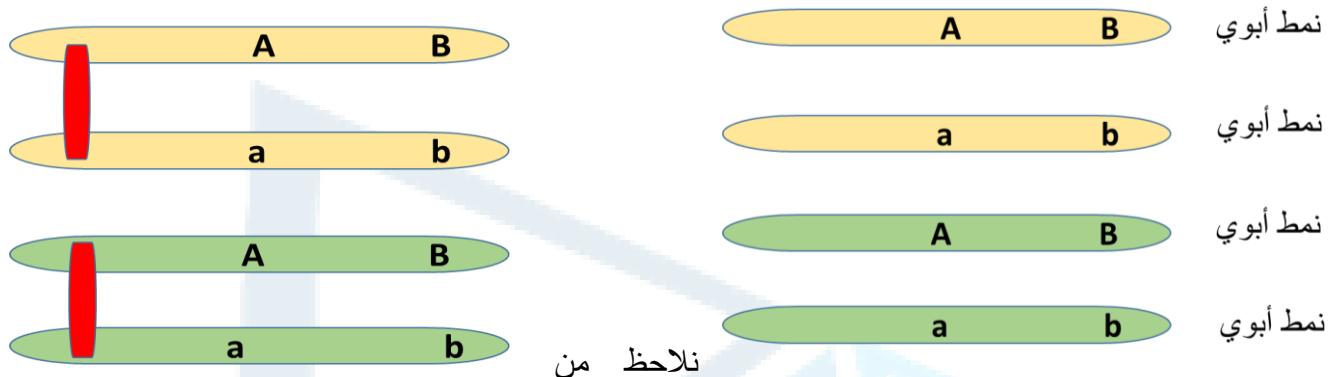
ارتباط الجينات ليس دائماً كاملاً بسبب حداثة التعبير بين شقي الصبغيين اللامتأخرين أثناء الانقسام الانتصافي مما يؤدي إلى خلق تركيب جيني جديدة. مثلاً يعطي التزاوج بين ثنائي متعدد الألائيل AaBb مع ثنائي متماضي الألائيل aabb أربع أنماط جينية من بينها اثنان من التركيب الجيني الجديدة.

نسبة التركيب الجيني الجديدة 20% وهي أقل من 50% وبالتالي لا يوجد تفارز مستقل. وهي أكثر من 0% وبالتالي لا يوجد ارتباط جيني.

MANARA UNIVERSITY

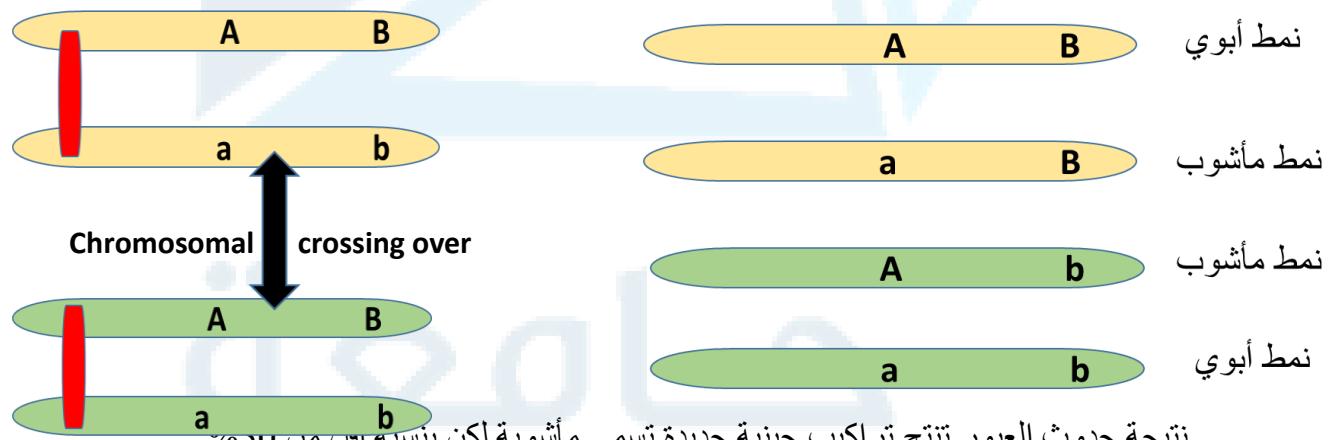
تفسير ظهور تركيب جيني جديد بنسبة 10 أقل من 50%

الانقسام الانتصافي



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

الانقسام الانتصافي



نتيجة حدوث العبور تنتج تراكيب جينية جديدة تسمى مأشوبة لكن بنسبة أقل من 5%.

• أنماط الأعراض في حال حدوث تعابر جيني بين الصبغيات

يتوقف ذلك على النمط الجيني للوالد

- AB/ab (النمط المقرن cis phase): الأعراض الحاملة للأليلين الغير مؤشبة: AB, ab

الأعراض الحاملة للأليل المؤشبة: Ab, aB

- Ab, aB (النمط المفروق trans phase): الأعراض الحاملة للأليلين الغير مؤشبة: Ab/aB

▪ الخرائط الجينية Genetic maps

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

تستخدم الواحدة (Map unit: mu) للخريطة الجينية كل 1% من التأشيب تعادل 1 mu
السينتي مورغان: cM (Centimorgan) وحدة قياس تستعمل من أجل تحديد المسافة بين جينتين على الصبغي كل 1 cM يكافئ 1% تأشيب و حوالي مليون شف 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 مثلا ترمز الجين المرمزة لنازعة أمين الأدينوزين ADA*2, ADA*1 (Adenosine deaminase gene)

النمط الظاهري يمثل بنفس الأحرف المستخدمة في ترميز الجينات، لا يستعمل الخط المائل في كتابته وتستبدل النجمة بفراغ مثلا يمثل النمط الظاهري للزوجات مختلف الأليلات ADA 1,2 ADA*2/ADA*1

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

لتمييز الجين مثل CF كان يستخدم لترميز موقع الجين المسؤول عن التليف الكيسي وبعد اكتشاف البروتين المرمز من قبل الجين وهو CRTN أصبح يستخدم كرمز لـ الجين.

▪ الأليلات المتعددة (Multiple Alleles)

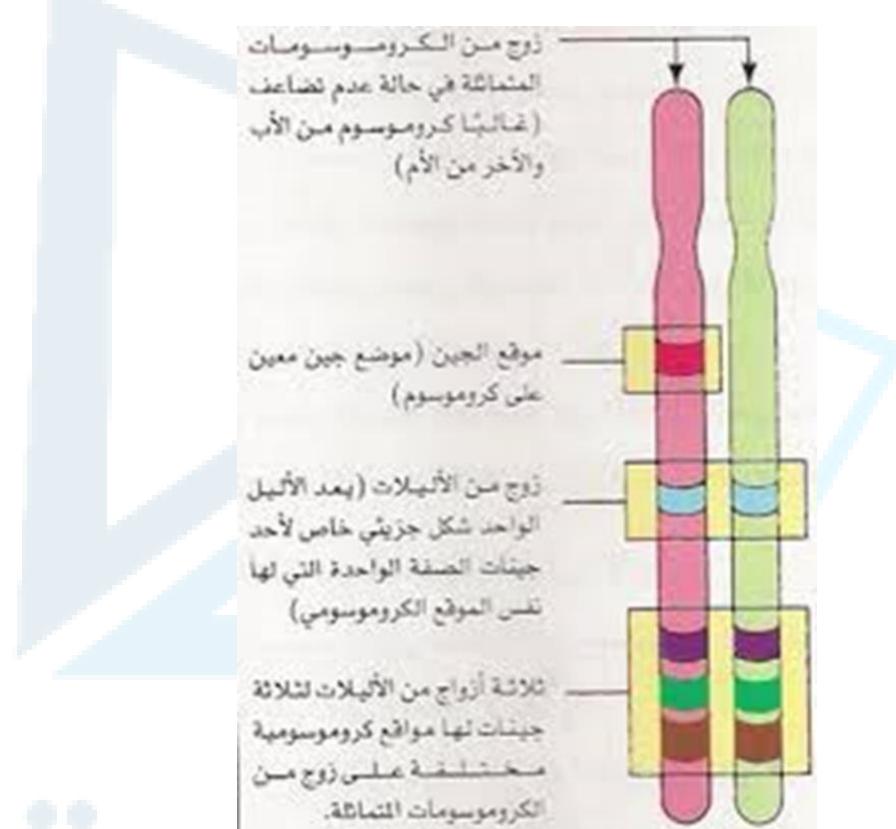
الفرق بين الجين والأليل

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

- جين الزمر الدموية ABO لدى الإنسان 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 السكاريد Oligosaccharide chain إلى المستضد H (المستضد antigen) المرتبطة على سطح الكريمة الحمراء.

المنتج والوظيفة	الأليل
أنزيم ناقلة الغليكونيزيل (Glycosyltransferase) يضيف زمرة N-acetylgalactosamine إلى المستضد H ليشكل قليل السكاريد A نمط A	$ABO^* A$
أنزيم مغایر من ناقلة الغليكونيزيل (Glycosyltransferase) يضيف زمرة Galactose إلى المستضد H ليشكل قليل السكاريد نمط B في حال وجود الأليلين $ABO^* A, ABO^* B$ يصنع نمطي ناقلة الغليكونيزيل A, B ويتشكل نمطاً قليل السكاريد B	$ABO^* B$

الوراثة mendelian على البشرية (Human Genetics)

وراثة الخلايا لدى غيره من الكائنات التالية:

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

- لا يمكن اجراء تزاوج بين افراد النسل لزواج واحد لاعتبارات اخلاقية و معنوية.
- الطرق المستخدمة لدراسة الخلايا البشرية حسب قوانين ماندل:

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

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

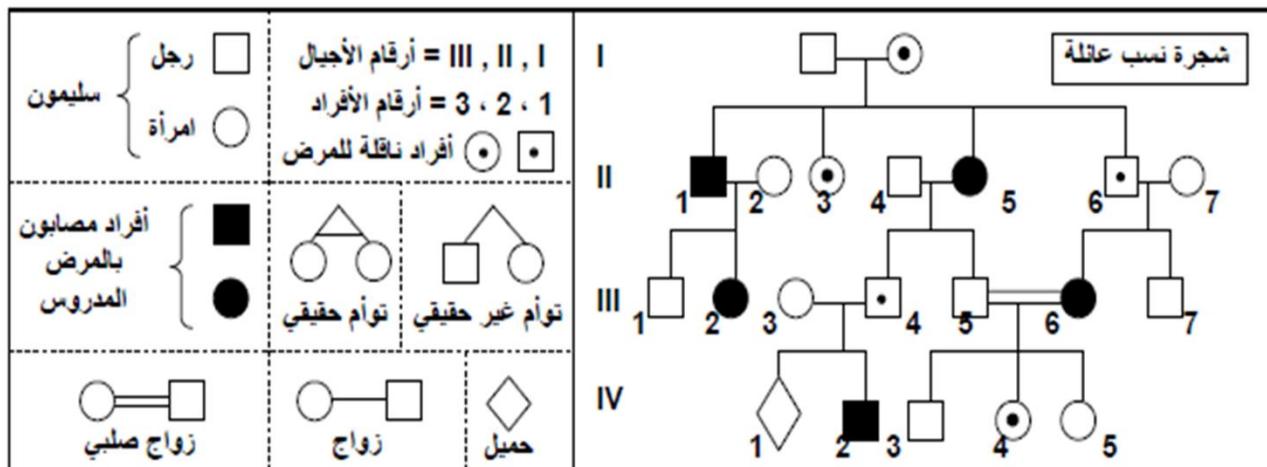
- يتكون عائلات طويلة
- لا يمكن افراد

• لا يمكن اجراء تزاوج بين افراد النسل لزواج واحد لاعتبارات اخلاقية و معنوية.

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

b. دراسة وراثة 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 الإنسان.

▪ شجرة النسب الوراثية لدراسة خلة ضمن عائلة

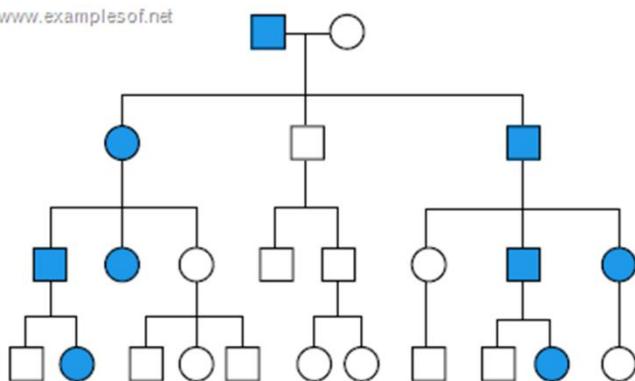


▪ نماذج توريث خلة (أحادية الجين Monogenic) ما ضمن عائلة

1. النموذج الجسدي السائد Autosomal dominant

من أهم سمات هذا النموذج:

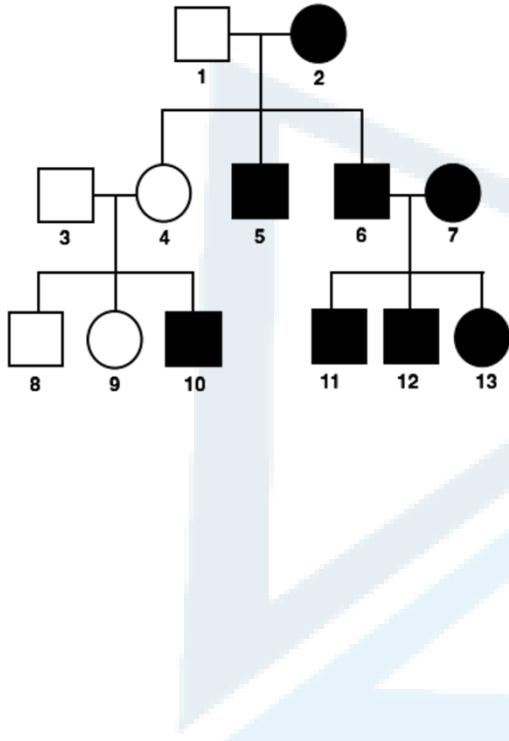
www.examplesof.net



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

2. النموذج الجسدي المتنحي Autosomal recessive

من أهم سمات هذا النموذج:



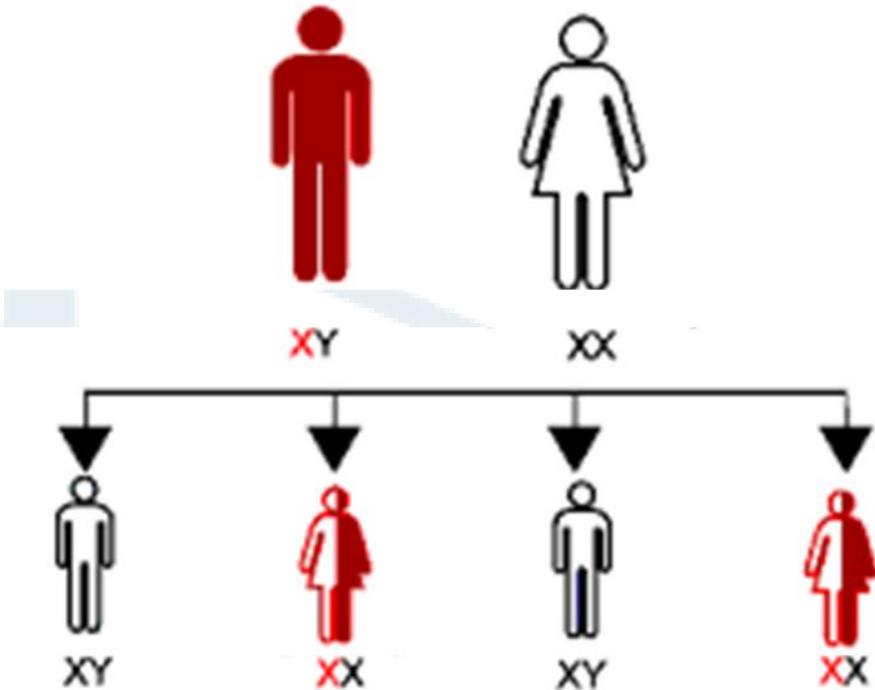
- تؤثر في العديد من الأعضاء في الجسم
- تترجم عن عيب في أليلين في الموقع نفسه من الصبغيين
- تتميز شجرة النسب بخلوها من إصابة أحد الوالدين اللذين لديهما ولد مصاب
- عدم وجود فرق بين عدد الذكور والإناث المصابين
- تظهر الإصابة لدى كل الأولاد في حال كان الوالدان مصابين وتشير أيضاً إلى زواج الأقارب.

