

الكروموسومات والأمراض التي تسببها

سلسلة الأمراض الوراثية

الوراثة مالها وما عليها

الدكتورة شيخة سالم العريض

أطفال الخليج



مركز دراسات وبحوث المعوقين
www.gulfkids.com

الفصل الثاني

الكروموسومات والأمراض التي تسببها

دراسة الكروموسومات تحضير الفحص الكروموزومي

دراسة الكروموسومات الطبيعية في الإنسان

الطرز الكروموسومية الكمية

اختلاف الأشكال الظاهرية في الطرز الكروموسومية

انقسام الخلية

- الانقسام الميوزي

- الانقسام الميتوزي

التشوهات الصبغية الكروموسومية

- الاختلافات الكروموسومية العددية

- الاختلافات الكروموسومية التركيبية

العلاقة بين التغيرات الكروموسومية والسرطان

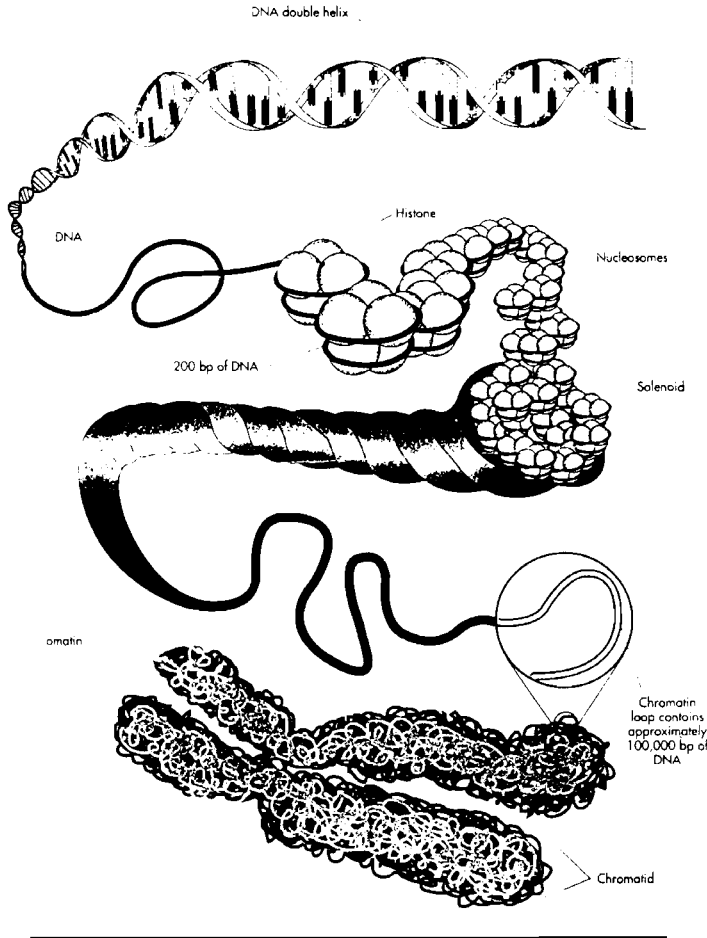
الكروموسومات والأمراض التي تسببها

تركيب الصبغي

يتركب كل صبغي (كروموزوم) من جزيء كبير يعتبر أهم الجزيئات العضوية التي توجد في جسم الكائن الحي. هذا الجزيء يعرف باسم حمض نووي ناقص الأوكسجين (دي أوكسي ريبو نيوكليك اسد د.ن.ا Deoxy ribonucleic acid DNA). وهو يحمل الرسائل الوراثية التي تعرف باسم الجينات Genes، والجين أو المورث يتكون من طول معيّن من هذا الجزيء. يمتد جزيء DNA الطويل هذا من أحد طرفي الصبغي (الكروموزوم) إلى الطرف الآخر. وهو يلتف ويطوى عدة مرات داخل الصبغي، لذا فإنه أطول بكثير من الصبغي، كما أنه يرتبط بالعديد من البروتينات مكوناً ما يسمّى بالكروماتين Chromatine. وهناك نوعان من هذه البروتينات التي تدخل في تركيب الصبغيات (الكروموزومات). فهناك البروتينات الهستونية Histone والبروتينات غير الهستونية Non Histone. والهستونات هي بروتينات صغيرة تحتوي على قدر كبير من الحمضين الامينيين القاعديين الارجنين Arginine والليسين Lysine. هذه البروتينات الهستونية هي مجموعة معينة ومحددة من البروتينات التركيبية المهمة في تركيب وشكل الكروموزوم.

أما البروتينات غير الهستونية فتتكون من مجموعة مختلفة وغير متجانسة من البروتينات التي تؤدي وظائف مهمة عديدة ومختلفة. ولها دور تركيبى وتنظيمى.

إن كمية الحمض النووي في الخلية من نفس النوع ثابتة، بسبب أن كمية الحمض النووي DNA في كل صبغي (كروموزوم) ثابتة لا تتغير كما أن عدد الصبغيات في الخلية ثابت.

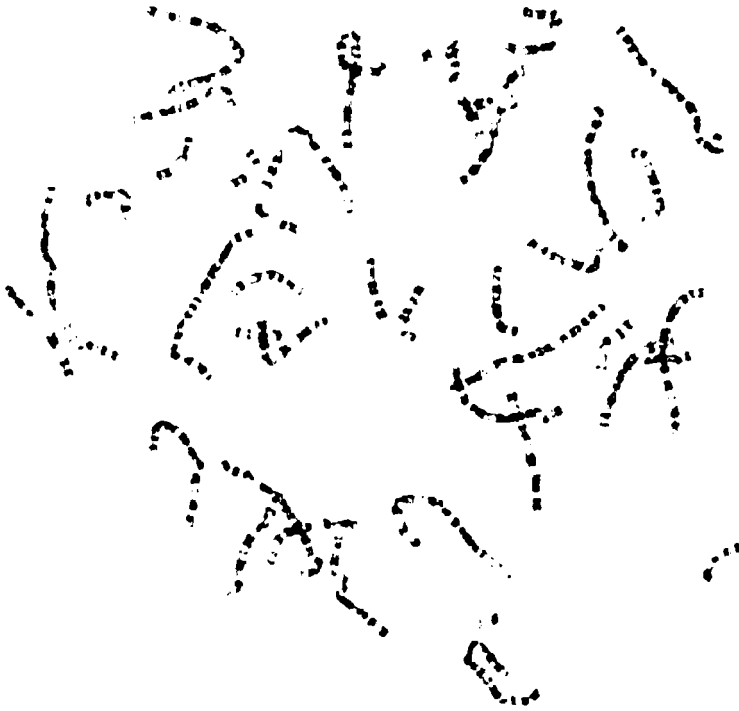


أما خلية الحيوان المنوي أو خلية البويضة فتحتوي على نصف العدد من الصبغيات (الكروموزومات) Haploid أي إنها تحتوي على نصف الكمية من الحمض النووي DNA .

دراسة الكروموزومات (Karyotypes)

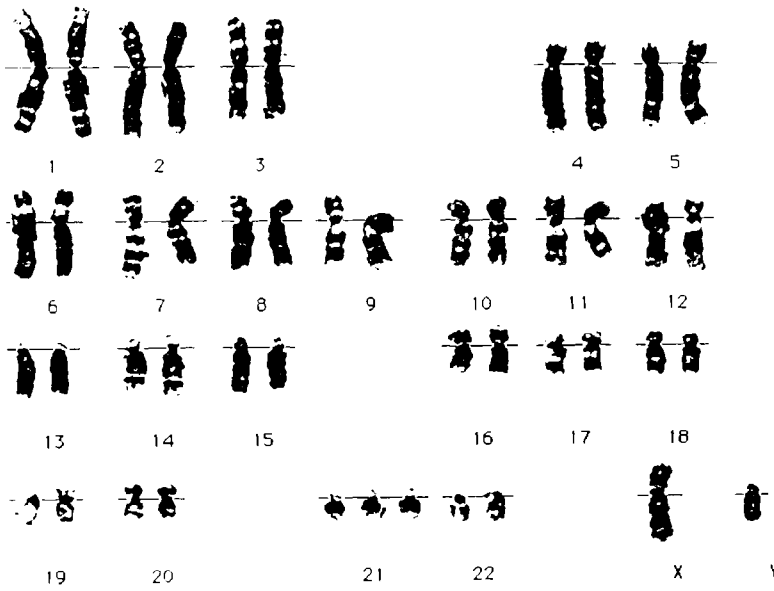
تعتمد دراسة الكروموزومات على المقارنة بينها في الشكل والمظهر إذ يمكن تصنيف كروموزومات الإنسان بحسب الصفات الظاهرية لها مثل طول الكروموزوم وشكله . وتعتبر فترة انقسام الخلية ولاسيما في الدور الاستوائي الميتوزي Mitotic Metaphase أفضل وقت لدراسة الطرز الكروموزومية . إذ إن الكروموزومات في هذا الدور تكون في أقصى درجة من الانقباض والتحلزن أو

التغلظ، بحيث يمكن التعرف بسهولة إلى التفاصيل الشكلية للكروموزومات. فيتم ترتيبها في أزواج متماثلة Homologous pairs، حيث إن كل كروموزومين يكونان متشابهين في كل السمات واحد من هذا الزوج يورث من الأب والآخر من الأم. هذا الترتيب يعتمد على الاختلاف في الطول النسبي، كما يعتمد على موقع السنترومير Centromere، وغير ذلك من الصفات الشكلية، لذا فإن أكبر الكروموزومات طولاً تعطي الرقم (1) Chromosome 1 والكروموزومات الأصغر منه تعطي الرقم 2 وتتدرج الأرقام حتى تصل إلى الكروموزوم رقم 22,22 Chromosome 22، الذي يعتبر أصغر الكروموزومات.



METAPHASE SPREAD

إن دراسة الكروموزومات بهذا الشكل يساعد في التعرف إلى الأشكال الطبيعية لكروموزومات الإنسان وعددها. كما يساعد على ملاحظة تغيرات أو اختلافات عددية أو تركيبية ودراستها بدقة، وإيجاد العلاقة بين تلك الاختلافات وبعض الأمراض والصفات الوراثية.

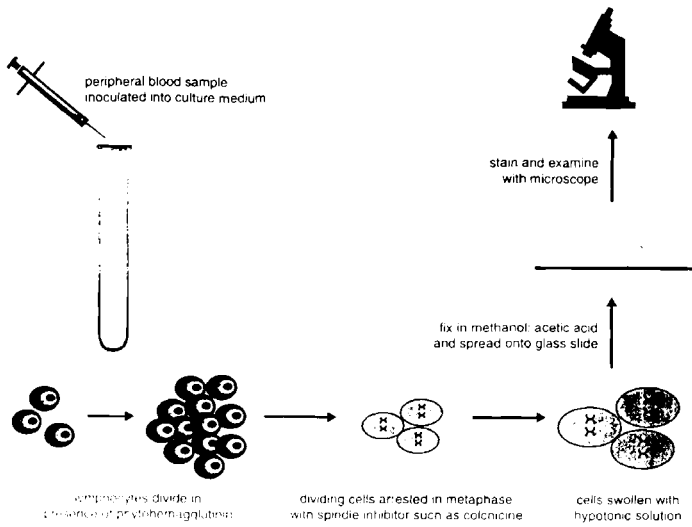


دراسة الكروموسومات بواسطة صبغة جيمزا وتظهر الحزم الداكنة متبادلة مع الحزم الباهتة

تحضير الفحص الكروموزومي :