3. الوراثة المرتبطة بالصبغي: X

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

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

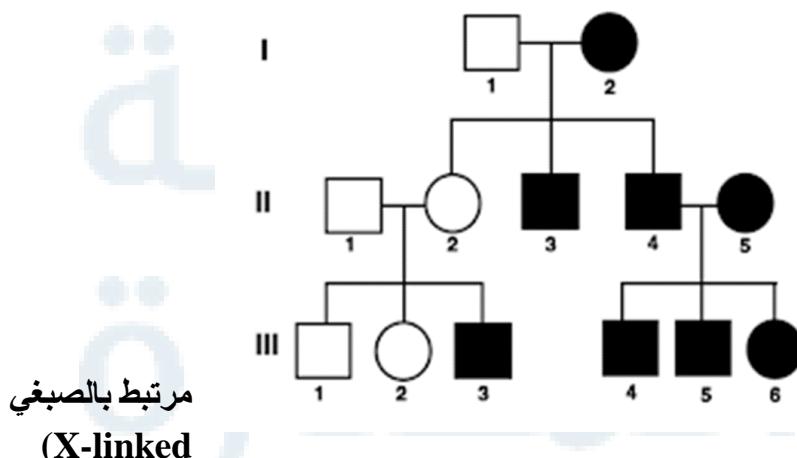
هذه الجينات عددها حوالي 23 جين وهي مقتصرة على الذكور Holandric genes عند الصبغي X هناك حوالي 285 جين تحدث فيها اضطرابات. يوجد نمذجي ثوريث مرتبطين بالصبغي X. الأول نموذج مرتبط بالصبغي X متعدد والثاني نموذج مرتبط بالصبغي X سائد.



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

كل الذكور لأم تحمل خلة ما يحملون النمط الظاهري المرتبط بـ تلك الخلة.

- إذا كان الأب يحمل الخلة المتاحية لا تظهر لدى الأولاد ذكوراً أو إناثاً أي ملامح تشير لـ تلك الخلة.



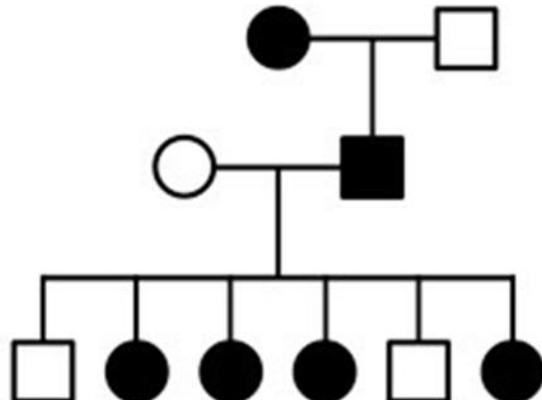
b. نموذج

سائد X

dominant)

MANARA UNIVERSITY

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



البيئية على

التأثيرات

دراسة توريث الخلايا حسب القوانين mendelian

تحدد قدرة بعض الجينات في التعبير عن نفسها وترميز النمط الظاهري بالعوامل البيئية المحيطة بالمتضدية 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.

dear
المنارة

MANARA UNIVERSITY



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



MANARA UNIVERSITY

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



جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

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 الإنسان (العنش) Polydactyl

الحالة الطبيعية لعدد الأصابع ناجمة عن نمط جيني متنحى متماثل اللوائح (pp) أما صفة زيادة الأصابع تعود إلى جين جسمية سائدة (Pp) لوحظ أن الأفراد الحاملين للجين السائدة لا يظهرون جميعاً زيادة في عدد الأصابع والسبب أن هذه الجين السائدة لم تتفوز لديهم جميعاً.

2. الجينات المميّة المتنحية قد تكون غير مميّة عندما يكون انتفاذ وتعبير النمط الجيني غير تام وعندما تسمى الجينات التحت مميّة.

جامعة
المنارة
المحاضرة الرابعة
الوراثة الامندلية
MANARA UNIVERSITY

تبين للعلميين Douglas Scott Falconer و Ronald Aylmer Fisher أن الكثير من الخلايا محكمة كل واحدة منها بعدة جينات، وأثبتت عدة دراسات لاحقة أن قلة من الأمراض الوراثية البشرية تتبع قانون الوراثة mendelian بأن كل خلية محكمة بجين واحد.

إثبات العلاقة مابين النمط الجيني والنمط الظاهري ليس بالأمر السهل وهنا ظهرت لدينا مفاهيم جديدة لتوりث الصفات.

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

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

يمكن تقسيم الوراثة اللامندلي:

▪ 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 المهدق (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 آخر 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. تتضaffer عدة جينات بالإضافة للعوامل البيئية لإعطاء نمط ظاهري معين

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

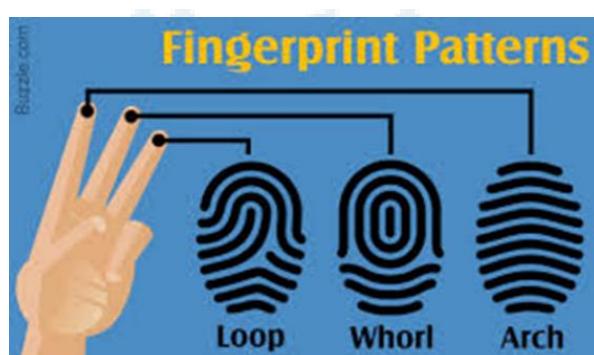
كمثال على الوراثة عديدة العوامل (بعض الأمراض):

- مرض سرطان الرئة وجود العوامل الجينية المؤهبة لظهور السرطان لا يكفي لظهور المرض، يجب توافر أخرى كالتدخين والهواء الغير نقى 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 الحالات أنماط معينة:

- a. **الخلة المتقطعة:** الخلة عديدة العوامل ذات نمط ظاهري محدد مثل داء السكري من النمط الثاني.
- b. **الخلة ذات التنوع المتواصل للنمط الظاهري:** لاتعبر الجينات التي تحكم بالخلة عن نمط ظاهري محدد وإنما بدرجات مختلفة مثل طراز البصمة والطول والذكاء.

▪ الخلة ذات التنوع المتواصل للنمط الظاهري



1. طراز البصمة (Fingerprint pattern)

مايحدد طراز البصمة هو انتشارات الجلد على أطراف الأصابع في أنماط بارزة. تدعى حروف جلدية Dermal ridges تتصف هذه الحروف لشكل عرى (Loops)، أو دورات (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 و13 بسبب ملامسة أصابع الجنين للكيس السلوبي.

2. الطول (Height)

تأثير العوامل البيئية في وراثة الطول أكثر وضوحاً من باقي الخلاط. حوالي 50 جين تتحكم بخفة الطول.

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

3. الوزن (Weight):

تحكم في هذه الخلة جينات عدّة تؤثّر في الشهية وعوامل بيئية تتعلّق بكميّة الطعام ونوعيّته إضافيّة إلى النشاط الفيزيائي لفرد والحالة النفسيّة.

■ الطرق المتبعة للتحقق من الخلاط 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 الوقع (Incidence rate) : عدد الحالات الجديدة من الاضطرابات المشخصة المسجلة كل عام في مجتمع سكاني ذي حجم معروف.

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

يزداد الاختطار التجريبي كلما ازدادت القرابة بين الأفراد ضمن العائلة الواحدة كما بينت الدراسة على الشفقة 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 لخلة ما بسبب اختلافات جينية وذلك في مجتمع سكاني ما ضمن فترة زمنية محددة. تختلف عن الاختطار التجاري أنها تركز على الاختلافات الجينية كسبب للتنوع بينما الاختطار قد ينجم عن تأثيرات بيئية.

يعزى التنوع الجيني في الخلة متعددة الجينات في معظم الحالات إلى تراكم تأثير الألائ متتحية لجينات مختلفة.

قد تؤثر ثلاثة من الألائ السائدة في النمط الظاهري لبعض الخلات لكن بسبب ندرة هذه الألائ السائدة لاتسهم بشكل كبير في قابلية الانتقال بالوراثة.

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

تواجه هذه الطريقة صعوبة عند الإنسان بسبب صعوبة ثبيت وتحييد تأثير العوامل البيئية وأسهل لدى النبات والحيوان لسهولة ثبيت العوامل البيئية وتحييدها.

■ التبني (Adoption)

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

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

b. ارتفاع نسبة موت الوالدين المتبنيين قبل سن الخمسين لأسباب قلبية وعائية يزيد من معدل موت الأولاد المتبنيين 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 التوائم هنا متماثلة جينيا.

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

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

إذا كانت الخلة محسومة بجين واحد فإن نسبة ظهورها عند التوائم المتماثلة تبلغ 100% و50% بين التوائم الإخوة إذا كانت هذه الخلة سائدة.

إذا كانت الخلة محسومة 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 الحالات المدروسة

الخلة (Trait)	MZ (identical) twins	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 ذوجيين 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-Wilde 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 خلية محددة أو مرض ما والثانية خالية من تلك الخلية أو المرض.

أنواع الواصمات الجينية:

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

SNPs أو بضعة منها على علاقة بالاعتلال أو قريبة 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 و42 آخرين يملكون شعرًا أسود ذوي الشعر الأشقر يملكون SNP على الصبغي التاسع ضمن جين تدعى *TYRP1* (tyrosine relatedprotein 1) هذا الجين يتحكم بالميلانين وتؤدي الطفرة في هذا الجين إلى أحد أنواع المهدق (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 الخلية أو الإصابة بالمرض. يرتبط مفهوم التعبير الجيني مع التبدل بالتلقيح المتوازي (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 حلقية تورث المتقدرات جميرا من الأم. اضطرابات المتقدرات بسبب طفرات في صبغياتها تنتقل لجميع الأولاد عن طريق الأم المصابة ولا يوجد أي خطورة على نسل الرجل المصابة.

تحوي الخلية البيضية (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: الآلية التي تسهم بتخفيض عدد المتقدرات أثناء تنضيج الخلية البيضية وإزالة الكثير من المتقدرات الحاوية على تشوهات بنوية 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.
- **الهيولي المثلية (Homoplasmy):** الخلايا التي تحتوي المتقدرات فيها على المجين نفسه، أي إما كل المتقدرات سليمة وإما متقدرات حاوية على مجين فيه الطفرة نفسها.
- **الهيولي 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 اللازム لظهور الأعراض السريرية.

■ الاعتلاءات المرتبطة بطفرات فيجين المتقدرات

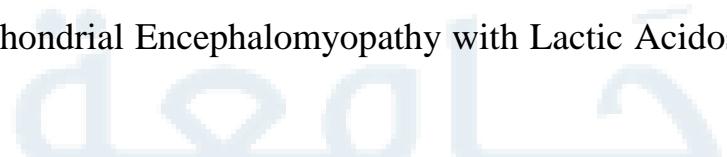
1. اعتلال الصرع الرمعي العضلي والألياف الحمراء الممزقة Myoclonus Epilepsy and :Ragged Red Fiber (MERRF)

ينجم عن طفرة نقطية في الجين المرمزة للرنا الناقل للحمض الأميني الليزين. هذا يؤدي إلى عوز في إنزيمات السلسلة التنفسية. النمط الظاهري لهذه الحالة يتجلّى بالصرع الرمعي العضلي وعدم تنسيق الحركة أو الرنح (ataxia) والاعتلال العضلي (myopathy) وتৎكس 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 Neuropathy, Ataxia, and Red Pigmentosa (NARP)

4. الاعتلال الدماغي المتقدري مع الحموض اللاكتيكى ونوبات سكتة

Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes



المنارة

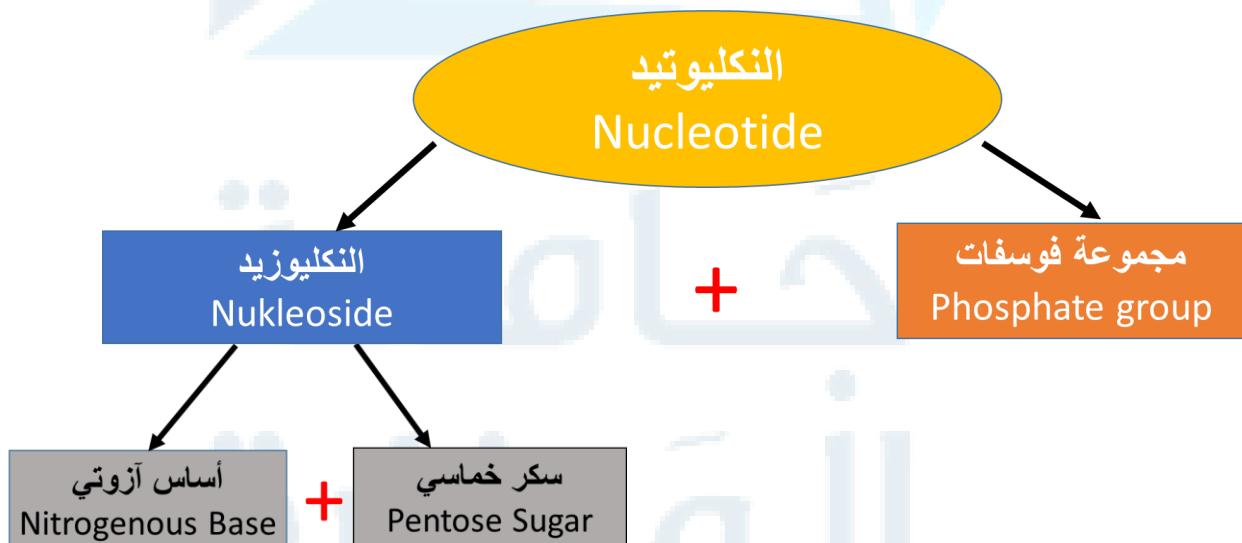
MANARA UNIVERSITY

المحاضرة الخامسة

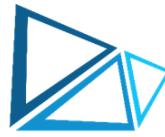
المادة الوراثية وبنيتها الكيميائية

تتوسط المادة الوراثية عند حقيقيات النوى على شكل خيوط طويلة جداً ملتفة ضمن النواة تدعى خيوط الكروماتين والتي تتتألف كيميائياً من الحموض النووي (DNA) بشكل أساسى والقليل من (RNA) وبروتينات الهاستونات.

يتتألف كل حمض نووي كيميائياً من تتالي وحدات تدعى النكليوتيدات وكل نكليوتيد يتتألف من نكليوزيد ومجموعة فوسفات. النكليوزيد بدوره يتتألف من سكر خماسي وأساس آزوتى.



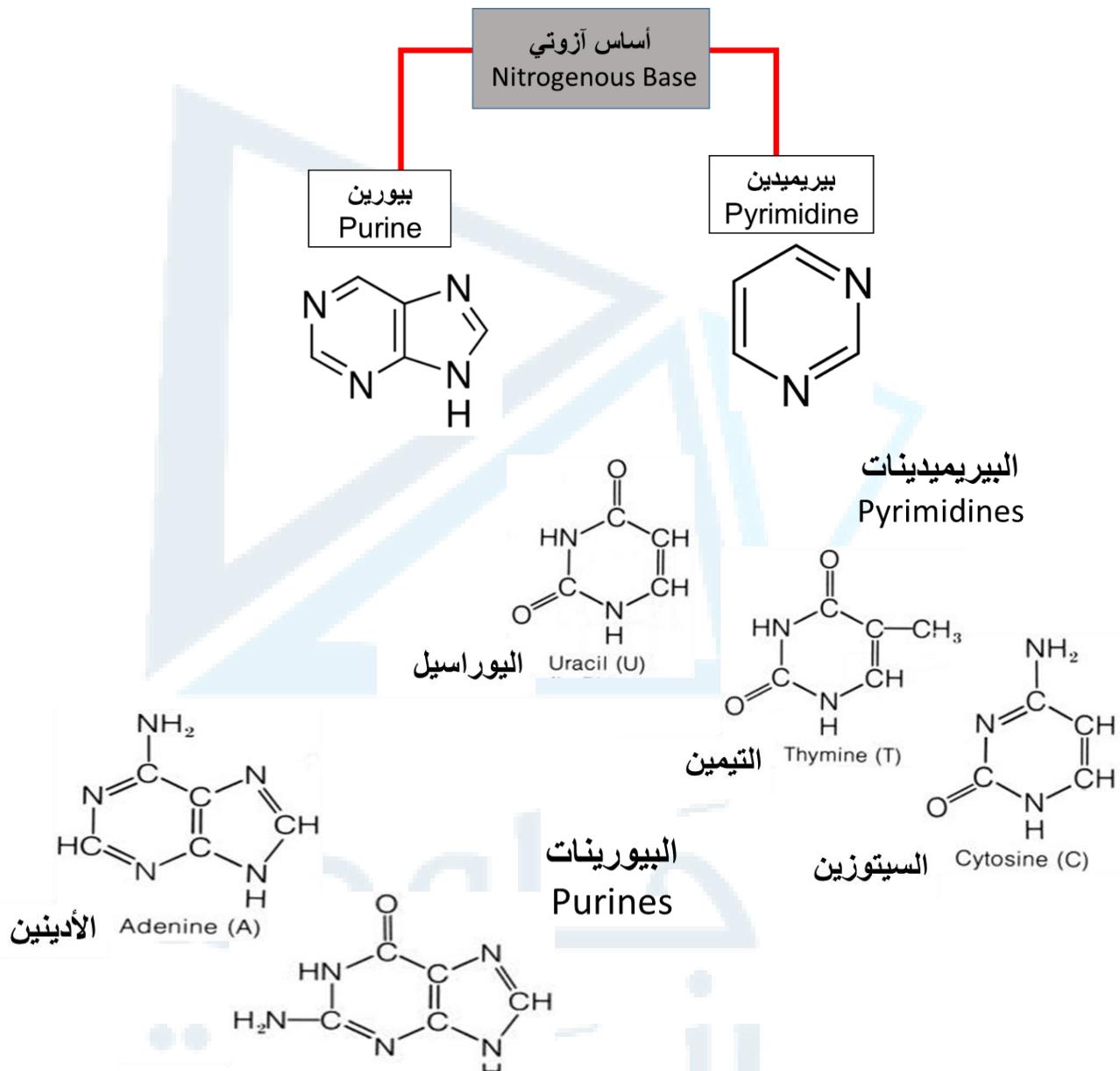
تقسم الأسس الآزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووي إلى بيريميدينات وبيورينات تضم البيريميدينات كل من السيتوزين والتايمين والبوراسيل. بينما تضم البيورينات كل من الغوانين والأدينين.



جامعة
المنارة

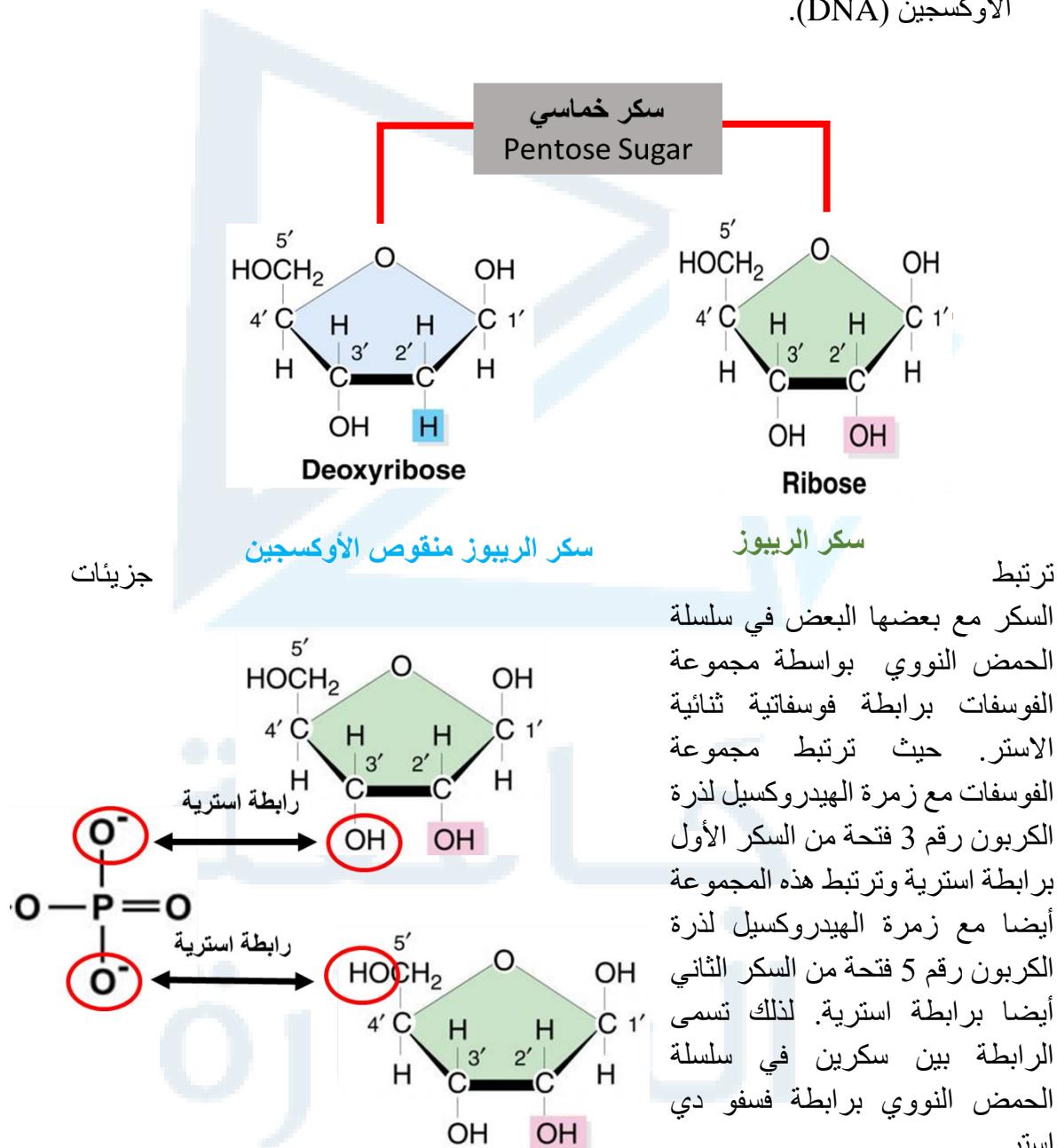
HANARA UNIVERSITY

▪ البنية الكيميائية للأسس الأزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووي



▪ البنية الكيميائية للسكر الداخل في تركيب الحموض النووي

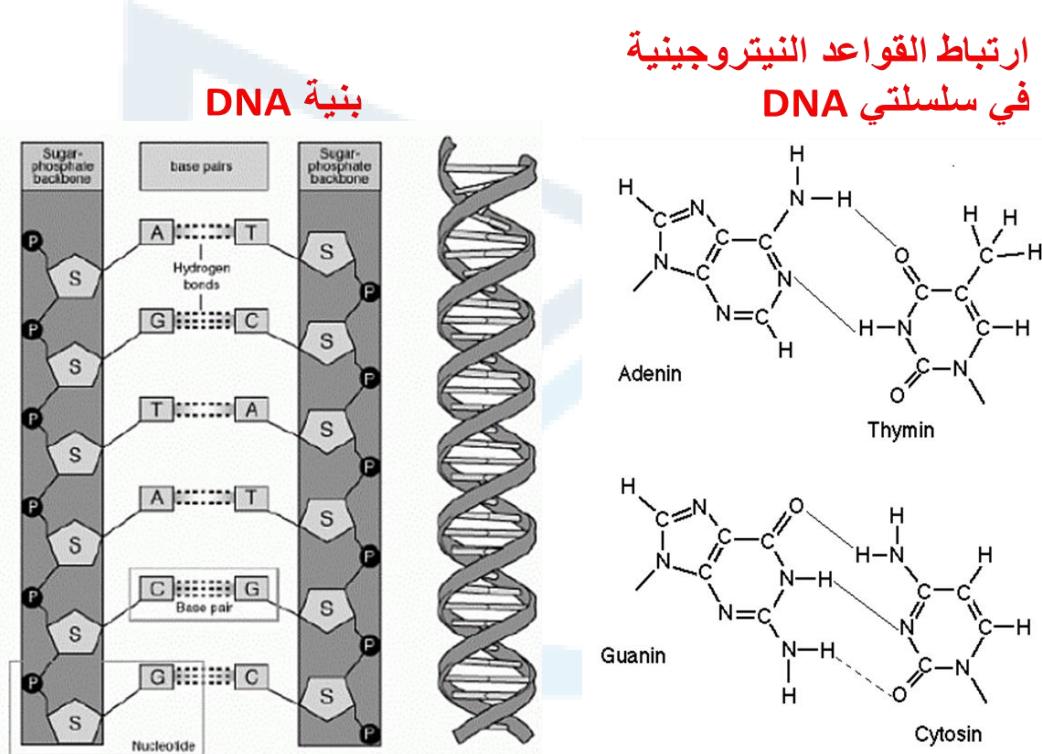
سكر الريبيوز الخماسي هو السكر الذي يدخل في تركيب الحمض النووي ويعتبر الحجر الأساس في سلسلة الحمض النووي. يتواجد سكر الريبيوز في الحمض النووي الريبي (RNA) أما سكر الريبيوز منقوص الأوكسجين فيتواجد عند عند الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين (DNA).



MANARA UNIVERSITY

- بنية DNA الفراغية

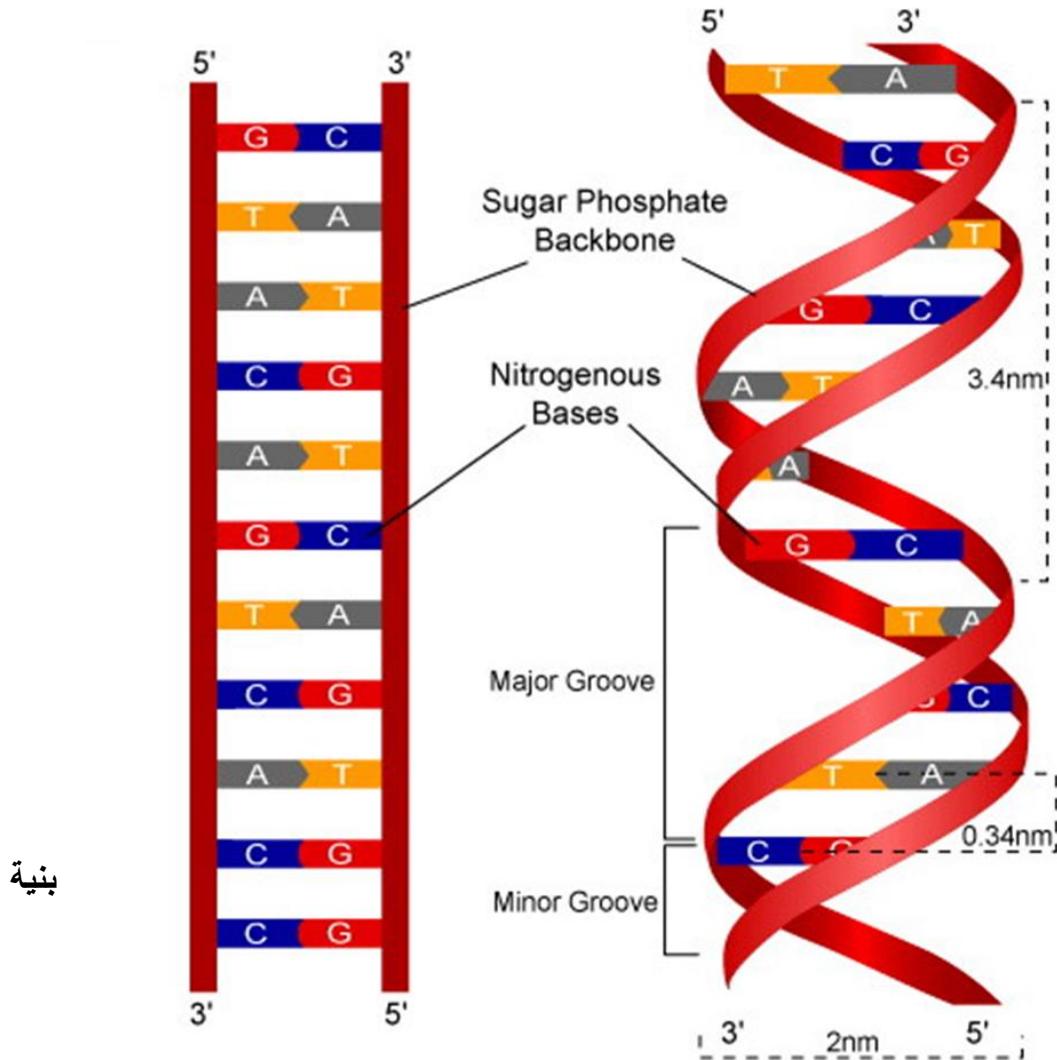
اكتشف كل من الباحثين Francis Crick و James Watson في عام 1953 بتطبيق انعراج الأشعة X على الدنا المبلور (Crystallized DNA) أن الدنا يأخذ شكل حلزوني ثنائي الطاق عكسي التوازي (Antiparallel Double Stranded Helix). ترتبط السلاسلتان معاً عن