تتم دراسة الكروموزومات من خلال دراسة خلايا معينة، فقد وجد أن أفضل الخلايا لدراسة كروموزومات الإنسان هي خلايا الدم البيضاء White blood cell، أو خلايا نخاع العظام Bone marrow cell، أو الخلايا المعلقة في السائل الأمنيوسي Amniotic cell أثناء الحمل. ولعمل الفحص الكروموزومي يجب استعمال عينة من الدم حجمها 5 - 10 سم³ من المريض، وتوضع في أنبوبة بها هيبارين heparin لمنع التجلط. ثم يتم عمل مزرعة خاصة Culture من عينة الدم باستعمال طرائق معينة، مع إضافة فيتوهيموغلوبولين phytohaemoagglutinin لتسريع وتحفيز، انقسام - lymphocyte ثم توضع هذه العينة لمدة 48 - 72 ساعة في درجة حرارة مناسبة للتحضين، بعد هذه الفترة يتم إضافة محلول الكولشيسين الخاص Colchicines وذلك لإيقاف الانقسام الميتوزي mitosis عند الدور الاستوائي Metaphase. هذه المادة تعمل على إيقاف تكوين خيوط المغزل Spindle، وبعد فترة معينة يتم إضافة محلول مائي منخفض التركيز (الأسموزية) hypotonic solution فيؤدي ذلك إلى دخول الماء داخل الخلية الذي يسبب انتفاخ هذه الخلايا. انفصال الكروموزومات وابتعاد بعضها عن بعض فيتمكن الباحث من دراستها بسهولة وبوضوح أكثر. توضع هذه العينة التي تحوي معلق الخلايا المثبتة على شرائح مجهرية، ويتم

تجفيفه في درجة حرارة مناسبة هوائياً، بهذا نحصل على الكروموزومات مفردة ومتفرقة في مستوى واحد، بحيث يسهل فحصها مجهرياً، ويسمى هذا الفحص (كاريوتيب) Karyotype. وتجب مراعاة الدقة أثناء هذا الفحص وإلا فإننا نفشل في عمل مزرعة الخلايا Cell Culture، وفي إتمام الدراسة. وتستعمل عدة مواد لصبغ هذه الكروموزومات من أجل دراستها بدقة أكثر وبالتفصيل. كما أن طرائق صبغ الكروموزومات تختلف بحسب طبيعة الدراسة والهدف منها حيث تعطي كل طريقة منها صورة مختلفة، وأكثر أنواع الصبغات استخداماً في معامل وراثية الخلية في دراسة الكروموزومات هي صبغة جيمزا Giemsa stain، ويطلق على هذه الطريقة G-banding، وتظهر فيها الكروموزومات محتوية على حوالي 300 - 400 حزمة داكنة Dark Bands متبادلة مع حزم باهتة Light bands في أماكن محددة وثابتة لكل زوج كروموزومي بشري Human Chromosome، لذا نتمكن من دراسة الأجزاء الدقيقة من كل كروموزوم.



دراسة الكروموسومات Karyotype

كما يمكن استخدام تقنية R-banding أي تقنية الصبغ العكسي لتقنية G-banding، ويتم ذلك بتدفئة الكروموزومات إلى درجة حرارة معينة في محلول ملحي منظم قبل الصبغ بجيمزا. فتصبغ الكروموزومات بصورة عكسية، أي إن الحزم الداكنة أصلاً تبدو فاتحة والعكس صحيح. وتفيد هذه التقنية بصفة خاصة في حالة دراسة التغيرات الكروموزومية التي تحدث في منطقة التلومير الطرفية Telomere.

من الصبغات المتخصصة الأخرى في دراسة الكروموزومات، صبغة كونيأكرين Quinacrine (تقنية Q-banding)، وفيها تستعمل أضواء الأشعة فوق البنفسجية Ultra violet rays لكي تظهر حزم فلوروسينية Fluorescent bands معينة وثابتة في كل كروموزوم، كما يمكن صبغ مناطق معينة من الكروموزومات بواسطة معاملتها بطرائق معينة، لإظهار بعض السمات الخاصة، مثل منطقة د.ن.أ العالي التكرار في منطقة الهيتروكروماتين، التي تتواجد في الكروموزومات التالية: كروموزوم 1، كروموزوم 9، وكروموزوم 16، والذراع الطويل لكروموزوم Y، أو من المناطق الأخرى التي تتم دراستها مثل منطقة منظم النوية في توابع الكروموزومات شبه الطرفية، حيث تستخدم تقنية صبغة الفضة NOR التي تظهر كنقطة داكنة.

وما زلنا كل يوم نسمع عن اكتشافات جديدة للعديد من الصبغات والطرائق التقنية الحديثة في دراسة الكروموزومات.

دراسة الكروموزومات الطبيعية في الإنسان:

كما ذكرنا أنه تمت دراسة الطراز الكروموزومي للإنسان، وتبين من هذه الدراسة وجود 46 كروموزوماً Diploid set (2N)، يتم ترتيبها تنازلياً بحسب الطول والشكل في 23 زوجاً كروموزومياً متماثلاً homologous pairs والتي تصنف إلى كروموزومات جسدية (أو أوتوزومية Autosomes)، وتشمل أزواج الكروموزومات من 1 - 22، كما تشمل أيضاً كروموزومات الجنس X chromosomes، وهي في حالة الأُنثى زوج من كروموزومي X. حيث إن فرداً من كل من أزواج الأوتوزومات، وكذلك أحد كروموزومي X، يكون مصدره الأم، ويقابله العدد نفسه من الأب.

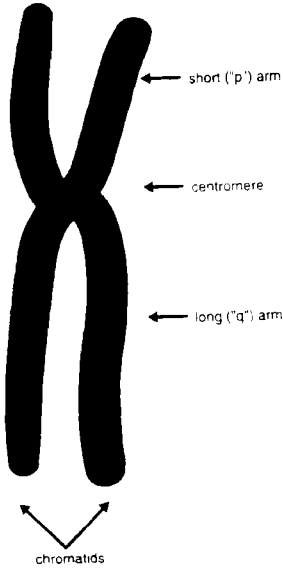
أما في حالة الذكر الطبيعي فإن الهيئة الكروموزومية مكونة من $2n = 46$ مرتبة في 22 زوجاً أوتوزومياً، ولكن يوجد اختلاف في حالة كروموزومات الجنس هنا عما في الأُنثى، حيث يتكون من كروموزوم X الذي يكون مصدره الأم دائماً، وكروموزوم أصغر حجماً يسمى كروموزوم Y يكون مصدره الأب دائماً، لذا تسمى الأُنثى بالجنس المتماثل الجاميطات (الخلايا الجنسية) Homogametic Sex لأنها تعطي نوعاً واحداً من الجاميطات Gametes (البويضات) بتركيب $(22+X)$ أي إن الأُنثى تعطي بويضات متشابهة. بينما يسمى

تصويبات

في الصفحة 32 السطر الثالث : أما الطراز الكروموزومي الخاص بالذكر فيكتب (46,XY).

في الصفحة 33 السطر الثاني : ضعف ارتفاع قمة كروموزوم Y.

الذكر الجنس غير المتماثل الجاميطات Hetero gametic sex لأنه يعطي نوعين من الخلايا الجنسية أو الجاميطات أو الحيوانات المنوية التي قد تحتوي على (22+X)، و(22+Y).



وقد تم الاتفاق بين علماء وراثة الخلية في مؤتمر باريس لوراثة الخلية البشرية عام 1971 على نظام دولي ثابت لتسمية كل كروموزوم وتعريفه برموز مختصرة، بحيث يمكن وصف الطراز الكروموزومي لكل عينة تدرس بحسب النظام التالي:

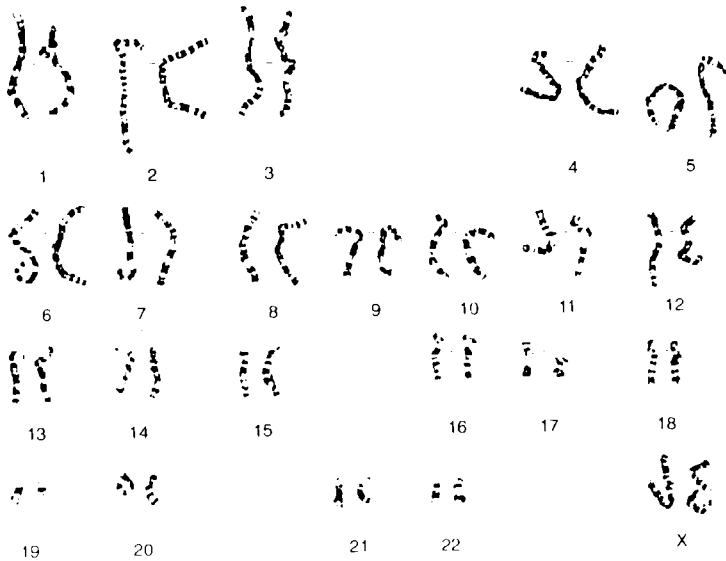
1 - العدد الكلي للكروموزومات.

2 - نوع كروموزومات الجنس وعددها.

3 - موقع السنترومير Centromere، حيث يعطي الحرف q للذراع الطويل Long arm، والحرف P للذراع القصير Short arm.

4 - كما يقسم كل ذراع بأرقام إلى مناطق regions،

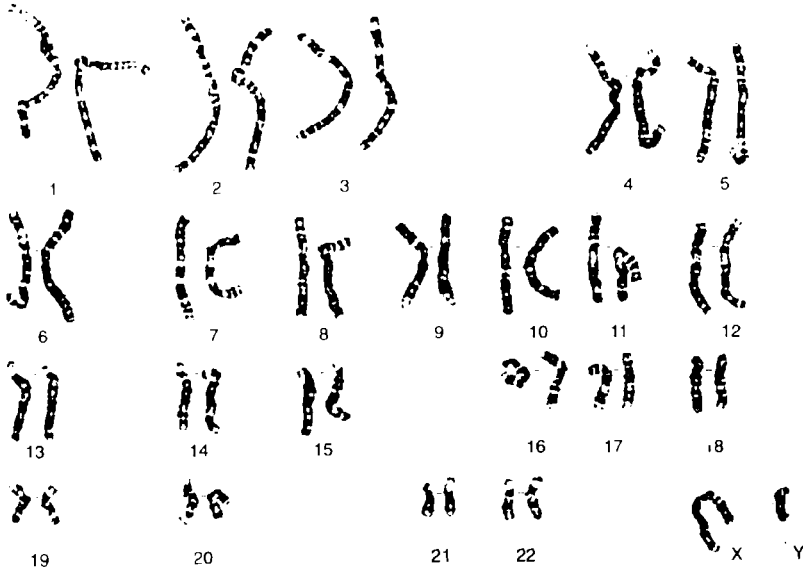
وتقسم كل منطقة إلى عدد من الحزم bands (عادة Giemsa-banding) وتقسم كل حزمة إلى تحت حزم.



صورة الكروموسومات في أنثى طبيعية

5 - تحديد نوع التغيرات الكروموزومية التركيبية أو العددية .

يكتب الطراز الكروموزومي الطبيعي للأنثى باختصار (46,XX)، أما الطراز الكروموزومي الخاص بالذكر فيكتب (46,XY). أما الطرز الكروموزومية غير الطبيعية فيعبّر عنها برموز خاصة متعارف عليها ليس هنا مجال لذكرها .



صورة الكروموسومات في ذكر طبيعي

الطرز الكروموزومية الكمية Flow Karyotyping

والآن يمكن استخدام تقنية Flow cytometry لقياس محتوى كل كروموزوم من الحمض النووي (د.ن.أ) DNA، يتم ذلك بواسطة صبغ معلق الكروموزومات في صبغة بروميد الإيثيديم Ethidium bromide ثم يمرر في تيار سائل من خلال شعاع ليزر لجهاز تصنيف الخلايا cell sorter المنشط بالفلورسنس fluorescence-activated cell sorter (FACS) عند سرعة مقدارها 2000 في الثانية، وتظهر لنا النتيجة في شكل منحنيات Curves بحيث تمثل قمة كل منحنى مستوى الد.ن.أ في كل زوج كروموزومي. إذ تتجمع أزواج الكروموزومات بحسب محتواها من د.ن.أ بحيث تمثل المساحة تحت كل منحنى العدد النسبي لكروموزومات كل مجموعة. هنا يتضح الاختلاف الكبير

بين طراز الذكر والأنثى، حيث يكون ارتفاع قمة منحني كروموزومي X في الأنثى ضعف ارتفاع قمة كروموزوم X في الذكر المحتوي على كروموزوم X واحد. وتفيد هذه التقنية في التعرف إلى الاختلافات بين الكروموزومات، وفي الكشف عن التغيرات الكروموزومية الدقيقة.

اختلاف الأشكال الظاهرية في الطرز الكروموزومية

Chromosome heteromorphism

أظهرت دراسة الطرز الكروموزومية في الإنسان، وجود اختلافات ظاهرية في شكل الكروموزومات بين الأفراد ولكنها تكون اختلافات حميدة لا يكون لها تأثير مرضي. إذ لوحظ وجود اختلاف بين الأفراد في الطول النسبي للأذرع الكروموزومية، أو في محتوى الكروموزوم من د.ن. أ. المتكرر، ويكون السبب الأساسي لمعظم هذه الاختلافات وراثياً، كما تختلف الكروموزومات في معدل ظهور هذه الأشكال المظهرية المتعددة، حيث وجد أن أعلى معدل لحدوثها يتم في الكروموزوم Y في حين أن أقل معدل لظهورها يكون في كروموزوم X. وقد تمكن العلماء من دراسة أربعة أنواع رئيسية من هذه الاختلافات المظهرية، وهي:

1 - طول الذراع الطويل الكروموزوم Y (Yq).

2 - حجم مادة الهيتروكروماتين Heterochromatin في السنتروميير Centromere.

3 - وجود التعدد المظهري للتوابع Satellite polymorphism.

4 - وجود المواقع الهشة Fragile sites.

ولم تكتشف علاقة هذه الاختلافات بالأمراض فيما عدا حالة وجود المواقع الهشة حيث أمكن إثبات ارتباطها ببعض الأمراض مثل التخلف العقلي.

ونشرح هنا هذه الاختلافات ببعض التفصيل:

1 - اختلاف طول الذراع الطويل الكروموزوم Y (Yq).

لوحظ أنه في بعض الذكور يكون الذراع الطويل من هذا الكروموزوم أطول من العادي إذ ثبت أن حوالي 15% من الذكور يكون

طول كروموزوم Y أكبر من الطول العادي . وتحتوي الذراع الطويل لكروموزوم Y على نسبة عالية من د.ن.أ المتكرر غير القابل للنسخ Highly repetitive DNA ، مما يؤدي إلى إعطاء ضوء فلورسنس شديد تحت الضوء فوق البنفسجي، عند استخدام صبغة الكويناكين (-Q banding) كما تبين أن ذكور اليابانيين تتميز بأن الذراع الطويل لكروموزوم Y بها يكون أطول بكثير مما في ذكور الأجناس البشرية الأخرى، إلا أنه لم يتبين وجود أي ارتباط بين هذه الحالة، وبين الخصوبة والحيوية .

2- ما معنى حجم الهيتروكروماتين السنترومييري .

Size of Centromeric heterochromatin

في الإنسان وجدت فروق في كمية مادة الهيتروكروماتين حول منطقة السنترومييري في بعض الكروموزومات مثل 1، 9، 16. فمثلاً قد يبدو كروموزوم رقم 16 أكبر في الحجم عن المعتاد نتيجة لزيادة كمية الهيتروكروماتين السنترومييري، فقد لوحظ وجود مثل هذه الاختلافات في حجم كروموزوم 16 بين أفراد عائلة واحدة جميع أفرادها طبيعيون وأصحاء . لذا لم يعرف حتى الآن علاقة ذلك بالأمراض التي يمكن أن تتوارثها العائلة .

3- وجود التعدد المظهري للتوابع Satellite polymorphism .

بواسطة استعمال تقنية Q.banding يمكن التعرف إلى الاختلافات في حجم التوابع من اختلاف درجة شدة الصبغ، خصوصاً في الكروموزومات البشرية: 13، 14، 15، 21، 22، وترجع معظم الاختلافات إلى كمية د.ن.أ المتكرر، بالإضافة إلى الاختلافات في عدد الجينات الريبوزومية، نتيجة لخلل في عملية التلاصق Synapsis أثناء الانقسام الميوزي Mitotic division في مناطق د.ن.أ المتكرر فيما يعرف بالعبور غير المتساوي Unequal crossing over . وأيضاً لا تعرف علاقة ذلك بالأمراض .

4 - وجود المواقع الهشة Fragile sites على الكروموزومات .

توجد بالإضافة إلى الاختناق الأول المميز لموقع السنتروميير في كل كروموزوم، اختناقات ثانوية تمثل مناطق منظم النوية NOR. وقد تكون المناطق التي توجد فيها هذه الاختناقات الثانوية هشة ومعرضة بصفة خاصة لحدوث كسور كروماتيدية، وقد تبين وجود هذه المواقع الهشة في العديد من الكروموزومات منها Xp27، 9q32، 12q32، 2q13، 6p23، 20p11.

إن وجود بعض هذه المواقع الهشة قد لا يكون له علاقة مباشرة بالتسبب في حدوث مرض معين، ولكن ثبت بما لا يدعو إلى الشك أن وجود الهشاشة في الموقع Xq27 يرتبط بشذوذ مرضي واضح، حيث تبين أنه يعد علامة مميزة لنوع شائع من التخلف العقلي Mental retardation المرتبط بكروموزوم X. Fragile X mental retardation.

انقسام الخلية Cell Division

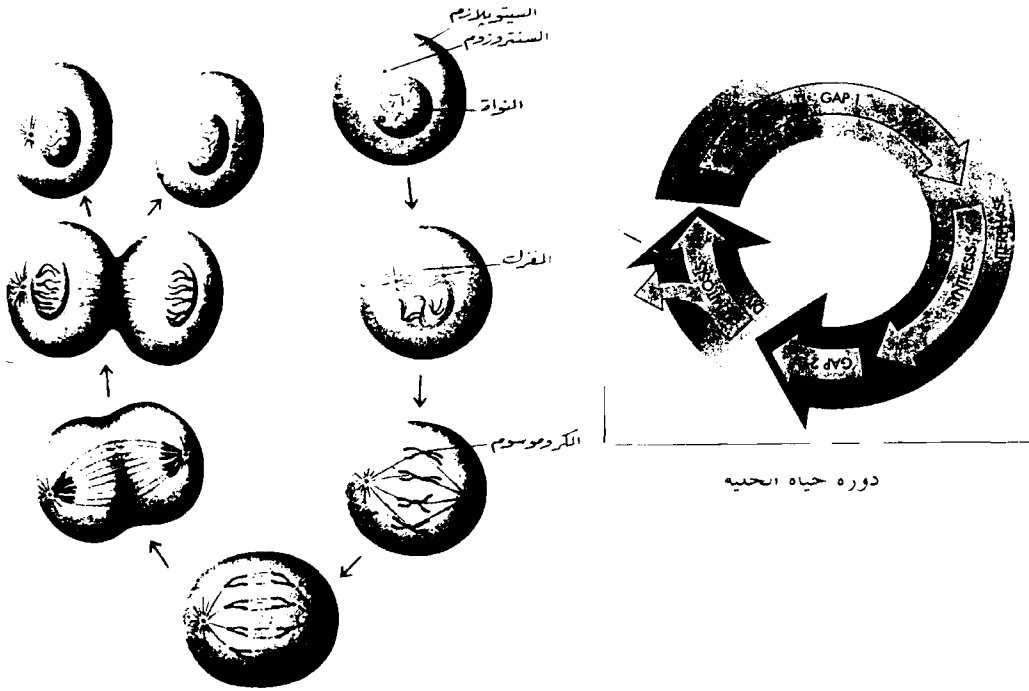
من المهم معرفة وفهم طريقة انقسام الخلية إذ إن الاختلالات في عدد أو تركيب الكروموزومات تنتج أساساً من عيوب أثناء انقسام الخلية الجسدية أو الجنسية، خصوصاً عند توزيع الكروموزومات أو نسخها. لذا تعتبر فترة انقسام الخلية من أهم فترات الحياة التي قد تحدد مصيرها بل مصير الإنسان وصحته.

وسوف يتم هنا شرح بعض التفاصيل الدقيقة الخاصة بمراحل انقسام الخلايا أولاً بصورة عامة وسريعة ثم سوف يشرح ما يحدث أثناء الانقسام بالتفصيل، في البداية يجب أن نعرف أنه يوجد نوعان من الانقسام أحدهما يحدث في الخلايا الجسدية Mitosis. والنوع الآخر في الخلايا الجنسية (الجرثومية أو التناسلية أو الجاميطية) Meiosis لكل من الذكر والأنثى. هذان الانقسامان متشابهان وكل انقسام يشمل المراحل التالية: interphase, prophase, metaphase, anaphase

سنشرح أهم الاختلافات بينهما:

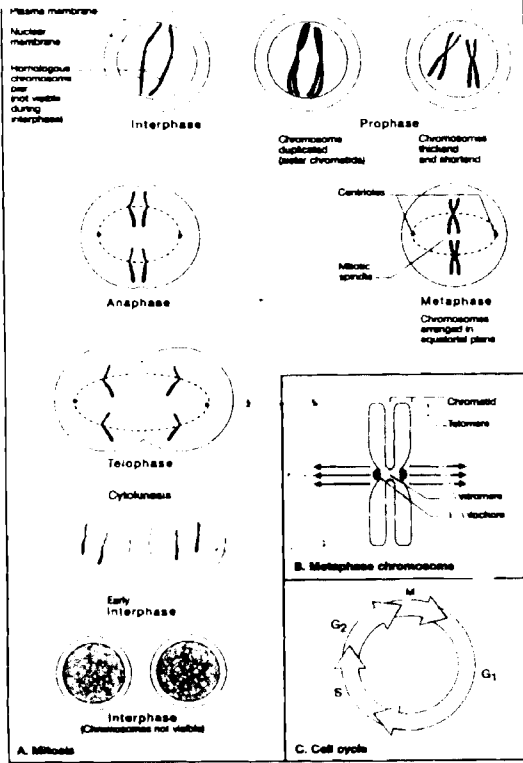
انقسام الخلايا الجسدية (الميتوزي): Mitosis

تتكون أنسجة الإنسان من ملايين من الخلايا الجسدية في الجلد والعضلات والقلب والأمعاء. وتستمر معظم هذه الخلايا في الانقسام بعد الولادة ما عدا خلايا المخ، فهي نادراً ما تنقسم. لذا، فإذا ماتت خلايا المخ لأي سبب مرضي فلا يمكن تعويضها. وانقسام الخلايا الجسدية مهم جداً لاستمرار تجديدها،



رسم يبين الانقسام المعتاد في خلية حيوانية ذات أربعة أزواج من الكروموسومات

مثلاً خلايا النخاع العظمي الذي يجدد كرات الدم تستمر في الانقسام طوال الحياة، كما أن خلايا الجلد العميقة تستمر في الانقسام طوال الحياة أيضاً، حيث تنقسم خلية الجلد مرة كل ثلاثة أيام أو أربعة لتعويض ما يموت ويسقط من خلايا الجلد السطحية نتيجة التأثر بالجو أو الاحتكاك أو غيرها من العوامل. وقد وجد أنه خلال فترة حياة الإنسان تنقسم كل خلية من خلايا جسمه حوالي 10 آلاف مرة. هذه الانقسامات تتم بصورة متماثلة ومنظمة ومن هنا كانت أهمية ألا تحدث اختلالات في انقسام الخلايا، حيث إن هذه الاختلالات تؤدي إلى

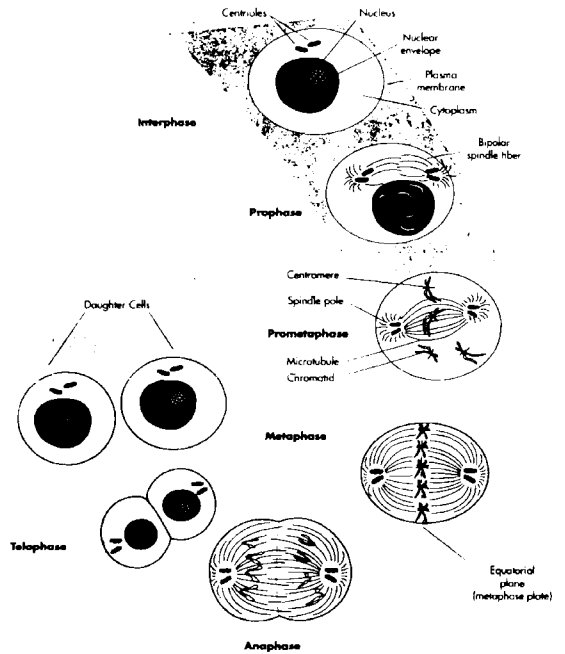


ظهور السرطان Cancer في ذلك الجزء من الجسم .