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

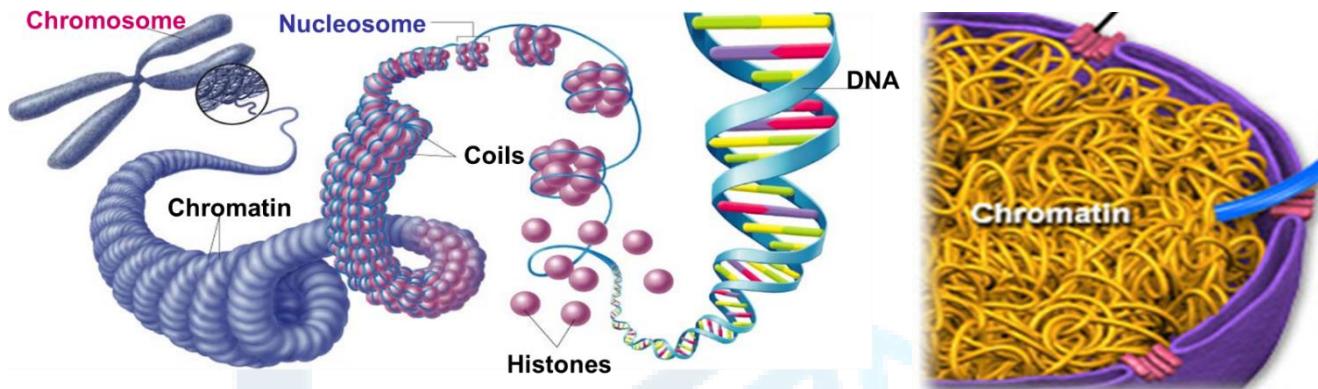
يبلغ طول اللغة الكاملة 34 انغستروم تحدث اللغة كل عشر أشفاع من الأسس الأزوتية. يتشكل نتيجة التفاف طaci الدنا مايسمى بالثلم الكبير Major Groove والثلم الصغير Minor Groove

تستعمل أزواج الأسس المتممة Complementary base pairs لتحديد طول جزئية الدنا التي تقام بشفع من الأسس ويرمز لها اختصارا bp من مصاغاتها Kilo base (Kb) والميغا أساس (Mb) يبلغ طول الصبغي البشري مثلا نحو 263 Mb.



Öjli aJI
MANARA UNIVERSITY

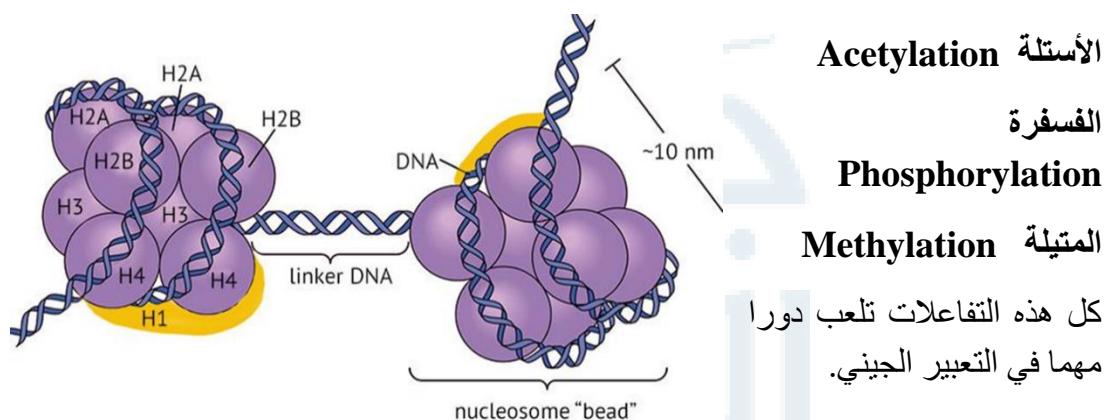
▪ هندسة المجين البشري



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

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

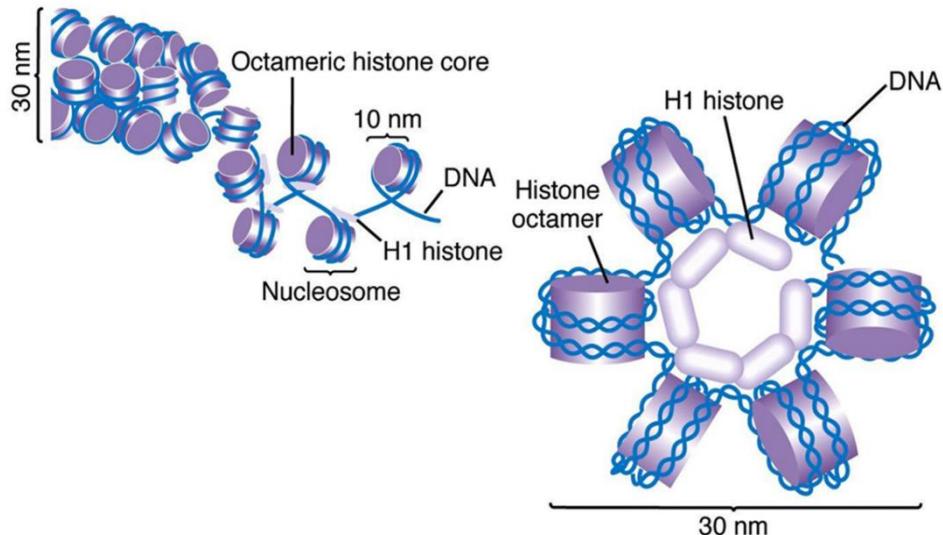
تتألف نواة الهيستون البروتينية من اجتماع أربع مستويات من كل من الهيستونات H2A, H2B, H3, H4. تتدلى نهايات أمينية من الهيستونات خارج النكليوزوم فيها أحماض أمينية معينة تخضع لتفاعلات كيميائية مثل:



MANARA UNIVERSITY

ليف الكروماتين Chromatin Fiber

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

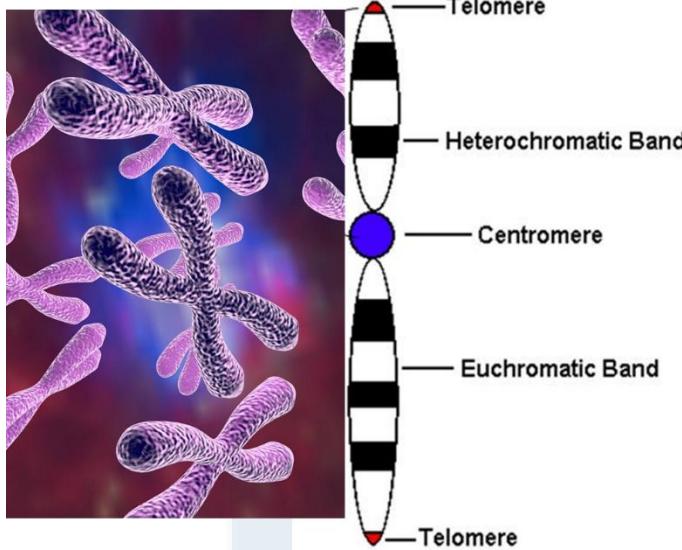


▪ **الصبغيات والنظام الجيني Chromosomes and genetic system**

بني خيطية مجهرية رفيعة تكمن في نواة الخلية حقيقة 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 و معناها اللون و معناها الجسم. تنتج الكائنات الحية المتكررة بالجنس Gametes (Sexually reproducing organisms) تملك نسخة واحدة من الصبغيات (Haploid) بفضل الانقسام الانتصافي Meiosis.

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

ÖLi
المنارة
MANARA UNIVERSITY



▪ بنية الصبغيات البشرية

يتتألف الصبغي بشكل أساسى من DNA وبروتين وقليل من RNA ويحتوى على ثلاثة مناطق مهمة هي :

- القسم المركزى (Centromere)
- القسامان الطرفيين (Telomeres)
- أماكن تنسخ الدنا (Origin of replication sites)

a. القسم المركزى Centromere

يقوم بربط الصبغي إلى مغزل الانقسام التقطلي Mitotic spindle أثناء الانقسام

الخلوي بواسطة بروتينات الحيز الحركي المتوضعة عليه . يرتبط الصبغيان المتأخرين مع بعضهما البعض في منطقة القسم المركزى وينفصلان في طور الصعود أثناء الانقسام الخلوي .

يبلغ طول القسم المركزى عند الإنسان عدة ملليـمـترـات من أشـعـاء الأـسـسـ. يتـكـونـ بشـكـلـأسـاسـيـ منـ a-satellite DNA

تتوسط بروتينات (Centromere-binding protein CENP) بشـكـلـنوـعـيـ علىـ a-satellite (Centromere-binding protein CENP) وتؤدي دوراً مهماً أثناء تضاعف الصبغيات خلال الانقسام الخلوي.

b. القسم الطرفي Telomere

هو معدن دنا مغایر وبروتين يكثر فيه لدى الإنسان تكرار بشكل تراديـفـيـ للـتـسـلـسلـ TTAGGGـ يـمـتدـ هـذـاـ التـكـرارـ عـلـىـ مـنـطـقـةـ طـولـهـاـ نـحـوـ 15-10 kbـ يـسـمـىـ البرـوتـينـ المرـتـبـطـ معـ القـسـيمـ الـطـرـفـيـ

بـ

TRF1, TRF2 من البروتينات من أهمها Telosome . يتـأـلـفـ Telosomeـ (Telomere repeat binding factor)ـ اللـذـيـ يـرـتـبـطـ مـعـ وـحدـاتـ TTAGGGـ . القـسـيمـ الـطـرـفـيـ يـصـبـحـ أـقـصـرـ بـعـدـ كـلـ دـوـرـةـ اـنـقـسـامـ خـلـويـ فـيـ مـعـظـمـ الـخـلـاـيـاـ تـدـعـىـ الـمـنـطـقـةـ المـمـتـدـةـ مـاـ بـيـنـ الـقـسـيمـ الـطـرـفـيـ وـالـمـنـاطـقـ الـغـنـيـةـ بـالـجـينـاتـ بـتـحـتـ القـسـيمـ الـطـرـفـيـ Subtelomereـ . تحـويـ هـذـهـ الـمـنـطـقـةـ عـلـىـ بـعـضـ الـجـينـاتـ الـمـرـمـزةـ لـالـبـرـوتـينـاتـ وـيـبـلـغـ تـعـدـادـهـ حـوـالـيـ 500ـ جـينـ.

مصطلحات...

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

Germ cells: الخلايا المنتشرة وهي الخلايا التي تولد الأعراض وهي ثنائية الصيغة الصبغية $N2$.

▪ تمييز الصبغيات عند الإنسان

يتم تمييز الصبغيات باستخدام تقنية النمط النووي (Karyotype) يستخدم المجهر الضوئي في هذه التقنية لرؤيه الصبغيات في الطور 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 ماسبة ثم تحضر وتلون.

▪ تلوين الصبغيات

يتم استخدام كواشف معينة لتظهير الصبغيات في الخلايا بعد معالجتها إما أنزيميا باستخدام أنزيم التربسين مثلاً، أو إخضاعها للتمسخ (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 التمسخ الحراري، يتم التلوين بملون غيمزا. نمط توزع العصابات مععكس للعصابات في النمط النووي Reverse G.
- **النمط النووي ذو العصابات C (C bands)** نحصل عليه بعد التمسخ 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 تألفي (Fluorescent) مثل ملون الكيناكرين Quinacrine stain. هذا الملون يتميز بعشقه للمناطق الغنية بأساسي الأدينين والثيمين (AT-rich DNA).

▪ **تفسير ظهور العصابات على الصبغيات بعد تلوينها**

يكتسب الصبغي بعد التلوين نمط مميز من تناوب 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 نصوعا.

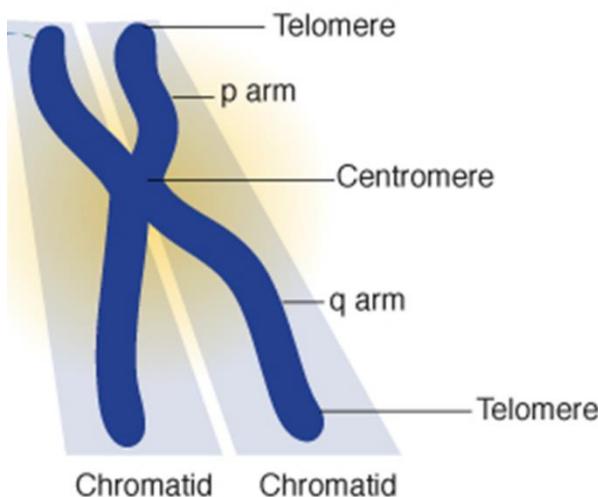
لم يعرف إلى الآن الأساس الفيزيائي لظهور العصابات وقد يكمن السبب في أحد الاحتمالات التالية:

- تباعن في تسلسل الدنا المكون للعصابات المختلفة، أي الاختلاف في تركيب النوكليوتيدات 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.

▪ **الاقسام التي تميزها في الصبغي بعد التلوين**

1. القسم المركزي: يظهر كتضيق يقسم الصبغي إلى ذراعين، يملك مكان ثابت على الصبغي، ولا يتوضع غالباً غرب المنتصف حيث يمكن تمييز ذراعين أحدهما قصير p والأخر طويل q

2. قسمين طرفيين
3. عصابات (Bands)



المنارة

MANARA UNIVERSITY

■ أنواع الصبغيات حسب توضع القسم المركزي

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

تمتلك الصبغيات 14, 15, 13, 21, 22 نهايات تشبه الفقاعة تدعى بالسائل Satellite تتصل الفقاعة بسوقة مع بقية الصبغي. تتوضع الجينات المرمزة للرنا الريبياسي والبروتين الريبياسي تجتمع هذه المناطق مع بعضها لتشكل النويات داخل النواة حيث تعمل على تشكيل الريبياسات.

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

■ التسمية الاصطلاحية للصبغيات

في البداية تم تحديد 400 عصابة في النمط الفرداني 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 القسيمين الطرفين وبشكل تصاعدي.

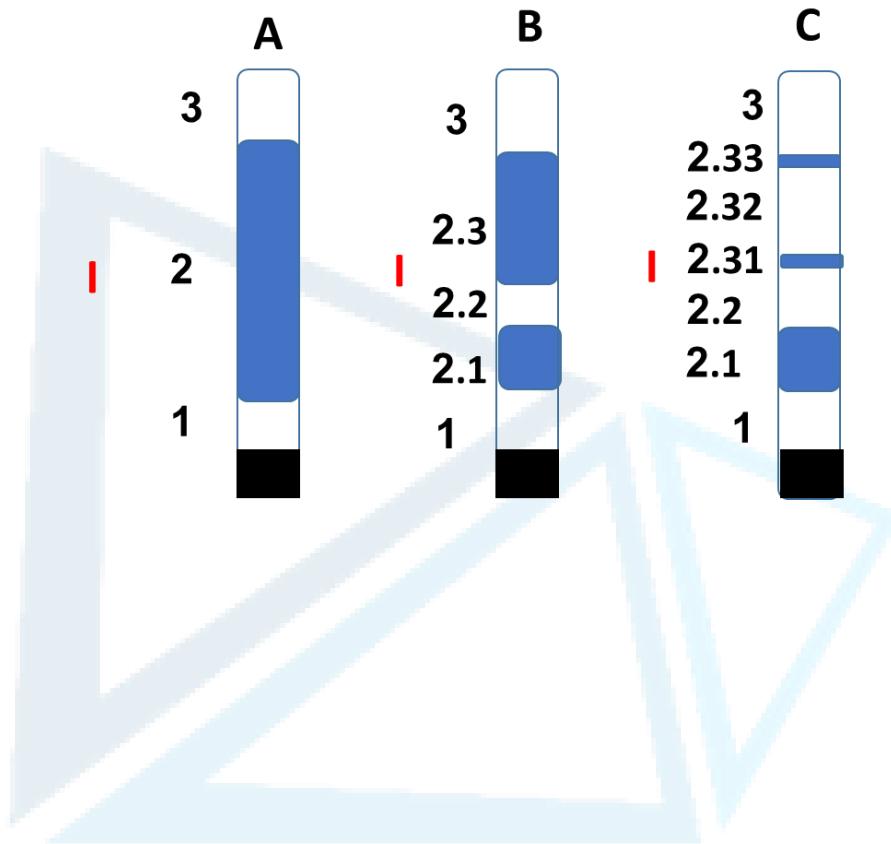
تقسم المنطقة الواحدة إلى عصابات عدة وإلى تحت عصابات Subbands . مثلاً يمكن قراءة الرمز 14q21 كالتالي: العصابة 1 من المنطقة 2 في الذراع الطويل للصبغي 14.

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

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

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

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



المحاضرة السادسة

الحموض النوويه أنواعها ووظائفها

الحموض النوويه 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 يتتألف كل حمض نووي كيميائيا من تالي نكليوتيدات.

تدعى النكليوتيدات التي تتواجد بشكل حر في الخلية بمركبات 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

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

▪ مركبات الطاقة الريبية المنقوصة الأوكسجين

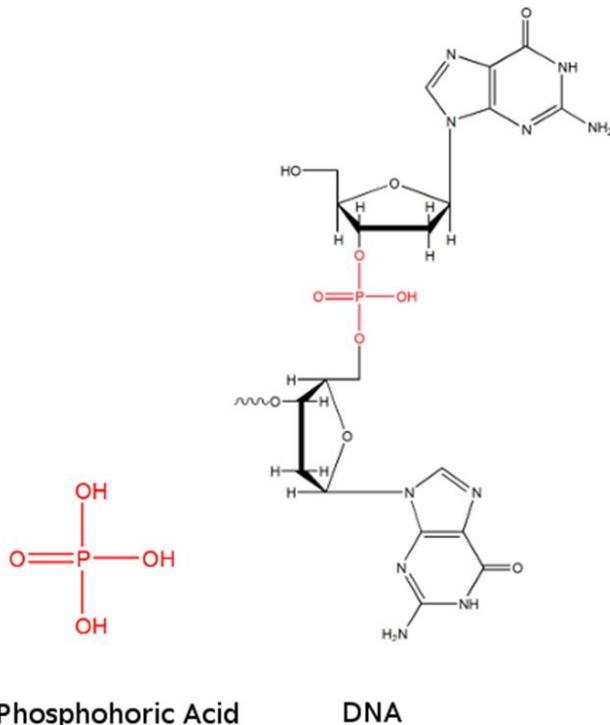
قاعدة	ثلاثية الفوسفات	ثنائية الفوسفات	أحادية الفوسفات
Adenine	dATP	dADP	dAMP
Guanine	dGTP	dGDP	dGMP
Cytosine	dCTP	dCDP	dCMP
Thymine	dTTP	dTDP	dTMP

▪ **الخواص الكيميائية للحمض النووي**

a. شحنته سالبة

b. يتمتع بخواص حمضية

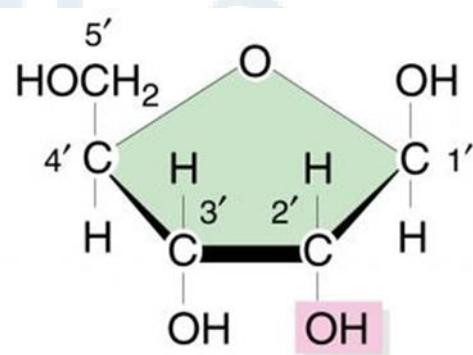
c. ينحل في الماء



▪ **أنواع الحموض النووية**

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

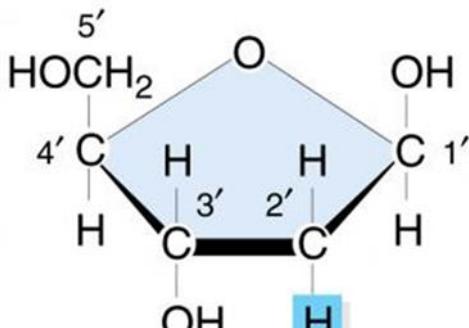
a. الحمض النووي الريبي RNA Ribonucleic Acid



b. الحمض النووي الريبي المنقوص الأوكسجيني DNA Deoxyribonucleic Acid



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



Deoxyribose

▪ الحمض النووي الريبي RNA

يتكون من سلسلة واحدة فقط من النكليوتيدات وقد تكون خطية او حلقة او كروية. يحتوي على القواعد النيتروجينية التالية : الأدينين A , الغوانين G, السيتوسين C, البيراسيل U

يقسم الحمض النووي الريبي إلى ثلاثة أنواع:

a. الحمض النووي الريبي الرسول mRNA Messenger RNA

يمثل 10% من ال RNA

يصنع في النواة بواسطة الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين ثم ينبعث إلى السيتوبلاسما محملا برسالة مشفرة.

هذه الرسالة بمثابة المايسترو لتصنيع نوع محدد من البروتين. شيفرات هذه الرسالة هي عباره عن الأسس الآزوتية وتسلاسلها هو المسؤول عن ترتيب الأحماض الأمينية بطريقه معينه في البروتين المطلوب تصنيعه.

b. الحمض النووي الريبي الناقل tRNA Transfer RNA

يمثل 15% من ال RNA

أصغر أنواع ال RNA يوجد بصورة ذائبة في السيتوبلاسما.

وظيفته تتمثل في نقل الأحماض الأمينية أثناء عملية تصنيع البروتين.

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

c. الحمض النووي الريبي الريبوزومي rRNA Ribosomal RNA

يمثل حوالي 75% من الـ RNA

هذا النوع كبير الحجم و يتواجد في ريبوزومات السيتوبلاسما.

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

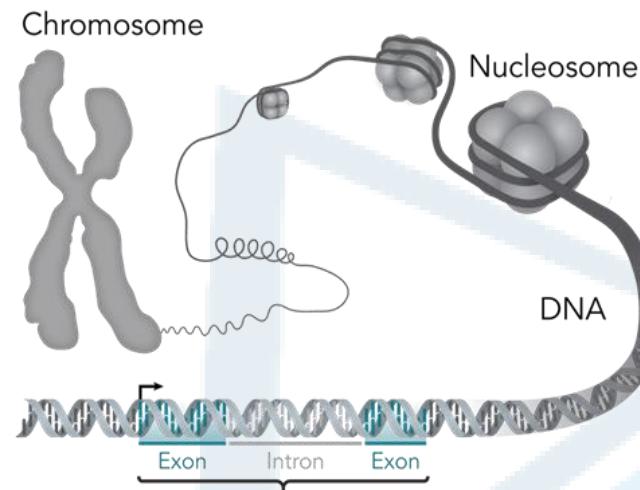
▪ الحمض النووي الريبي منقوص الأووكسجين

معظمها يوجد في نواة الخلية كجزء من التركيب الكروموسومي، جزء قليل منه يتواجد في الجسيمات الميتاكوندرية في النباتات والطحالب يتواجد أيضاً في الصانعات الخضورية. 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 السلسليتان 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

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



▪ Genes المورثات

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

تختلف المورثات عن بعضها البعض من خلال:

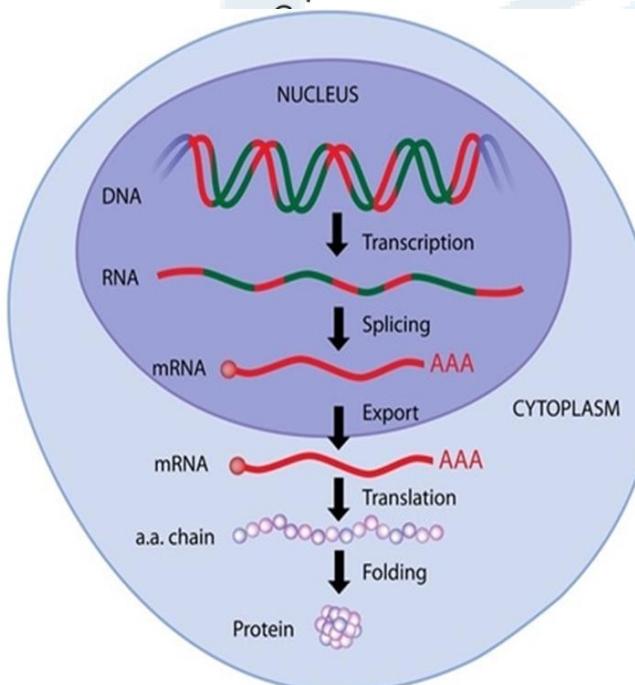
- أ عدد النكليوتيدات الداخلة في تركيبها
- ب نوعها النكليوتيدات
- ج ترتيب النكليوتيدات

▪ بنية المورثة ووظيفتها

تألف المورثة عند حقيقيات النوى من تالي مناطق بنوية تدعى الإنترنات (تتاليات نكليوتيدية غير محددة الوظيفة) والإكسونات (تتاليات نكليوتيدية وظيفية مرمرة لبروتينات).

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

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



التعبير الجيني

إلى السيتوبلasma ليترجم على الجسيمات الريبيبة إلى بروتين يساهم في تشكيل الصفة الظاهرة.

▪ أنواع المورثات من حيث وظيفتها

- أ. مورثات بنوية Structural genes: هي الجينات المنتجة للبروتينات البنوية الوظيفية في الخلية التي يتم التحكم بترجمتها الجيني.

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

تقوم الموراثات المنظمة بالتحكم بعمل الموراثات البنوية من خلال آليتين:

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

■ الجينات البشرية

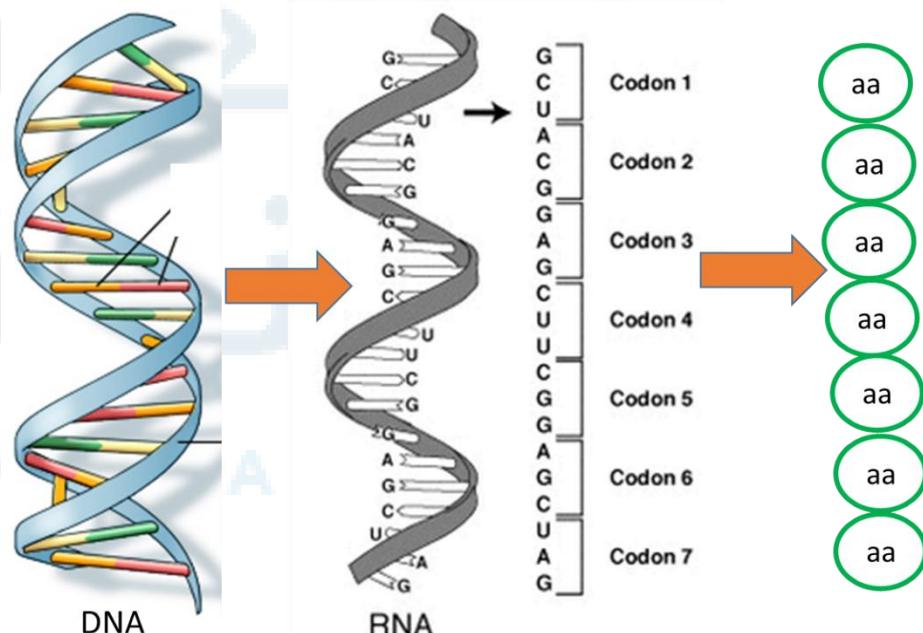
يشتمل المجموع المورثي البشري (الجينوم) على كل من: جينات مشفرة للبروتين protein-coding genes وجينات غير مشفرة للبروتين noncoding genes.