(انقسام الخلية) مهم جداً لحدوث التكاثر والتضاعف، وهذا يعني سلسلة التغييرات المستمرة التي تحدث أثناء عملية الانقسام، ففي هذه العملية يتم تضاعف وتكاثر جميع عناصر الخلية بصورة مطابقة للأصل. ويمر انقسام الخلايا بعدة مراحل، يبدأ بمرحلة انقسام الكروموزومات داخل نواة الخلية وتوزيعها، حيث إنه في هذه المرحلة المبكرة Interphase يتم تضاعف كمية الحمض النووي (د. ن. أ.) (DNA Synthesis) وعدد

الكروموزومات بحيث إنه بعد أن يكتمل انقسام الخلية بالتساوي، تظل كل خلية جسدية محتفظة بالكمية الأصلية للحمض النووي وبالعدد الأصلي للكروموزومات وهو 46 كروموزوماً وبذلك يكون العدد النهائي للكروموزومات بعد انقسام الخلية هو 46 كروموزوماً كالخلية الأصلية تماماً حيث إن هذا الانقسام لا يقلل أو يختزل عدد الكروموزومات.

تعرف عملية انقسام الخلية الجسمية باسم (الانقسام الخيطي) أو (المتوزي) mitosis (mitosis) باليونانية

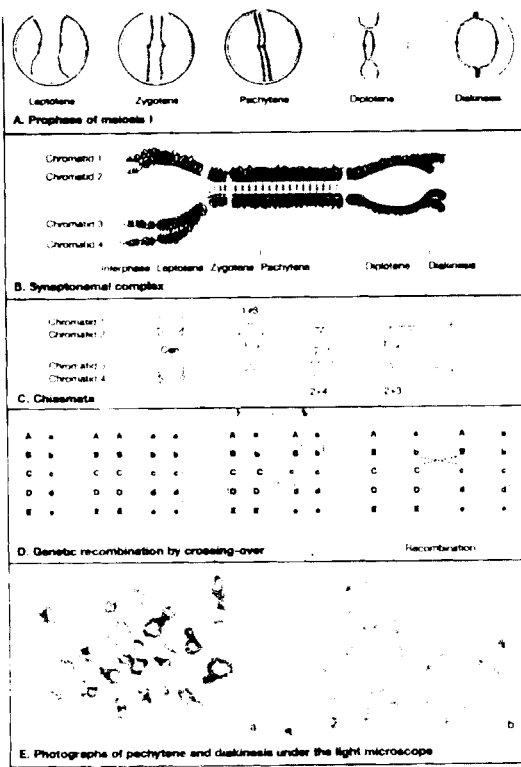


مراحل لانقسام الميتوزي

= خيط و osis = حالة، وعلى هذا فإن كلمة mitosis تعني الحالة التي تتكون فيها الخيوط) فعبارة (الانقسام الخيطي الميتوزي) تشير، إذن إلى الصفة الأساسية المميزة للعملية ألا وهي تضاعف الكروموزومات الخيطية Sister chromatid إلى جانب تكوين خيوط مركزية تسير عليها الكروموزومات أثناء الانقسام، ثم تنفصل هذه الكروموزومات المتضاعفة بعد ذلك عن بعضها، وتكوّن كل مجموعة منها نواة منفصلة تابعة للخلايا الجديدة ويحدث ذلك على النحو التالي:

تظل الكروموزومات الخيطية الرفيعة الطويلة منفصلة بعضها عن بعض تماماً طوال حياة الخلية Chromatin حتى يأتي قرار الانقسام، فتبدأ الكروموزومات في الانقباض والتغلظ Chromosomal Condensation ثم يزداد سمكها تدريجاً مكونة أجساماً قصيرة قضيبيّة الشكل Thin Threads وبعد ذلك يذوب الغشاء النووي للنواة التي تقع بداخلها هذه الكروموزومات During late Prophase بحيث تطلق هذه الكروموزومات في السيتوبلازم Early Metaphase وهنا يتكون من جزء خاص من السيتوبلازم جسماً مغزلياً Mitotic spindle، يحيط بالكروموزومات وتتخذ الكروموزومات المتضاعفة والمتماثلة Homologous chromosome وضعاً عند منتصف المغزل Equatorial plate (وهو أوسع جزء فيه بحيث تتقابل الكروموزومات المتماثلة على خط واحد. وبعد ذلك ينفصل صفّاً Sister chromatid الكروموزومات المتضاعفة During early anaphase، وينتقلان في اتجاهين متضادين إلى طرفي المغزل (نسبة إلى شكله) towards the centriole .

The two chromatids migrate to the different poles وهنا يتكون غشاء نووي Nuclear membrane جديد حول كل مجموعة من الكروموزومات Telophase وهنا يستكمل انقسام الخلية إلى النواتين الجديدتين، ثم يبني جداراً Cell membrane بينهما وبذلك تتكون خليتان كاملتان تماماً، ومتماثلتان تماماً، خصوصاً فيما يتعلق بمكوناتهما الكروموزومية وبعد ذلك تتحول الكروموزومات تدريجاً بعد الانتهاء من الانقسام إلى الحالة غير المرئية من جديد وتصبح رفيعة وطويلة ويحيط بها جدار نواة الخلية إلى أن تصبح الخلية مستعدة لخوض هذه العملية كلها من جديد، وهكذا تتكون من الخلية الواحدة خليتان، ثم أربع، فثمانٍ فسّت عشرة، فاثنتان وثلاثون، فأربع وستون، وهكذا حتى يحتوي جسم الإنسان على عدة بلايين من الخلايا. أما إذا تسائلنا عن الوقت الذي تستغرقه



مراحل الانقسام الميوزي

كل عملية انقسام؟ فنقول إن ذلك يتوقف على نوعية الخلية المتخصصة إلى جانب توافر احتياطات الجسم اللازمة لهذه العملية. ففي الأعضاء التي تتجدد باستمرار، كالجلد، والأمعاء، والأنسجة المكونة للدم، تتم هذه العملية في أقل من ثلاثين دقيقة حيث يكون انقسام الخلية سريعاً حتى يمكن تعويض الخلايا التي تبلى وتحلل بسرعة، أما في خلايا الكلية والكبد فتسير عملية الانقسام ببطء أكبر قد تستغرق أياماً وشهوراً، أما الخلايا العصبية فلا تعوض على الإطلاق، ومن هنا يصعب إصلاح التلف الذي يصيب خلايا المخ.

أما إذا سألنا كيف يمكن تفسير تكوين خلايا متخصصة وأجزاء الجسم العديدة المختلفة إذا كانت جميع الجينات في كل هذه الخلايا متماثلة كما فهمنا من عملية الانقسام؟ للإجابة عن هذا السؤال نقول صحيح أن جميع الجينات موجودة في جميع الخلايا ولكنها لا تعمل كلها بنفس النشاط في جميع هذه الخلايا، إذ إن جينات معينة تنشط ويسمح لها بالعمل في كل خلية متخصصة وتثبط الجينات الأخرى ويوقف عملها إذا لم يناسب نشاطها عمل الخلية المرسوم لها مسبقاً.

2 - الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية (الميوزي): Meiosis

Reduction division, Maturation division يحدث هذا الانقسام فقط

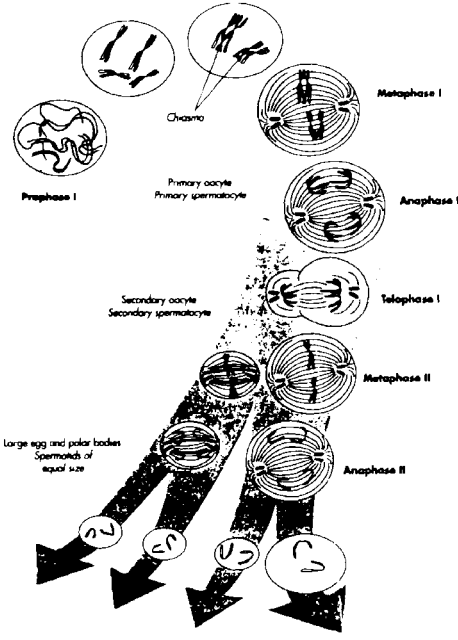
في خلايا الخصية Testes التي تفرز الحيوانات المنوية Sperm في الذكر وخلايا المبيض Ovary التي تصنع البويضة Oocytes في الأنثى.

تتمثل أهمية هذا الانقسام في أن عدد كروموسومات الخلايا الجسدية

يختزل فيه إلى النصف تماماً وتمرّ هذه الخلايا في تكوينها بثلاث مراحل:

في البداية وفي المرحلة الأولى تكون كل خلية جنسية Gametes محتوية على كل الكروموزومات التي توجد في الخلية الجسدية Somatic cell، أي 46 كروموزوماً Diploid set، بما فيها اثنان مسؤولان عن تحديد جنس الجنين.

في المرحلة الثانية يجري الانقسام الاختزالي بأن يتجمع كل زوج مماثل من الكروموزومات Homologous chromosome في خط استواء الخلية equatorial plate منتصف هذه الخلية، ثم ينفصل كل كروموزوم عن مثيله ويتجه من

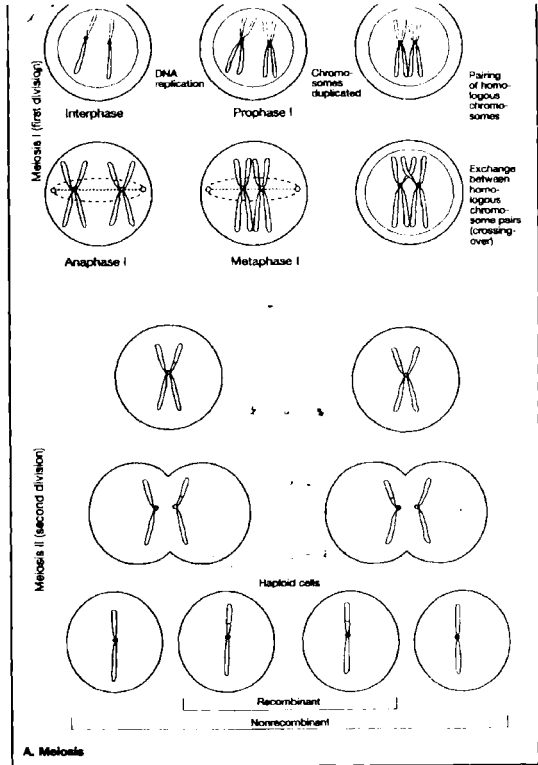


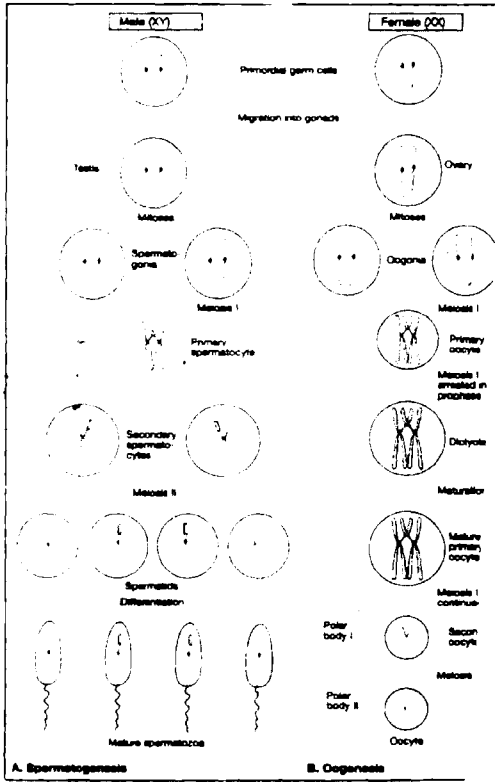
مراحل الانقسام الميوزي

المنتصف إلى أحد أطراف الخلية. فإذا حصل ذلك في الخصية فينتج عنه أربعة حيوانات منوية كل منها تحتوي على 23 كروموزوماً.

أي يوجد فيها كل الكروموزومات من رقم 1 إلى رقم (22)

أما في المبيض فكل خلية جنسية تنجم عنها في النهاية 4 خلايا تحتوي كل منها أيضاً على نصف العدد الأصلي من الكروموزومات، (خلية المبيض أو البويضة) التي تحتوي على 22 كروموزوماً تحدد الصفات الجسدية + كروموزوم «X» دائماً.





تكوين البويضات والحيوانات المنوية

ويسمى هذا الانقسام (بالانقسام الميوزي الأول) Meiosis I وتحدث فيه أحداث مهمة للغاية، حيث تقوم أزواج الكروموزومات المتماثلة الموروثة من الأم ومن الأب بتبادل الجينات والصفات الوراثية Crossing over وبذلك يصبح التكوين الوراثي للخلية الجنسية الناتجة من الانقسام الميوزي الأول مختلفاً عن التكوين الوراثي للخلايا الناتج منها قبل انقسامها Genetic recombination، وسوف نشرح ذلك بالتفصيل لاحقاً. أي لا يقتصر الاختلاف على مجرد احتواء الخلية الجنسية على نصف عدد الكروموزومات بل يمتد إلى الاختلاف في نوعية الجينات المحمولة على هذه الكروموزومات وهذا من أهم أسباب اختلاف التكوين الوراثي لكل كروموزوم من جيل إلى آخر.

يتبع الانقسام الميوزي الأول لانقسام الميوزي الثاني Meiosis II، وهو يشبه الانقسام الميتوزي تماماً حيث، تنشأ من كل خلية خليتان تحتوي كل منهما على عدد من الكروموزومات مماثل للموجود في الخلية التي بدأت منها، ولكنه نصف العدد الأصلي للكروموزومات في الخلية الجسدية، أي إن ناتج الانقسام الميوزي من الكروموزومات في كل خلية جنسية هو 23 كروموزوماً: 22 كروموزوماً جسدياً وكروموزوم جنسي واحد (Haploid set) (1N).

وبهذا فإن كل خلية جنسية في المبيض ينجم عنها في النهاية 4 خلايا تحتوي كل منها على نصف العدد الأصلي للكروموزومات، حيث تشمل على 22 كروموزوماً جسدياً+ كروموزوم «X» وثلاث من بين هذه الخلايا الأربعة، تسمى (خلايا قطبية)، والخلايا القطبية three polar bodies لا يتم تخصيبها وتختفي في النهاية، في حين أن خلية واحدة One Oocyte التي يمكن تخصيبها

بالحيوان المنوي لتكوين البويضة المخصبة أو (الزيجوت) Zygote (أو الخلية الأولى في تكوين الجنين) وتحتوي على 46 كروموزوماً والتي تنقسم بالانقسام الميوزي حتى يصل عدد خلايا الجنين عند ولادته إلى حوالي 200 ألف مليون خلية .

وسوف نشرح الآن بالتفصيل ما يحصل في الانقسام الميوزي الأول

: Meiosis I

في الانقسام الميوزي أو المنصف Meiosis يتم اختزال عدد الكروموزومات في الخلايا الجرثومية (التناسلية) إلى النصف فيطلق عليه اسم (haploid) ويوجد في الخلايا الجرثومية (التناسلية) فقط ، ويتكون من انقسامين نووين في تتابع سريع .

هنا يحدث تضاعف في الكروموزومات Chromosome replication عند بداية الانقسام الميوزي in late anaphase كما حدث عند بداية الانقسام الميوزي في الانقسام المنصف ، تنفرد الكروموزومات (بعد التفافها) إلى خيوط رفيعة ، ولكنها لا تنفصل مباشرة كما في حالة الانقسام الخيطي الميوزي فإن حدثاً هاماً يحدث هنا حيث يتصل كل كروموزوم منها طولياً بالكروموزوم المماثل له المستمد أصلاً من الوالد الآخر pairing of homologous chromosome ، ويكون هذا الاتصال على الطول الكلي للكروموزومين . (أي إن الـ 23 كروموزوماً التي استمدت من الأم تتصل عضوياً بـ 23 التي استمدت من الأب) وبعد ذلك يلتف هذان الكروموزومان طولياً ، كل حول الآخر بإحكام وبهذه الطريقة ، ، تتخذ كل جينة مكانها في مواجهة الجينة المناظرة لها وتعرف هذه العملية باسم (الاقتران) .

وينتج من ذلك أربعة خيوط أو كروماتيدات ملتصقة مع بعضها 4 sister chromatids بواسطة السنتروميير ، ويطلق اسم كروماتيد chromatid على كل خيط من الخيوط الأربعة التي تؤلف الكروموزومات الجديدة (تسمى هذه الخيوط الأربعة معاً بالمجموعة الرباعية) Chiasma formation ويعرف كل زوج من الخيوط ، أو الكروماتيدات ، التي نجمت عن عملية التضاعف باسم (المجموعة الثنائية) ويقوم كل زوج (مجموعة ثنائية) في كل مجموعة رباعية من الخيوط المقترنة بالابتعاد قليلاً عن الزوج الآخر وبعد ذلك ينفصل

الكروموزومان المقتربان الأصليان، وقد وجد أن خيطين من الخيوط الأربعة (خيط من كل مجموعة ثنائية) ينقطعان في أثناء تقاطع كل منهما مع الآخر، في موضع متماثل أو أكثر، ثم يلتحم الطرف المقطوع في كل خيط بطرف الخيط الآخر والواقع أن فهم هذه الحقيقة أمر على قدر كبير من الأهمية، إذ إنها تعني أنه قد تم حدوث تبادل للجينات المتناظرة المستمدة من الأب والأم exchange of material وبهذه العملية، التي تعرف باسم (التعابر) crossing over تصبح الجينات التي كانت موجودة أصلاً في كروموزوم جاء من الأم موجود مع مجموعة الجينات التي كانت أصلاً كروموزوماً جاء من الأب، والعكس بالعكس ونتيجة لهذا التعابر، قد يحمل أحد الكروموزومات الذي جاء أصلاً من الأب الجينات الخاصة بصفات الأب الوراثية، في حين يحمل الجزء الآخر من نفس الكروموزوم الأبوي الجينات الخاصة بالصفات الوراثية للأم وعلى هذا النحو، تنتقل إلى الذرية، من طريق الخلايا الجنسية، بعض الخصائص الوراثية للأجداد من طرف الأم والأب مع genetic recombination.

وبذلك تؤدي عملية التعابر crossing over إلى التنوع genetic diversity الذي نراه في الأفراد، فنحن نلاحظ أن شخصاً له أنف أحد الأجداد، ولكن له جبهة الجد الآخر، في حين أن يديه تشبهان يدي إحدى جدتيه. لذا نعرف أن وجود بعض الجينات والسمات الخاصة بالأسلاف الذكور والإناث في الفرد إنما يرجع جزئياً إلى عملية التعابر هذه.

نعود إلى عملية الانقسام الميتوزي أو المنصف فبعد حدوث التعابر، تصبح الخيوط الأربعة (المجموعة الرباعية) أقصر وأكثر تغلظاً، ثم تتفرق كل مجموعة رباعية إلى زوجين (مجموعتين ثنائيتين)، كل زوج منهما ينفصل بعد ذلك وينتقل إلى منتصف المغزل وهذا هو الانقسام المنصف الأول، أما في الانقسام المنصف الثاني، أو الانقسام الاختزالي، فإن كل زوج من الخيوط الثنائية ينفصل إلى خيطين منفردين، ينتقل كل منهما إلى قطب مقابل ولا يحدث في هذا الانقسام الاختزالي تضاعف للكروموزومات جيلاً بعد جيل.

ينجم عن عملية الانقسام المنصف تكوين أربع نوى، تحمل كل واحدة منها خيطاً واحداً من كل من الخيوط الأربعة التي انشطر إليها الكروموزومان الأصليان في بداية الانقسام.

إلا أن الكروموزومات قد لا تعود، نتيجة التعابر، مشابهة للكروموزومات

المستمدة من الأم والأب، بل هي مختلفة وتحمل جينات من الأم والأب معا على نفس الكروموزوم إلى جانب ذلك، فنظراً إلى أن الخيوط المزدوجة (المجموعات الثنائية) ترتب نفسها بعضها بالنسبة إلى بعض بطريقة عشوائية، وأن التعابر يمكن أن يحدث - تبعاً لذلك - في مئات من المناطق المختلفة على طول الكروموزوم، فإن كل خلية من الخلايا التناسلية تصبح مختلفة عن الخلايا التناسلية الأخرى المستمدة من الخلية الأصلية الواحدة (الخلية الأم)، وهذا يحدث في جميع الخلايا التناسلية الأخرى المستمدة من الخلايا الأمية الأخرى. يؤدي ذلك إلى أن كل بيضة وكل حيوان منوي يحمل مجموعة مستقلة من الجينات، تختلف عن المجموعات التي تحملها كل بيضة من نفس الأم شخصين متشابهين تشابهاً تاماً على الإطلاق.

ولهذا السبب نفسه، أعني الاختلافات الموجودة في الخلايا التناسلية، فإن النموذج الوراثي الذي يتمثل في كلا الوالدين لا يمكن إعادته مطلقاً أو تكراره على نحو مطابق للأصل أبداً.

وهذا يفسر ما يحدث أثناء عملية التكاثر الجنسي، من تحقيق التنوع والمحافظة عليه جيلاً بعد جيل، وإعادة تنظيم وتوزيع الخصائص الوراثية بطريقة من شأنها أن تقلل إلى أبعد حد احتمال تشابه أي كائنين عضويين تشابهاً تاماً على الإطلاق، إلى جانب ضمان فردية الفرد.

ونتيجةً للانشطارين المتتاليين في الخلية في عملية الانقسام المنصف، يختزل عدد الكروموزومات، وفي النهاية يصبح لدى الخلايا الجنسية الناتجة نصف عدد الكروموزومات، أي ثلاثة وعشرين كروموزوماً، وفي الذكر تعرف الخلايا الأربع التي تنجم عن الانقسام المنصف للخلية الذكرية باسم (الاسبيرماتيدات) spermatozoa، وبتكوين رؤوس لها تتحول هذه الاسبيرماتيدات إلى (حيوانات منوية) لذا يتكون الحيوان المنوي sperm من رأس يوجد به النواة، ورقبة، وذيل طويل يحركه وقد درست عملية تولد الحيوانات المنوية في الرجل فوجد أنها تستغرق أربعة وستين يوماً، وذلك ابتداءً من تكوين الخلايا المنوية الأولية حتى الانتهاء من تحول السبيرماتيدات إلى حيوانات منوية ودفعها داخل قنوات الأنابيب المنوية الدقيقة في الخصية.

أما في حالة الأنثى فإن البيضات أو البويضات الأولية - البيضات الأصلية - Primary oocyte التي تنتجها الأنثى تتكون بنفس الطريقة السابقة إلا أن ثلاثاً من

الخلايا الأربع التي تنجم عن الانقسام المنصف في الإناث، تكون صغيرة جداً ولا تلبث أن تتحلل وتعرف باسم (الخلايا القطبية) Polar bodies .

وتستخدم هذه الخلايا القطبية في تكوين سيتوبلازم البويضة الناضجة ويطلق اسم (المشيح) - (خلية التزاوج على البيضة أو الحيوان المنوي الناضج)، كما يطلق اسم (الزيجوت) أو اللاقحة (الخلية المقترنة أو المتزوجة) على البيضة المخضبة وعند الإخصاب يستعاد العدد المزدوج أو المضاعف للكروموسومات، وتتكرر عملية الانقسام الخيطي (الмитوزي) لتكوين الخلايا الجسمية أو البدنية من ناحية والانقسام المنصف (الميوزي) لتكوين الخلايا الجرثومية أو التناسلية من ناحية أخرى .