ويقسم الجينوم البشري إلى : human genome

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

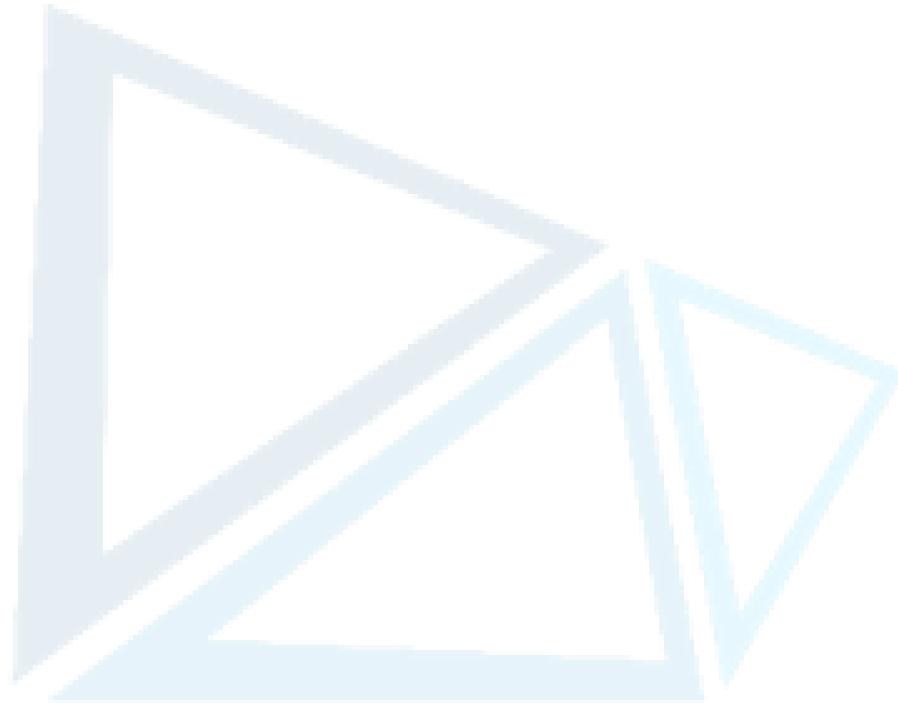
■ الرامز الوراثي أو الشبيرة الوراثية

أثناء عملية التعبير الجيني يترجم mRNA إلى بروتين (أحماض أمينية) كل حمض أميني يشفّر بثلاثة





نَكْلِيُوتِيدِيَّةِ الرَّاجِمِ الْوَرَاثِيِّ: عَبَارَةٌ عَنْ ثَلَاثَيَّةِ نَكْلِيُوتِيدِيَّةٍ تُمْكِنُ مِنْ تَحْوِيلِ تَسْلُسِ الْحَمْضِ النُّوَويِّ DNA sequences إِلَى بِروْتِينَاتٍ عَنْ طَرِيقٍ مُّقَابِلَةٍ كُلِّ ثَلَاثَيَّةِ نَيْكَلِيُوتِيدِيَّةٍ (كُودُونَ) بِحَمْضِ أَمِينِيِّ (amino acid) مِنْ الْحَمْضِ الْعَشَرِينِ الَّتِي تَشَكَّلُ بِروْتِينَاتِ الْخَلَائِيَّةِ الْحَيَّةِ.



جَامِعَةُ
الْمَنَارَةِ
MANARA UNIVERSITY

جدول الرامز الوراثي

الحرف الثاني

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

dear

Öjli

MANARA UNIVERSITY

تمرين للمحاضرة

مقارنة عامة بين الـ RNA و الـ DNA

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 الأعراض و مولادتها 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 إنزيم الـ DNA 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 محدث أي بتأثير عوامل بيئية محيطة أو داخلية مثل بعض المواد الكيميائية كالملونات الصناعية والصباغات التي تضاف إلى الأطعمة كذلك التدخين و التعرض للأشعة كالأشعة السينية والأشعة فوق البنفسجية والإشعاعات 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 تغيير اللون أو الشكل أو الحجم.

3. الطفرات الوظيفية: تؤدي إلى تغيرات وظيفية كالتأثيرات في معدل نمو الفرد أو مقدراته على مقاومة ظروف بيئته.

4. الطفرات الكيميائية: تؤثر على قابلية الكائن الحي على إنتاج الكائن الحي للجزئيات الكيميائية مثل النكليوتيدات، السكريات، الحمض النووي.

5. الطفرات الشرطية: يظهر تأثيرها على الكائن الحي في حال وضع تحت شروط بيئية محددة.

▪ **تصنيف الطفرات حسب حجمها**

• طفرات صبغية: يطلق عليها بالتغييرات الكبيرة ينتج عنها تغيرات في عدد الصبغيات أو تغير بنيتها.

• طفرات مورثية: يطلق عليها بالتغييرات الصغيرة أو الطفرات النقاطية وهي عبارة عن تبدلات تتناول نكليوتيد واحد أو أكثر من جزء DNA بحيث يؤدي ذلك إلى تغيير نوعية البروتين و من ثم الصفة.

▪ **الطفرات الصبغية:**

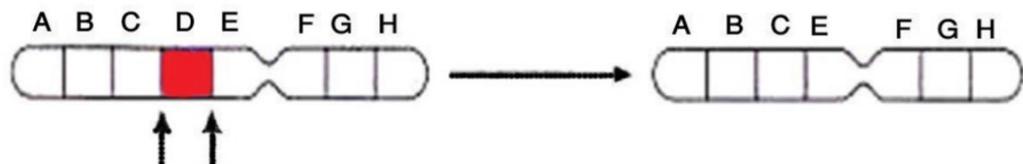
a. الطفرات النوعية (التركيبية): تشمل التغيرات التي تطرأ على الصبغيات وتؤثر على مواقع الجينات وترتيبها على الصبغي.

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.

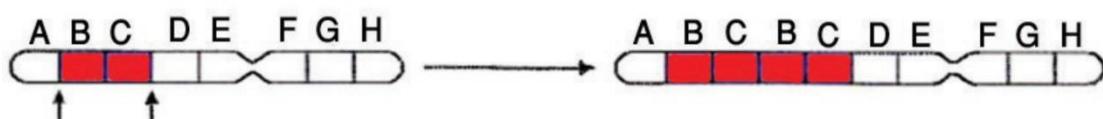
a. الطفرات الصبغية النوعية

هناك أربعة أنماط للطفرات الصبغية:

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



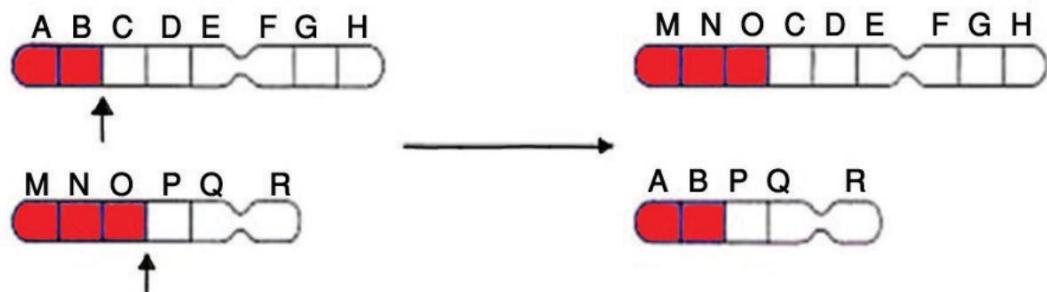
2. التكرار: تتكرر قطعة صبغية تحمل مورثة أو أكثر مما يؤدي إلى توسيع الأثر الوظيفي للمورثة.



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



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



b. الطفرات الصبغية الكمية

1. التضاعف المجموعي الكامل أو الحقيقى: يطرأ الخل على المجموعة الصبغية كاملة ويضم نوعين

- **التعدد المجموعي الذاتي:**

يحدث نتيجة فشل في الانقسام الخطي أو الانقسام المنصف..

❖ في حال الانقسام الخطي تحصل الخلايا الناتجة عن الانقسام على صيغة صبغية $4N$ بدلاً من N_2 .

❖ في حال الانقسام المنصف تحصل أحد الأعراض نتيجة خلل في الانقسام على صيغة صبغية ثنائية فإذا خصبت مع عروس نظامية الصيغة صبغية $1N$ ستنتج بيضة مخصبة تحتوي صيغة صبغية ثلاثة N_3 .

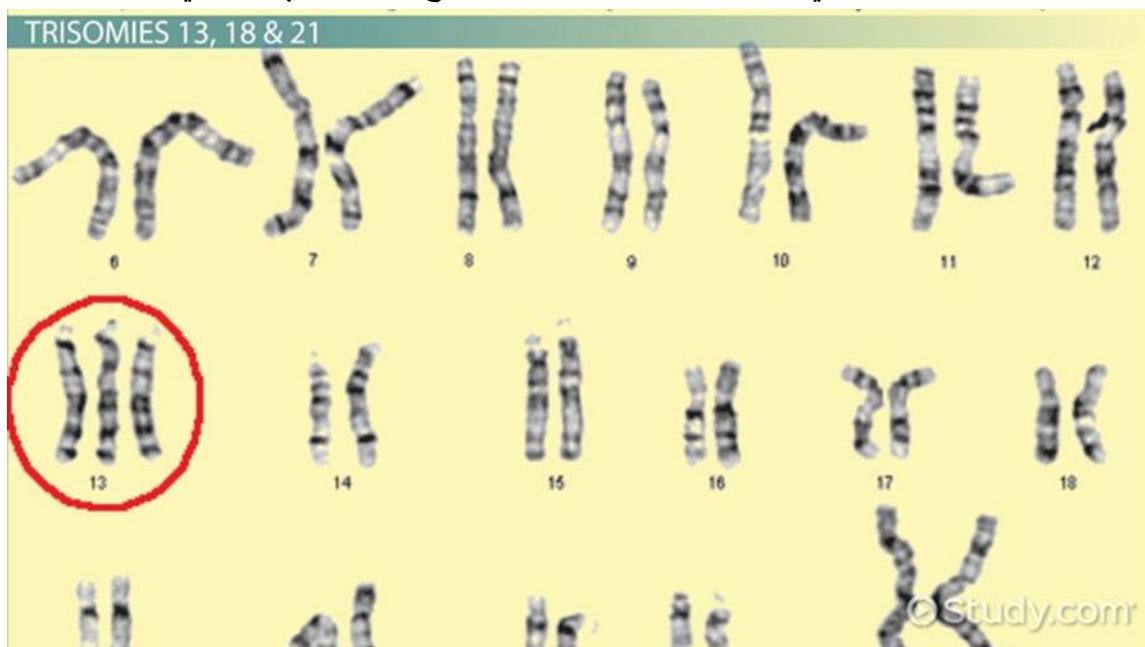
- **التعدد المجموعي الخلطي :**

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 الحقيقى: يحدث لجزء من المجموعة الصبغية حيث يحدث تضاعف صبغي واحد أو أكثر ضمن المجموعة ثنائية الصيغة الصبغية للكائن الحي. يحث للأسباب التالية:

❖ اخفاق انقسام الكروماتيدات لأحد الصبغيات أثناء الانقسام المنصف في هذه الحالة ينتج كائن ثلاثي الصبغي Trisomic
Trisomy 21 (Down syndrome)

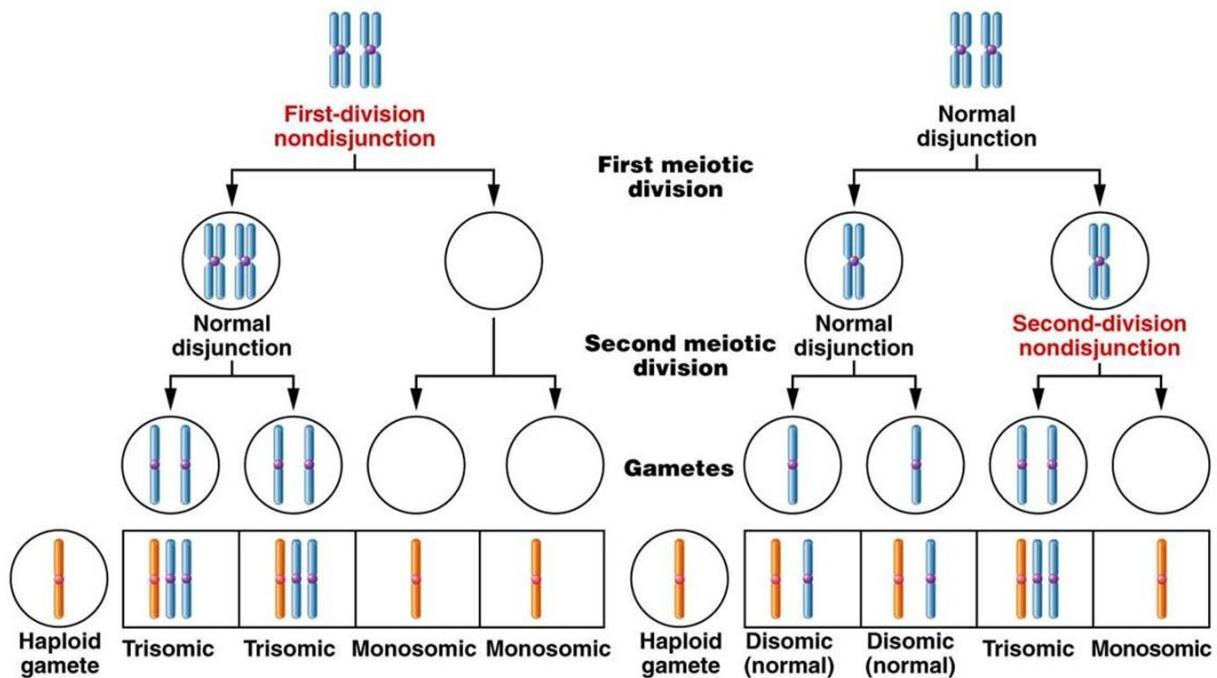
- ❖ عدم اقتران أحد الصبغيات في الطور التمهيدي وبالتالي ينشأ توزيع عشوائي لصبغيين ينتج عروس ناقصة صبغي عند اتحادها بعروس نظامية ينتج كائن أحادي الصبغي.



Trisomy 13, 18, 21

جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

▪ طفرات المورثية

❖ طفرات الاستبدال Substitution

تغییر في الأساس الأزوتي ضمن الشیفرة الخاصة بحمض أمیني و استبدالها بأساس أزوتي آخر مما ینتج عنه حمض أمیني مغاير تماماً، الأمر الذي ینعکس على بنية ووظيفة البروتین. یسمى هذا النوع من الطفرات بالطفرة المغلوطة المعنی (Missense mutation).

تغییر في الأساس الأزوتي ضمن الشیفرة الخاصة بحمض أمیني و استبدالها بأساس أزوتي آخر لكن بدون تغییر الحمض الأمیني المشفر وبالتالي لا يحدث تغییر في البروتین الناتج. یدعى هذا النوع من الطفرات بالطفرة الصامتة (Silent mutation).

❖ طفرات الإدخال Insertion

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

MANARA UNIVERSITY

❖ طفرات الحذف Deletion

هي الطفرات التي يتم فيها حذف أساس أو أكثر من الشیفرة 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 وبالتالي لا تترجم الشيفرة الوراثية بشكلها الصحيح و يمكن أن تؤدي هذه الطفرات إلى إنتاج بروتين مجزأ و قصير و غير وظيفي.

▪ أمراض وراثية ناتجة عن طفرات مورثية

تغير الحمض الأميني بسبب حدوث طفرة في الثلاثية النكليوتيدية المرمزة يؤدي إلى تغيير الحمض الأميني الذي يمكن أن ينشأ عنه تغير في البنية و الوظيفة للبروتين المرمز من قبل المورثة.