ومن بين ملايين الخلايا الجسمية والجرثومية (الجنسية)، لا يشترك مباشرة في نقل الحياة إلى الجيل التالي إلا عدد قليل من الخلايا الجرثومية، إلا أن ملايين الخلايا الجسمية الأخرى تقوم بدور هام في هذه العملية - إذ إنها تهيئ البيئة اللازمة للخلايا الجرثومية (الجنسية) .

الاختلاف بين عملية الانقسام الميوزي في الذكر والأنثى :

عند الوصول إلى سن البلوغ تبدأ حدوث عملية الانقسام الاختزالي لتكوين الجاميطة الناضجة المستعدة للإخصاب Gametes . وتحدث هذه العملية في خلايا الخصية لدى الذكر وفي المبيض لدى الأنثى، وتكون عملية مستمرة لدى الذكر حيث تستغرق حوالى شهرين (64 يوماً) وتنتج ملايين الحيوانات المنوية يومياً . لذا تحتوي القذفة الواحدة للذكر على حوالى 200 مليون حيوان منوي . أما لدى الأنثى فيبدأ حدوث الانقسام الميوزي الأول لخلية المبيض في مرحلة مبكرة جداً وفي أثناء تكوين الجنين الأنثى female embryo في الشهر الثالث من النمو الجنيني، ولكن هذا الانقسام يظل متوقفاً ولا يستكمل إلا في فترة البلوغ (في سن 12 سنة تقريباً) حيث يستكمل أول انقسام ميوزي يوم خروج البويضة الأولى من المبيض . وتتكرر عملية الانقسام هذه كل أربعة أسابيع خلال فترة التبويض Ovation . لذا فإن الأنثى تولد وبها مخزون من عدد معين من البويضات تستهلك واحدة منها كل شهر خلال الدورة الشهرية أثناء فترة حياتها الإنجابية، أي منذ سن البلوغ (حوالى 12 سنة) حتى سن انتهاء التبويض (حوالى 50 سنة) .

ويكون عمر البويضة عند الإخصاب عاملاً مهماً لسلامة الأجنة حيث يعتقد

أن طول فترة (تخزين) البويضة عند حدوث الإنجاب في سن متأخرة (أكثر من 35 سنة) هي أحد أسباب سوء توزيع الكروموزومات عند انقسامها. فإذا حدث الإخصاب Fertilization عندما تكون الأم في عمر 40 سنة فإن عمر البويضة يكون أيضاً 40 سنة، مما يزيد من فرص حدوث الاختلال العددي للكروموزومات، كما يحدث في مرض (داون) Trisomy 21, Downs syndrome وكذلك في حالة تثلث الكروموزومات مثل كروموزوم 13 و18 trisomy 13، trisomy 18.

أما لدى الذكر فحدوث الخلل الوراثي له سبب آخر حيث إن كثرة الانقسامات في الكروموزومات وما عليها من شريط الحمض النووي (DNA) على مدى عمر الرجل يزيد من احتمال حدوث طفرات وراثية Mutation. حيث يمكن أن يحدث خطأ (مطبعي) في أحد النيوكليوتيدات Nucleotide فيستبدل بنيوكليوتيد آخر. وهنا يتغير العامل الوراثي الطبيعي ويحل محله عامل وراثي آخر، أي تحدث به طفرة تسبب ظهور مرض وراثي محدد، فإذا كانت الطفرة سائدة Dominant mutation فقد يظهر المرض في الجيل التالي، أما إذا كانت الطفرة متنحية Recessive mutation فيظهر المرض بعد عدة أجيال. لذا ينصح بأن تكمل العائلة إنجاب الأطفال والوالدين في سن مناسبة لتفادي احتمال إنجاب أطفال مرضى بأمراض كروموزومية أو جينية ناجمة عن تقدم الوالدين في العمر.

تحديد جنس المولود

عند بداية اتحاد مني الذكر ببويضة الأنثى أي عند الإخصاب fertilization تجتمع الكروموزومات الثلاثة والعشرين Haploid التي تسهم بها البويضة ومثيلتها من الحيوان المنوي لتحويل الكروموزومات في الزيجوت (اللاقحة) Zygote إلى العدد المزدوج Diploid set ألا وهو ستة وأربعون كروموزوماً. ومن بين الكروموزومات الثلاثة والعشرين التي يسهم بها الحيوان المنوي وكذلك الحال في البويضة يوجد كروموزوم يختلف في خواصه وبنائه عن الكروموزومات الاثنتين والعشرين الأخرى ويطلق عليها اسم الكروموزومات الجنسية Sex chromosome، أو (الكروموزومات التناسلية)، هذه الكروموزومات تختلف عن الكروموزومات الأخرى المعروفة باسم (الكروموزومات الجسمية) Autosomes. هناك نوعان من الكروموزومات

الجنسية: كروموزوم كبير الحجم ويعرف باسم (كروموزوم X)، وكروموزوم يراوح حجمه بين ثلث وخمس حجم كروموزوم X، ويعرف باسم (كروموزوم Y) نصف الخلايا المنوية تحمل كروموزوم Y واحد، في حين يحمل النصف الآخر كروموزوم X واحد. أما البويضات فتحمل كلها كروموزوم واحد X، ولا تحمل مطلقاً كروموزوم Y. لذا، فإن أي بويضة مخصبة، أو زيجوت (لاقحة)، تنجم عن اتحاد حيوان منوي وبويضة، لا بد من أن تتلقى كروموزوم X أو Y من المنوي، وتتلقى دائماً كروموزوم X من البويضة.

فإذا تلقت خلية الزيجوت كروموزوم Y من الحيوان المنوي وكروموزوم X من البويضة، فإن الطفل الناتج يكون ذكراً Male، أي إن الزيجوت المحتوي على طراز XY تثمر ذكوراً دائماً، أما إذا تلقت الزيجوت كروموزوم X من الحيوان المنوي، فإن الطفل الناتج يكون أنثى Female، لأن اتحاد الكروموزومات الجنسية من الطراز XX تثمر إناثاً دائماً، لذا فإن الرجل هو الذي يحدد إنجاب الذكور أو الإناث بحسب ما يحتويه الحيوان المنوي من كروموزوم جنسي.

لذا، فإن جنس الطفل يتحدد بحسب ما يقدره الله سبحانه وتعالى لتلك العائلة. وبدراسة الاحتمالات نجد أنه لدى البويضة فرصة بنسبة 50% للتخصيب بواسطة حيوان منوي يحمل كروموزوم X أو كروموزوم Y، ومن ثم فإن احتمال إنجاب إناث (XX) هي 50% أيضاً، ولكننا نعرف في الواقع أن عدد الذكور الذين يحمل فيهم ويولدون أكبر من عدد الإناث. أي إنه لوحظ أن الحمل بالأجنة الذكور يفوق الحمل بالأجنة الإناث. وهناك العديد من المؤثرات والعوامل الخارجية التي تؤثر على ذلك ولا داعي لذكرها هنا.

ما معنى التشوهات الصبغية Chromosomal abnormalities :

كل نوع species من أنواع النباتات وكذلك الحيوانات يتميز بمجموعة كروموزومية chromosome complement or set خاصة به، فيها عدد ثابت ومعين من الكروموزومات، بحيث إن الخلايا الجنسية الأحادية monoploid cells، مثل الجاميطات المذكرة أو المؤنثة تحتوي على مجموعة كروموزومية واحدة Haploid set (1N)، في حين نجد أن الخلايا الجسدية أو الخلايا الثنائية diploid cells، مثل خلايا الأنسجة المختلفة

تحتوي على هذه المجموعة الكروموزومية مكررة مرتين أي إنها تحمل مجموعتين من الكروموزومات (2N).

ولكن نادراً ما يحدث أن نجد أفراداً يحملون أعداداً من الكروموزومات مغايرة للعدد الكروموزومي الخاص بنفس النوع أي أن يشذ بعض الأفراد عن القاعدة وفي هذه الحالة تنتج بعض الحالات المرضية، أي إن حصول تغيرات في الصبغيات تسبب تشوهات معينة في صفات الفرد الخارجية وقد تسبب في حدوث الكثير من الأمراض والعياهات وحالات إسقاط الجنين المبكر Abortion والموت المبكر. وقد أشارت الدراسات إلى أن الخلل في الصبغيات يسبب حوالي 50 أو 60% من حالات الإجهاض التلقائي Spontaneous abortion الذي يحدث في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل وبعض هذه التغيرات الصبغية قد يسبب التشوهات الخلقية التي تحدث في حوالي 0,6% من جميع المواليد أي حوالي ستة أطفال من كل 1000 حالة ولادة حية.

تختلف نسبة حدوث هذه التشوهات من مجتمع إلى آخر بحسب ظروف معينة في البيئة وفي الأفراد أنفسهم، كما تختلف تأثيراتها، ففي حين أن بعض التشوهات الصبغية الشديدة تؤدي إلى إجهاض الجنين تلقائياً في مرحلة مبكرة من الحمل (في الأسابيع الأولى من الحمل) Early abortion، فإن بعض التغيرات البسيطة لا يكون لها أي تأثير شكلي أو مرضي على الشخص.

وتنقسم هذه التغيرات الصبغية إلى تغيرات عددية Numerical aberration وتغيرات تركيبية Structural aberration وتنشأ حالات التغيرات أو الطفرات الكروموزومية سواء كانت عددية أو تركيبية structural، نتيجة حدوث أخطاء في عملية انقسام النواة، أو نتيجة حوادث accidents تصيب الكروموزومات كالتعرض للإشعاع أو أدوية كيميائية خطيرة مثلاً في فترة حرجة من فترات التكوين.

1 - ما هي أنواع الطفرات الكروموزومية Chromosomal Mutations

كما نعلم أن الخلايا الجسمية في الإنسان تحتوي على عدد زوجي من الصبغيات $2N$ ($2N$) حيث يوجد زوج من كل نوع من أنواع الصبغيات في كل خلية، أي إنها ثنائية العدد الصبغي. أما الخلايا التناسلية (الحيوان المنوي والبويضة) التي تكونت بعد الانقسام الاختزالي فإنها تحتوي على صبغي واحد

من كل زوج، أي إنها أحادية العدد الصبغي $2N$. ونذكر هنا أن كل مجموعة صبغية تحتوي على 23 كروموزوماً.

في بعض الظروف يحدث تغيير في عدد الصبغيات قد يؤدي إلى تضاعف منتظم Euploidy أي إضافة مجموعة كاملة من الصبغيات $3N, 4N$.

كما قد يحدث تغيير غير منتظم Aneuploid بزيادة صبغي واحد ($2N + 1$) أو نقصان عدد الصبغيات ($2N - 1$) وعادة ما يحدث هذا الخلل أثناء الانقسام الاختزالي Meiosis في خلايا الخصية حيث تتكون أربعة حيوانات منوية من كل خلية منوية أولية. كما قد يحدث هذا الخلل أثناء الانقسام الاختزالي في المبيض حيث تتكون بويضة واحدة وثلاثة أجسام قطبية Polar body من الخلية البويضة الأولية. إذ تزيد أو تقل الكروموزومات التي توزع على كل خلية جنسية ومن ثم يحصل الاختلاف في عدد الكروموزومات عن العدد المفروض في كل خلية جنسية.