Sickle Cell Anemia

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

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

الوراثة الجسدية المتتحية

الوراثة الجسدية السائدة

الوراثة المرتبطة بالجنس المتتحية

الوراثة المرتبطة بالجنس السائدة

راجع الفصل الأول المحاضرة الثانية

▪ **الأمراض الوراثية ذات النمط الجسدي السائد**

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

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

❖ **داء الكلية متعدد الكيسات:** الجهاز المصايب جهاز الإطراح حيث تصاب الكلية بكيسات تنتقص مقدرة 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 كوليسترون الدم: جهاز واحد هو الجهاز الدموي يظهر على شكل ارتفاع الكوليسترون المصلي وبدء لمرض الشريان التاجي.
 - ❖ الورم الليفي العصبي النمط الأول: جهاز واحد (الجهاز العصبي) يقع على شكل تصبغات على أعصاب الرأس والرقبة والجسم.
 - ❖ حُثُل التأثير 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 النافق: جهاز واحد تشوّه عظمي وعظام هشة ينتج عنه صمم.
- **الأمراض الوراثية ذات النمط الجسدي المتنحي**
- ❖ تليف كيسى: سببه عيب في نقل الكلور في الأنسجة الظاهرية، متعدد الأجهزة: الجهاز التنفسى: أعراضه: انسداد القنوات 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 غالباً تظهر أعراضه على الجهاز العصبي بحدوث تخلف عقلي خفيف وأيضاً ابيضاض عدسة العين.
 - ❖ داء غوتتشيه 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.
 - ❖ الثلاسيمية بيبيتا: الجهاز الدموي تظهر الأعراض على شكل نفاذ خطير للكريات الحمر أو فقر الدم ينتج عنه ضخامة الطحال.
 - ❖ سمك صفاحي: جهاز واحد حيث معظم الأضطرابات تظهر في الجلد تشوّه في المظهر بوجود حراشف كبيرة واحمرارات متغيرة.
 - ❖ رنج فريدراريك: جهاز واحد هو الجهاز العصبي أعراضه:
 1. عدم مقدرة العضلات على التنسيق للقيام بحركة إرادية وبالتالي ضمور عضلي
 2. عدم القدرة على الكلام (عسر تلفظ)

- ❖ ضمور عضلي نخاعي المنشأ طفلي: جهاز واحد هو الجهاز العصبي يحدث تৎكس 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 هييدروكسيلاز 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 لتختثر الدم. ينتج عنه نزف مفرط ونزوف داخلية.
- ❖ سماك: سببه عوز أنزيم الستيرونيد 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 وتৎكس في العضلات الهيكالية .
- ❖ متلازمة ألبورت: متعدد الأجهزة. أعراضه: تৎكس في الكل، عيوب في الرؤية، صمم.
- ❖ متلازمة الصبغي X الهش: متعدد الأجهزة: تأخر عقلي ، طول في الرأس وبروز الفك والجبهة وأذنان طويتان وتقلقل مفاصل، ضخامة في الخصيتين.
- ❖ متلازمة ليشن نيهان: سببه عوز أنزيم HGPRT هيبوكسانثين غوانين فوسفوترانسفيراز أعراضه في الجهاز العصبي تنتج عنها تشنجات عضلية واضطرابات معرفية وسلوكية.
- ❖ حثل الكظر وب娣اء 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 :

تغييرات عددية:

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

تغييرات تركيبية:

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

▪ الأمراض الوراثية متعددة الأسباب

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

كثير من الأمراض التي لم يعرف السبب الرئيسي لظهورها.

أو الأمراض التي تتدخل 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:

- a. دراسة شجرة العائلة والسجل المرضي.
- b. دراسة النمط النووي: من خلال دراسة الصبغيات وسلامتها من حيث العدد أو التركيب.
- c. التهجين المفلور في الموضع (FISH): يعمل على تلوين صبغيات بشكل انتقائي باستخدام مادة مفلورة للكشف عن خلل ما في صبغي معين.
- d. تفاعل البولمرة المتسلسل (PCR): يدرس المورثات على مستوى جزيئي ويساهم في تشخيص الأمراض وتحديد نوع الطفرات على مستوى النكليوتيدات والكشف عن حاملي المرض الوراثي الذين لا ظهر لهم أعراض. والكشف عن المصايبين وحاملي المرض في مراحل جينية مبكرة.
- e. طرق كيميائية مناعية: تساهم في الكشف عن منتجات الجينات المصابة بدلاً 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 سليم تعيد للإنسان النمط الظاهري السليم. أهم الأمراض الوراثية المستهدفة بالمعالجات الجينية:

التليف الكيسي

الحثل العضلي

الناعور

العمى الخلقي

الأورام

الأمراض التكسيية العصبية

الإيدز

التهاب الكبد

▪ أنواع العلاجات الجينية

المعالجة الجينية داخل العضوية :*In vivo gene therapy*

يجري خلالها حقن مباشر لجسيمات الفيروس المعدل جينيا ضمن الكائن الحي يجري التعبير عن الجين المنقوله 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 عدتها بالفيروس بعد أسابيع قليلة شرعت خلايا الكبد بالتعبير عن العامل التاسع وتصحيح العوز في هذا العامل.

المعالجة الجينية خارج العضوية :*Ex vivo gen therapy*

يتم هنا إخراج خلايا محددة من المريض وإثمارها في المختبر ثم عدتها 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 الثانية المساعدة التي يستهدفها فيروس الإيدز:

تغير من شكل أحد مستقبلاتها الغشائية للخلايا الثانية الضروري لارتباط فيروس الإيدز به قبل دخوله إلى الخلية يتم استخراج الخلايا الثانية المساعدة للمريض وتعديلها جينيا وإعادتها بحيث لا يمكن الفيروس من عدتها.

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

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

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

المحاضرة التاسعة

علم الوراثة المناعي

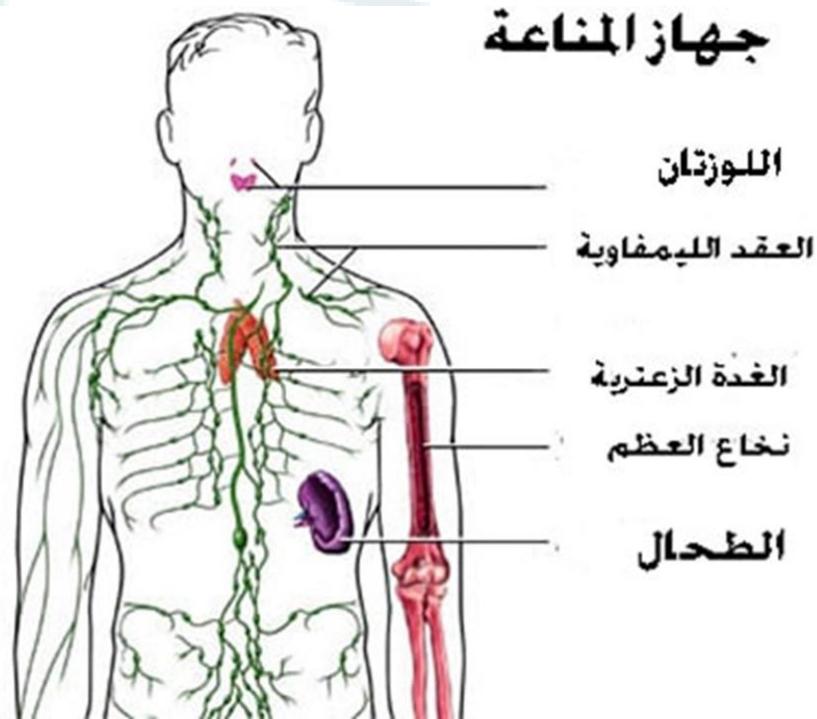
- **علم الوراثة المناعي:** الفرع من علم المناعة الذي يتعلق بالقاعدة الجينية والجزئية للرد المناعي. أي دراسة العوامل الجينية التي تسسيطر على الردود المناعية للشخص ونقل هذه العوامل من جيل إلى جيل.
- **أهمية دراسة علم الوراثة المناعي**
 - a. يعتبر هذا العلم المجال العلمي لدراسة العلاقة بين الجهاز المناعي 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 ينبع منها 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 وجزيئات داخل أجسام الكائنات الحية بغض حمايتها من الأمراض والسموم والخلايا السرطانية والجزيئات الغريبة مثل الفيروسات والطفيليات والديدان والميكروبات.

هذه المنظومة الحيوية تقوم بالتعرف على مسببات المرض والأجسام الغريبة (Antigens) وتحييدها أو إبادتها. يميز جهاز المناعة السليم خلايا الجسم السليمة وأنسجته الحيوية عن الأجسام الغريبة. يمكن لبعض العوامل الممرضة التطور بسرعة وتجنب جهاز المناعة والتكيف والتكرار في جسم المضيف بشكل ناجح. ولمواجهة هذا التحدي توجد في الجهاز المناعي آليات متقدمة تستطيع التعرف على الممرضات وتحييد خطرها.
- **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 أيضاً 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 الرضيع، وتتمو حتى سن البلوغ، ثم تبدأ في الانكماش ببطء وتحل محلها الدهون مع التقدم في السن.



5. الخلايا المناعية: من

أهم الخلايا المناعية الموجودة في الجسم هي خلايا الدم البيضاء وتمثل **الخلايا البيض** بـ**نوعين** أساسين:

- الخلايا البلعمية (المتلهمة):** وظيفتها التهاب الأحياء الدقيقة الدخيلة ويزداد عدد هذه الخلايا عند حصول أيّة عدوّيّة بكتيرية.
- الخلايا المفاوية:** وهي الخلايا التي تمنح الجسم القدرة على تمييز وتذكر الغزارة السابقين، وتساعده على تدميرهم.

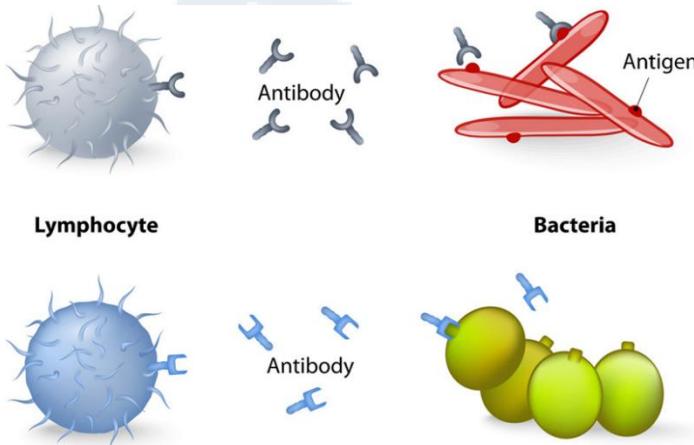
تقسم الخلايا المفاوية إلى:

الخلايا المفاوية البائية B lymphocytes: تتشكل هذه الخلايا في نقيّ العظم وتتنفس هناك. تبحث عن أهدافها وترسل الدفّاعات 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 Antigenes كمسبّبات الأمراض إلى الجسم.



2. تقوم بعض الخلايا المناعية بتحديدّها، ثم تستجيب لها بأن تحرّض الخلايا البائية على إنتاج المضادات (Antibodies).

3. تقوم المضادات (مواد بروتينية متخصصة بكل نوع من أنواع المستضدات) بتمييز المستضدات وتثبيطها بمساعدة الخلايا التائية.

4. تبقى هذه المضادات المنشكة في الجسم، وتتعرّف على المستضدات التي حاربتها وتحاربها ثانية حالما تدخل إلى الجسم مرة أخرى في المستقبل.

▪ المستضد Antigen

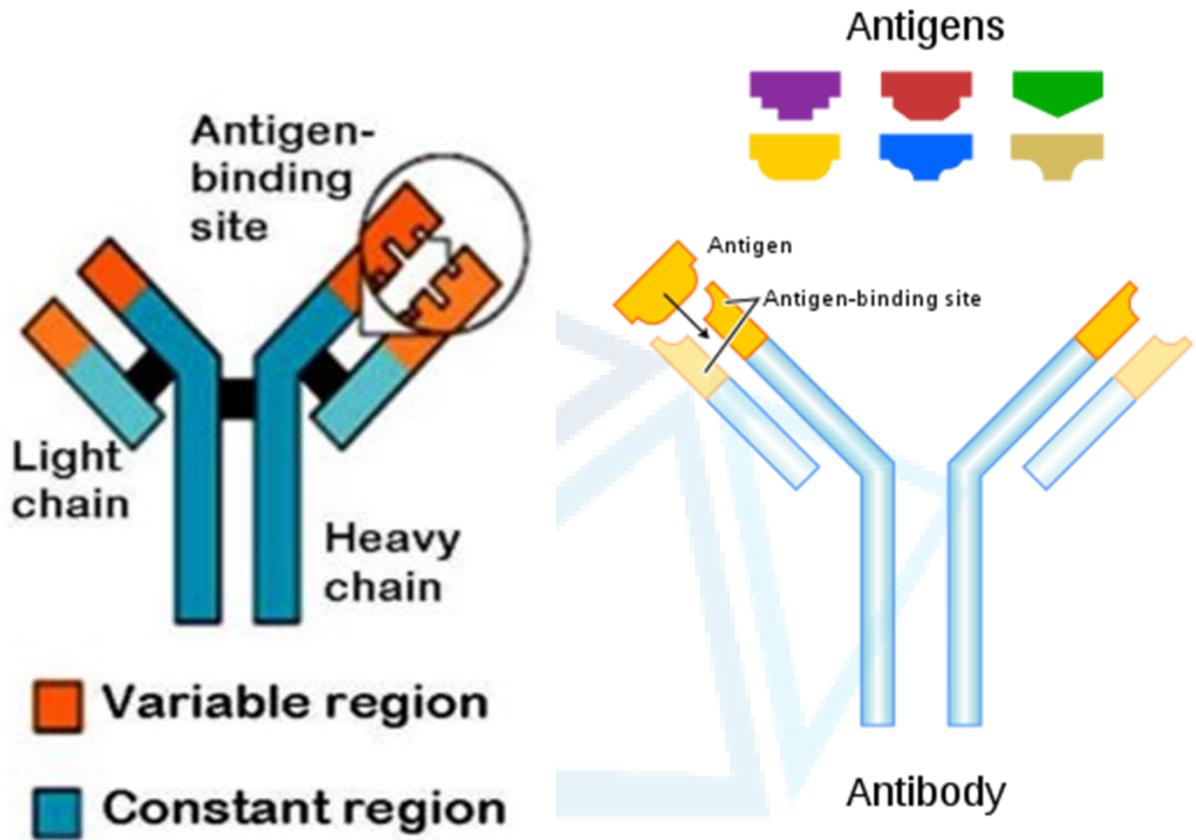
كل بروتين غريب عن الجسم موجود على سطح أجسام دخيلة (فيروسات، بكتيريا، فطور) يسبب رد فعل مناعي (استجابة مناعية) بتحفيز الجهاز المناعي على إنتاج الأضداد.

▪ الضد Antibody

كل بروتين مناعي (غلوبرولين مناعي Immunoglobulin) له شكل الحرف Y الإنكليزي ويتوارد في الدم والسوائل الجسدية. يفرز من الخلايا المفاوية البائية يحدد المستضدات ويقوم بتثبيطها.

Öli
المَنارَة

MANARA UNIVERSITY

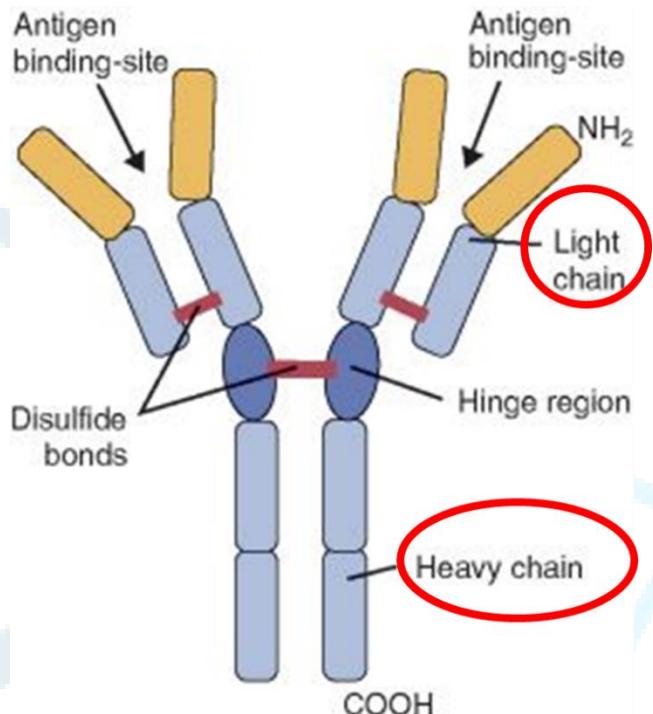


▪ بنية الجسم المضاد

ت تكون جزيئه الجسم المضاد من نوعين من سلاسل البروتين القريبة من بعضها توصف احدها بالخفيفة والآخر بالثقيلة، ترتبط السلاسل البروتينية مع بعضها بواسطة جسور كبريتية.

تشترك كل الغلوبولينات بمتالي الأحماض الأمينية للجزء الغير رابط للمستضد (constant region)

تحتارف الغلوبولينات عن بعضها بمتالي الأحماض الأمينية الرابطة للمستضد (variable region).



■ الغلوبولينات

المناعية عند الثدييات (IG)

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

الغلوبولين المناعي IgG

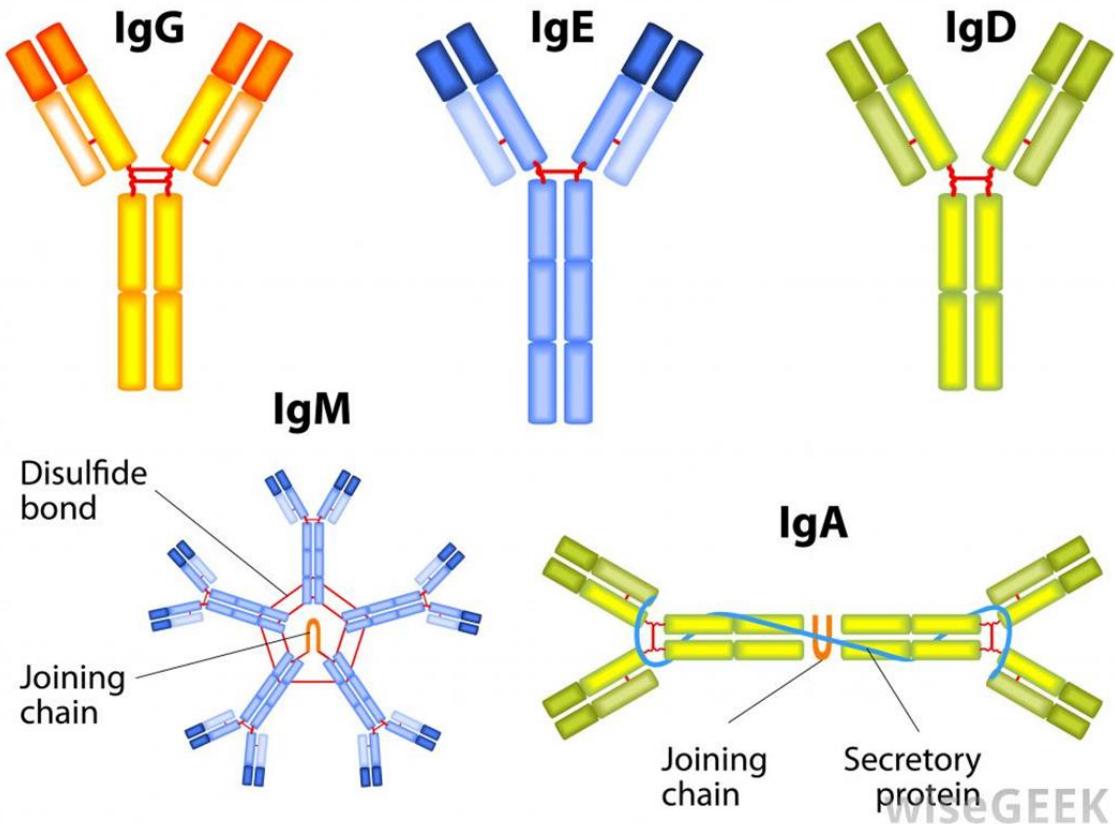
يتواجد بنسبة 80% من مجموع الأضداد في المصل.

الغلوبولين المناعي IgE

يتواجد بنسبة ضئيلة جداً يعتبر من الأضداد الإفرازية ويزداد في حالات فط التحسس والأخماص الطفيليّة.

الغلوبولين المناعي IgD

يزداد في أمراض المناعة الذاتية كمؤشر مرضي.



Immunoglobulin gene families

تم تحديد المورثات المسئولة عن تشفير السلسل البروتينية للغلوبرولينات المناعية وتحديد موقعها على الصبغيات في أواخر التسعينيات. تتوضع جينيات الغلوبرولينات 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 المسئولة عن تشفير المناطق البروتينية المسئولة عن ارتباط المستضدات تتبع واختلافات في التحاليل النكليوتيدية وهذا ما يؤدي إلى التنوع في السلسل 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. حوالي 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 ضارّةً كبعض أنواع الطعام أو حبوب اللعلة وغيرها .
- ❖ **أمراض المناعة الذاتية:** تحصل أمراض المناعة الذاتية عندما يخطئ الجهاز المناعي في تحديد الخطير، فيقوم بمحاجمة أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة، وينتج عن ذلك العديد من الأمراض .
- ❖ **إنتان الدم:** يحدث إنتان 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 بمحاجمتها باستخدام خلايا المناعة والأجسام المناعية.

تم التعرف على العديد من أمراض المناعة الذاتية، ولفهم 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 ومهدرة للحياة.

أمراض المناعة الذاتية هي من أبرز عشرة أسباب لوفاة 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. S. pyogenes* مع بروتين مايوسين عضلة القلب وينتج عن ذلك حمى الروماتيزم .

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

❖ تحور بروتينات الجسم الطبيعية: تغير 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، ويسبب هذا في حدوث احمرار، سخونة، تورم وتص卜 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، ويسبب مرض الصدفية في تضاعف الخلايا الجلدية بصورة سريعة جداً، والخلايا الزائدة تتراكم وتكون بقع حمراء قشرية

تعرف 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 الصدفي.

❖ **التصلب المتعدد:** يدمر مرض التصلب المتعدد (تصلب الأعصاب المتعدد) غلاف الميالين الخارجي، وهو الطبقة الحامية التي تحيط بالخلايا العصبية، وحدث هذا الضرر يؤثر على انتقال الرسائل العصبية بين الدماغ والجسم. ويمكن أن يؤدي هذا الضرر إلى ظهور أعراض مثل الشعور بالخذر (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 المجموعة):** 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. ويعتبر 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 المتداولة من خاللهم .

❖ **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. ويعتبر 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، ويُسبب في حدوث التهابات.

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

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

البحث عن أجسام مضادة ذاتية تُتَجَّها بعضًـا ببعض أمراض المناعة المعينة

وقد يقوم الطبيب أيضاً ببعض الاختبارات الأخرى للبحث عن الالتهابات التي تُخلِّفُها 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 الستيرويدية مثل إيبروفين ونابروكسين. أدوية قمع الجهاز المناعي: تعمل بشكل لا انتقائي وتسبب العديد من الآثار الجانبية الخطيرة.

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

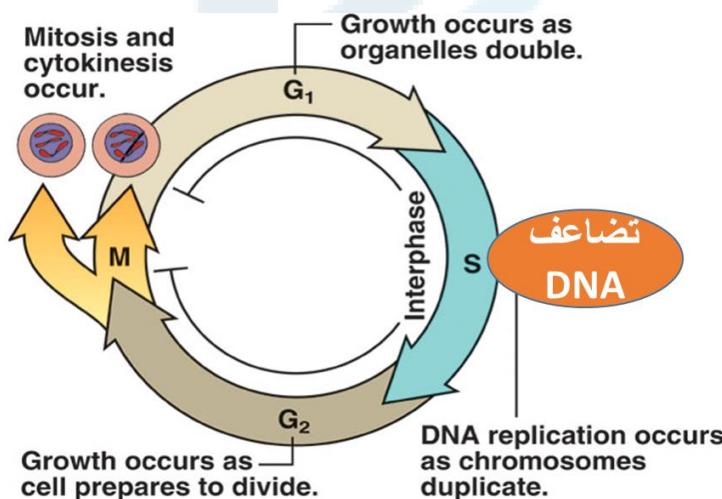
يمكن تمييز نوعين لهذا المرض من حيث تهديه لحياة الإنسان:

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

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

الانقسام الخطي / المتساوي Mitosis

يطرأ هذا النوع من الانقسام على الخلايا الجسدية والخلايا المولدة للأعراص. 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 الخلتين الجديدين.



دورة حياة الخلية :Cell cycle

1. الطور البيني Interphase

الفترة الأولى للنمو G₁

فتررة البناء S

الفترة الثانية للنمو G₂

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 بتنبيط أو تنشيط الانقسام الخلوي مثل:

- حجم الخلية

- تراكم الخلايا في نسيج ما

- الهرمونات

2. نقاط تحقق داخلية Internal Checkpoints: عوامل داخلية تعمل على التتحقق من تضاعف وتوزيع الصيغيات 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 الأعراض هذه التغيرات تكون موجودة في كل خلايا الفرد المتشكل من هذه العروس هذه الحالة نادرة جدا.

اما اذا حدثت هذه التغيرات الوراثية أثناء الحياة لعضو او 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 لاتنتقل وراثيا إلى ذرية الفرد.

MANARA UNIVERSITY

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

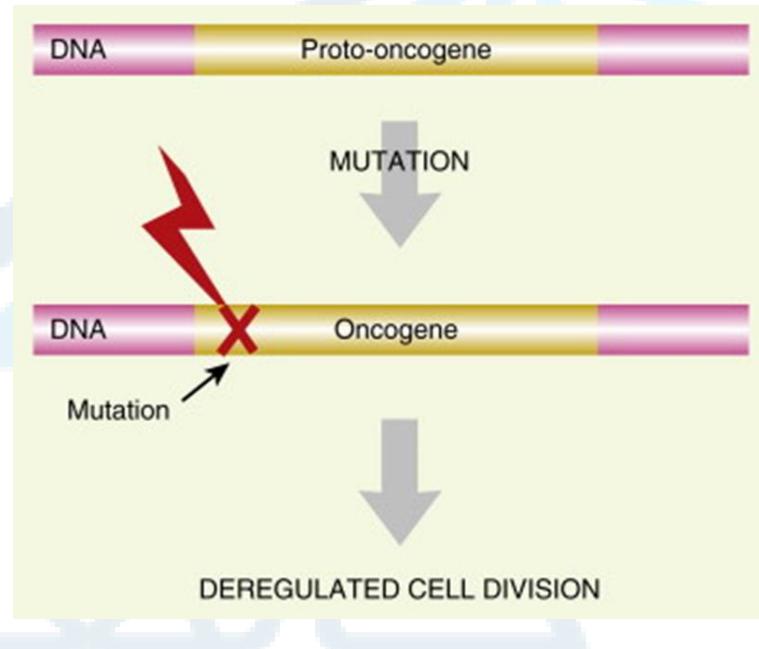
عندما نتكلم عن الجينات الورمية هناك مصطلحين يجب التمييز بينهما:

.a . هي جينات طبيعية تساعد منتجاتها الخلية على النمو.

.b . هي protogenes تعرضت لطفرات أو لحالة تضاعف فتحولت إلى جينات

غير طبيعية يؤدي نشاطها إلى تكاثر الخلية بشكل خارج عن السيطرة.

معظم الطفرات التي تصيب protogenes وتؤدي لتنشيطها وإحداث السرطان هي طفرات مكتسبة وغير موروثة.



▪ الأسباب التي تؤدي إلى تنشيط Oncogenes

a. 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.

b. 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 مسيط 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** وال**الجينات 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 دوراً 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 أيضاً 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 وتحديد 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 ثدي 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 الكولون 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 النكليوتيدى DNA Sequencing ومقارنة التسلسل النكليوتيدى لمورثات الشخص المراد الكشف عن طفرات في مورثاته مع التسلسل النكليوتيدى للمورثات السرطانية المعروفة .

العثور على بعض الطفرات في العينات المراد تشخيصها يساعده تشخيص نوع السرطان هذا يساهم في معرفة كيفية استجابة السرطان للعلاج وكيفية توجيهه 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 المشكلة من هذه الجينات الطافرة وليس الجينات نفسها.

• **proto-gene HER2/neu gene:** هي oncogene تصبح هذه المورثة *HER2/neu gene* 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®) وتحسين النتائج في المرضى الذين يعانون من سرطانات إيجابية *HER2*.

2. الأدوية التي تنشط الجينات: بعض الجينات يتغطى عملها نتيجة عملية متميلة الـ DNA بعض العقاقير تدعى hypomethylating تساهم في علاج بعض أنواع السرطان عندما تمثيل بعض المورثات بشكل غير طبيعي. مثلاً في متلازمة خلل التنسج الفوري.

myelodysplastic syndrome تمثيل بعض الجينات بشكل غير متوقع وطبيعي. لعلاج هذه الحالة أثبتت أدوية الـ decitabine (Dacogen®) and hypomethylating azacytidine (Vidaza®)

قدرة على تخفيض حالة التمثيل هذه وإعادة تنشيط هذه المورثات مما كان له أثر فعال في علاج هذا الخل.

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 (Erbitux®) 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 أيٍ من هذه الأدوية.