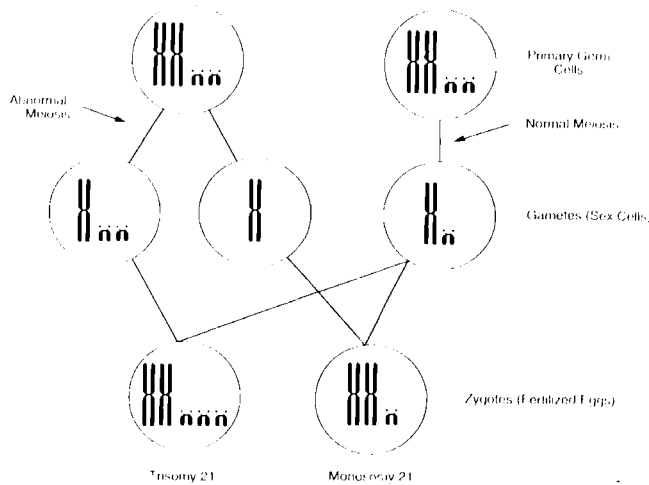
أنواع هذه الاختلافات:

أولاً: اختلافات كروموزومية عددية Numerical chromosomal changes وتشمل هذه المجموعة كل حالات التعدد الكروموزومي بصفة عامة

heteroploidy، كما يمكن تقسيم هذه المجموعة إلى القسمين التاليين:

أ - التعدد الكامل للمجموعة الكروموزومية Euploidy حيث إن الاختلافات

NONDISJUNCTION



عدم انفصال الكروموسومات أثناء الانقسام

الكروموزومية تكون عبارة عن زيادة مجموعة كروموزومية كاملة أو أكثر من مجموعة كروموزومية .

ب - تعدد المجموعة الكروموزومية غير الكاملة Aneuploidy حيث نجد أن الاختلافات الكروموزومية تشمل نقص أو زيادة كروموزومات مفردة single chromosome .

ولتفصيل هذا الموضوع نقول:

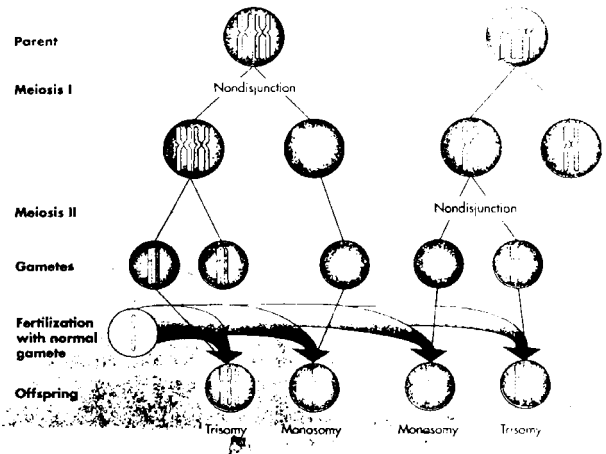
المجموعة الأولى:

1 - التضاعف المنتظم Euploidy يمثل التضاعف المنتظم تغييرات في المجموعة الصبغية بأكملها Polyploidy وتشمل تكرار الهيئة الصبغية الكاملة للفرد

بحيث يصبح عدد الصبغيات في كل خلية عدداً مضاعفاً للعدد N (23). أي (69) 3N أو (92) 4N . . . الخ .

ويحدث التضاعف

الثلاثي Triploidy 3N نتيجة خلل أثناء الانقسام الاختزالي لتكوين الحيوان المنوي أو البويضة بحيث ينتج هذا الخلل حيواناً منوياً أو بويضة



انقسام مع عدم فك الارتباط في ثاني مرحلة
24 صبغ 22 صبغ 24 صبغ 22 صبغ

بعدد زوجي 2N من الصبغيات، 46 بدلاً من 23 صبغياً كما يمكن أن نحصل على تضاعف ثلاثي في الجنين عند تلقيح بويضة واحدة بحيوانين منويين فيصبح عدد الصبغيات بالجنين 69 صبغياً (أيضاً Dispermy) .

أما التضاعف الرباعي Tetraploidy 4N فإنه يحدث عادة نتيجة لعدم انقسام الخلية الأولى (اللاقحة) Zygote إلى خليتين أثناء مرحلة الانشقاق وعليه يصبح الجنين حاملاً لعدد 92 صبغياً إلا أنه يتم إجهاض جميع الأجنة الحاملة لعدد مضاعف من الصبغيات تلقائياً في مرحلة مبكرة من الحمل ويشكل التضاعف الثلاثي 17٪ من حالات الإجهاض المبكر المتعلقة بالتشوهات الصبغية .

المجموعة الثانية :

- الاختلاف في عدد الصبغيات Aneuploidy أي إضافة أو نقص الصبغيات .

- حيث يحصل أثناء انقسام الخلية الاختزالي Meiosis أن لا ينفصل زوج الكروموزومات عن بعضهما Non disjunction بل يتجها معاً نحو خلية جنسية واحدة فتحصل هذه الخلية على نسختين من هذا الكروموزوم، أما الخلية الجنسية الثانية فلا تحصل على أي نسخة من هذا الكروموزوم . وتتوقف النتيجة الجسدية لهذا الاختلال على حجم الكروموزوم . فإذا حدث إضافة أحد الصبغيات الكبير الحجم فإن ذلك يؤدي إلى الإجهاض التلقائي في مرحلة مبكرة حيث يكون الجنين غير قابل للحياة بسبب الزيادة الكبيرة للمادة الوراثية في الجسم التي لا يستطيع الجسم تحملها .

- أما إذا كانت الصبغيات الإضافية من الصبغيات صغيرة الحجم، أي إن المادة الوراثية بها قليلة فيمكن للمواليد أن تعيش، ولكن تظهر على الأفراد الحاملة لهذه الزيادة الصبغية العديد من التشوهات الجسمية والعقلية .

- وإذا حصل هذا الخلل أثناء الانقسام الاختزالي فإن النتيجة تكون حيواناً منوياً يحمل 24 صبغياً والحيوان المنوي الآخر يحتوي على 22، فإذا لقح الحيوان المنوي المحتوي على 24 كروموزوماً بويضة تحتوي على 23 صبغياً، يكون الناتج جنيناً يحتوي على 47 صبغياً . أما إذا كان الحيوان المنوي الذي يلقح البويضة الطبيعية يحمل 22 صبغياً فيكون الناتج جنيناً يحتوي على 45 صبغياً والعملية نفسها قد تحدث عند تلقيح بويضة تحمل زيادة أو نقصان في الصبغيات مع حيوان منوي طبيعي . أما إذا حدث هذا الخلل أثناء الانقسام غير المباشر، فإنه يسمى بعدم فك الارتباط بعد تكوين اللاقحة Postzygotic nondisjunction، فتصبح خلايا الجنين Zygote (خليطاً) أي تكون محتوية على نوعين من الخلايا، مختلفين في العدد الصبغي، وتعرف هذه الحالة بالفسيفائية Mosaic ويحدث هذا الخلط في صبغيات الفرد في بعض أنواع متلازمة تورنر المتعلقة بنقص أحد صبغي X، وفي حالة طفل الداون سندروم من النوع الخليط، وقد لوحظ أن الأعراض المصاحبة لحالات الخلط تكون خفيفة وأقل شدة من أعراض الإصابة بالحالة نفسها دون وجود الخلط .

أ - نقص العدد الصبغي (أحادي الصبغ Monosomy):

ينتج هذا النوع من عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية بحيث يصبح العدد الإجمالي للصبغيات الجنين 45 صبغياً بدلاً من 46. وقد يكون هذا النقص في الصبغيات الجنسية أو الصبغيات الجسدية، ولكن معظم هذه الأجنة تجهض تلقائياً نظراً لغياب جزء من المادة الوراثية ولأن جميع الجينات المتنحية سوف تظهر لغياب السيادة نتيجة لنقص في الصبغي الشقيق فيكون الجنين غير قابل للحياة.

وتختلف التشوهات الوراثية في درجة شدتها وفي تأثيرها على الفرد بحسب حجم الكروموزوم المصاب وأهميته ووظيفته. ولكن لا يوجد علاج لتلك التشوهات حتى الآن حيث إن كل خلية من خلايا الطفل تكون متأثرة. وفي الغالب يصاب الطفل بالتخلف العقلي وتعتبر هذه التشوهات ذات صبغة خطيرة على الطفل إذا ما تمت ولادته، وعلى الأسرة والمجتمع، لذا يقدم الأطباء في الغرب إلى الأم جميع المعلومات وقد ينصحونها بالإجهاض في بعض الحالات.

أمثلة من حالات التغيرات الكروموزومية العددية

هذه بعض الأنواع الشائعة للتغيرات الكروموزومية العددية Aneuploidy في الكروموزومات الجسدية، والكروموزومات الجنسية في الإنسان.

ب - زيادة العدد الصبغي (ثلاثي الصبغي Trisomy):

يعتبر هذا النوع من التشوه من أهم أنواع الشوهات الصبغية، إذ إن الطفل يكون قابلاً للحياة ولكن قد يكون مصاباً بتشوه خلقي وعقلي. ومن أهم حالات الإصابة ثلاثي الصبغي 21 وثلاثي الصبغي 18 وثلاثي الصبغي 13.

ينتج هذا النوع من حالة عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية الذي سبق شرحه وينتج من ذلك جنين يحمل 47 صبغياً بدلاً من 46. ومن أنواع هذه الاختلالات:

أولاً: متلازمة داون Down syndrome:

من أشهر الأمثلة التي توضح علاقة الزيادة في عدد أحد الصبغيات بظهور

الأعراض المرضية الحالة المعروفة باسم داون سندروم. ويعد هذا المرض أول الأمراض التي اكتشفت نتيجة للتغيير الحاصل في عدد الصبغيات لدى الإنسان.



أصناف الصور الداون سندورم

وتظهر متلازمة داون نتيجة تكرار الصبغي الجسدي رقم 21 فيصبح عدد الصبغيات في الخلية 47، لذا يعرف بثلاثية الصبغي 21، حيث إن جميع الصبغيات الأخرى عدا هذا الصبغي تكون في حالة زوجية. وتحدث متلازمة داون بنسبة حالة من كل 700 مولود حي في جميع أنحاء العالم، ويتميز المرضى بالليونة وبأنهم قصار القامة وبثنية في العين وبروز اللسان من الفم، وتكون اليد صغيرة مع ظهور خط سيامي في راحة الكف، وتكون قدراتهم العقلية منخفضة ولكن يمكن تدريبهم على بعض المهارات.

كما يمكن أن تنتج هذه المتلازمة من انتقال الذراع الطويلة للصبغي 21 إلى

صبغي آخر من المجموعة نفسها مثل 21 أو 22 أو الصبغيات 13 أو 14 أو 15 ولذا يتسبب في زيادة مادة الصبغي في الجسم فيكون له تأثير التثلث نفسه. وسوف يتم شرح المرض بالتفصيل لاحقاً.

ثلاثية كروموزوم 18 ، Trisomy - 18 متلازمة إدوارد Edwards Syndrome :

سُميت هذه المتلازمة بهذا الاسم نسبة إلى مكتشفها، وتبلغ نسبة الإصابة بهذه المتلازمة 1/3000 بين المواليد الأحياء، إلا أنها قد تكون أعلى من ذلك بكثير في الأجنة، ولكن حوالي 95٪ من الأجنة المصابة بها تجهض تلقائياً ويرجع السبب في هذه المتلازمة إلى عدم الانفصال الميوزي (1 أو 2) للكروموزوم رقم 18 في الخلايا التناسلية لأحد الآباء، بحيث ينتج الكروموزوم الزائد، وقد يحدث ذلك في حالات نادرة، نتيجة لانتقال كروموزومي في الآباء.

تتلخص أعراض الإصابة في انخفاض الوزن عند الولادة، وظهور تشوهات متعددة على المولود المصاب، تشمل الشكل المميز للجمجمة، الذقن الصغير، مؤخرة الرأس البارزة، والأذن المنخفضة المستوى والمشوهة، كما يكون الفك الأسفل صغيراً small receding lower jaw وتكون الشفة العليا مشقوقة harelip وكذلك سقف الحلق cleft palate. كما أن اليد تكون مضمومة مع تشابك إصبعي السبابة والإصبع الخامس، تكون الأقدام معوجة وعظمية القص قصيرة، تتميز أعضاء الجسم المختلفة، ولاسيما القلب والكليتين بنقص في التكوين وتشوهات خلقية، ويموت حوالي 30٪ من المواليد خلال شهر الولادة، ولا يعيش أكثر من 10٪ إلى ما بعد السنة الأولى من العمر، ويكون النمو الجسماني والعقلي بطيئاً جداً في معظم الأطفال المصابين.

وهذه الحالة نادرة في الأطفال، كما أن خطورة الأعراض تؤدي إلى الوفاة مبكراً، فكما قلنا إن معظم حالات الوفاة تحدث خلال الثلاثة أشهر الأولى من الولادة، ولكن بعض المصابين قد يعيش للعمر 5 سنوات ويكون مصاباً بالتخلف العقلي وبطء النمو الجسدي والعقلي.

تظهر هذه الحالة بين الإناث بمعدل أكبر بكثير منها بين الذكور لسبب غير معروف، كما يبدو أن هناك علاقة طردية بين معدل ظهور هذه الحالة وبين عمر الأم وتوجد في بعض الأحيان حالات موزايكية خليط لهذه المتلازمة، حيث تكون الأعراض أقل حدة عما في الأفراد المصابين بالتناذر الكامل، كما أن هناك

زيادة في احتمال التكرار في هذه العائلات حيث تكون إمكانية ظهور هذه المتلازمة في نسل الآباء الذين أنجبوا طفلاً بهذه المتلازمة حوالي 1,2% عند التشخيص المبكر في السائل الأمنيوسي أثناء الحمل .

متلازمة باتو (Trisomy-13 (patau Syndrome) :

هذه المتلازمة من التشوهات النادرة وتصل نسبة حدوث الإصابة بين المواليد الأحياء 1 : 5000، وترتفع نسبة الإصابة كلما تقدمت الأم في العمر عند الحمل، ويرجع السبب في هذا التناذر أيضاً إلى عدم الانفصال الميوزي سواء الأول أو الثاني لزوج كروموزوم 13 في أحد الأبوين، وبذا يحصل الطفل على كروموزوم 13 زائد، وغالباً ما تحصل هذه الحالة كطفرة ولكن في حوالي 20% من الحالات ترجع الإصابة إلى أن أحد الآباء يحمل انتقالاً كروموزومياً، كما أن حوالي 5% من الحالات تكون في صورة موزايكية مخففة الأعراض، أما نسبة التكرار في هذه العائلات فقد يصل احتمال ظهور الإصابة في نسل الآباء المنجبة لطفل بهذا التناذر، إلى أقل من 1%، إلا إذا كان هناك انتقال كروموزومي متوازن في أحد الآباء حيث تزيد هذه النسبة زيادة كبيرة .

أما أعراض متلازمة باتو فتشمل ما يلي :



طفل به تثلث كروموزوم 18

تشوهات خلقية متعددة عند الولادة، منها:
كبر حجم الدماغ الأمامي holoprosencephaly
غير الطبيعي، ونقص في تكوين فروة الرأس،
وجود ثنيات جلدية متعددة في منطقة الرقبة من
الخلف ثم هناك الانشقاق في الشفة وسقف الحلق
Cleft lip and palate بدرجة كبيرة مما يؤدي إلى
تشوه شديد في الوجه Dymorphic features
وتكون العيون صغيرة Microphthalmia، إلى
جانب تشوهات في الأذن .

كما يلاحظ أن يد الطفل تكون مضمومة بشدة
وزيادة عدد الأصابع على خمسة Polydactyly
وتوجد تشوهات شديدة في الأقدام والأقدام وتكون
كعوب القدم بارزة . إلى جانب تشوهات في

الأعضاء الداخلية كالقلب والكلية والأمعاء مع عدم نزول أو خفاء الخصيتين Undescended testes في الذكور، ويصحب هذا التناذر أمراض القلب الناشئة عن عيوب خلقية وفي الغالب يموت الطفل بعد ساعات أو أيام قليلة من الولادة، فقد وجد أن حوالي 50٪ من الأطفال يموتون قبل شهر من الولادة، كما أن حوالي 15٪ من المواليد يبقى بعد السنة الأولى من العمر، ومن الملاحظ هنا أيضاً وجود زيادة طفيفة في عدد الإناث المصابات بهذه الحالة عن الذكور، لذا فإن الفحص الوراثي الكروموزومي يعد ضرورة لكل حالات ثلاثية الصبغيات 21 و18 و13، وحيث إن هذه الحالات مرتبطة طردياً بعمر الأم لذا ينصح الأطباء بإجراء الفحوص أثناء الحمل Prenatal Diagnosis إذا كانت سن الحامل أكثر من 35 سنة. وفي حالة ظهور هذا الخلل في أحد الأبناء سابقاً وعليه فإنه في البلاد الغربية تعطى الأم حق الخيار في إسقاط جنينها.

ثلاثيات الصبغيات الجنسية:

بما أن الزيادة في عدد الصبغيات قد تحدث في الصبغيات الجسدية فإنها قد تحدث أيضاً في الصبغيات الجنسية Y و X وينتج ذلك في كل الحالات عن عدم فك الارتباط أثناء الانقسام الاختزالي Meiotic non-disjunction . ولكن في معظم هذه التشوهات الوراثية الناتجة من ثلث الصبغيات الجنسية لا ينجم عنها تشوهات خلقية شديدة في الجنين ولا عند الولادة، وبعضها قد لا يكتشف من الأعراض الظاهرية إلا عند إجراء فحوص الوراثة أثناء الفحص عن سبب عدم الإنجاب Infertility .

1 - متلازمة كلاينفلتر ثلاث كروموزوم 47, XXY Kline filter Syndrome

من أمثلة هذه التشوهات متلازمة كلاينفلتر Klinefelter syndrome بزيادة صبغي واحد في الذكور، معظم هذه الأمراض لا تشخص في فترة الطفولة ولكن يمكن تشخيص أعراض الإصابة في الفرد البالغ جنسياً أثناء إجراء فحوص العقم Infertility، لأن هذه المتلازمة تعد من أكثر أسباب ضمور الغدد التناسلية والعقم في الذكور وتكون الخصيتان صغيرتين جداً من حيث الحجم، كما تفشل في إفراز المعدل الطبيعي من هرمون الذكورة (Testosterone)، لذا، يؤدي ذلك إلى ضعف ظهور الصفات الجنسية الثانوية، وتضخم الثدي gynecomastia

وتكون الأطراف طويلة منذ مراحل الطفولة المبكرة، ونسبة المناطق العلوية للمناطق السفلية للجسم منخفضة بشكل غير طبيعي وزيادة التعرض للسمنة ومسامية وتخلخل العظام، كما يكون الفرد معرض للإصابة بمرض البول السكري، ويمكن بإعطائه هرمون الذكورة Testosterone أن يحدث تحسن في ظهور الصفات الجنسية الثانوية Secondary Sexual charecters، ولكن دون حدوث أي تحسن في العقم، إذ لا يوجد له علاج إلا في الحالات الموزايقية Mosaicism التي قد يحدث فيها تكوين جزئي للحيوانات المنوية.

كما أن معدل الذكاء IQ قد يكون أقل من المعدل الطبيعي قليلاً، وفي حوالي 60% من الحالات يكون مصدر الكروموزوم X الزائد هو الأم حيث يمكن أن ينتج الكروموزوم الزائد نتيجة عدم الانفصال في الانقسام الميوزي الأول أو الثاني في الأم، ولكن قد يكون مصدره الأب في حوالي 40% منها. في هذه الحالة لا يحدث ذلك إلا في الانقسام الميوزي الأول، حيث ينتج حيوان منوي (XY) ويعتقد أن نسبة تكرار الإصابة في النسل من آباء انجبوا فرداً بهذه المتلازمة تكون مثل النسبة العامة للمجتمع بدون زيادة.

متلازمة 47, XYY (متلازمة جاكوب) Jacob syndrome

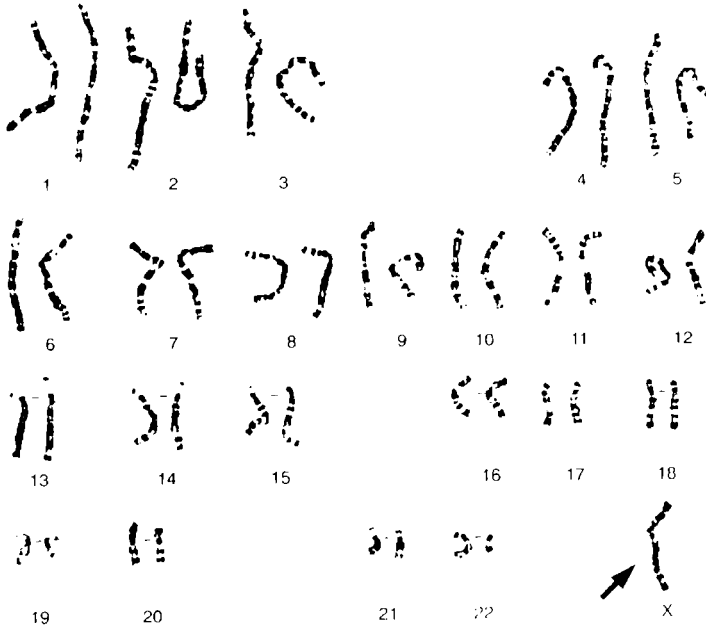
يبلغ معدل حدوث الإصابة بهذا التناذر حوالي 1: 1000 بين المواليد الذكور، وتنشأ هذه المتلازمة عند إنتاج حيوان منوي يحتوي على YY في الانقسام الميوزي الثاني للأب، أو نتيجة عدم انفصال كروموزومي Y بعد الإخصاب.

لا توجد أعراض محددة لهذه المتلازمة، إذ يكون الشخص طبيعياً في شكله تماماً ولكن قد يتميز الأفراد المصابون بالطول الزائد، وتكون نسب أجزاء الجسم طبيعية، إلا أن معدل الذكاء قد يكون منخفضاً بمعدل 10 - 15 درجة أقل من الطبيعي، كما يمكن أن يتميز الفرد المصاب بسلوك عدواني Aggressive behavior، وتعد هذه أول مرة يتم فيها الربط بين السلوك الاجتماعي والتركيب الوراثي وبالتحديد الكروموزومات في الإنسان، ولا يبدو أن هناك علاقة بين عمر الآباء عند الحمل ومعدل الإصابة، كما لوحظ ارتفاع نسبة ظهور هذه المتلازمة بين الذكور في السجون الخاصة بالأفراد ذوي التخلف العقلي (1000:20)، وبين الرجال المتخلفين عقلياً 3:100.

حالات النقص في عدد الكروموزومات :

متلازمة تيرنر XO Turners Syndrome

أكثر الحالات انتشاراً هو ما يعرف بمتلازمة تورنر Turners syndrome وهو النوع الوحيد الذي يمكن أن يعيش من حالات النقص في عدد الكروموزومات حيث تحتوي كل خلية من جسم المولود على 45 صبغياً بدلاً من 46 صبغياً نظراً لغياب صبغي X واحد وتظهر هذه المتلازمة بمعدل 1/2500 إلى 1/5000 من الإناث المولودات، إلا أن الإجهاض التلقائي يحدث في أكثر من 90٪ من الحالات. كما أن الإناث المصابات يكنّ عقيمات حيث تغيب فيهن المبايض، وتكون البنت المصابة قصيرة القامة مع رقبة منثنية وصدر ضيق كالدرع، وذات صفات جنسية ثانوية غير مكتملة، وفي الغالب لا يصاحب هذه المتلازمة تخلف عقلي وهناك حالات يكون التغيير الصبغي فيها خليطاً أو موزائيكياً كما ذكرنا سابقاً.



تيرنر سيندروم X 45

أما سبب عرض هذه الحالات على الطبيب فهو لإجراء فحوص أسباب قصر القامة، أو عدم حدوث الطمث أو انقطاعه المبكر، ويبدو قصر القامة

واضحاً منذ مراحل الطفولة مع تناسب أجزاء الجسم، وفي سن المراهقة ولا تحدث الزيادة العادية في الطول، لذا فإن الطول عند البلوغ يكون مرادفاً بين 125 - 150 سم حيث يميل الصدر إلى الاتساع، وتبتعد حلمتا الثديين عن بعضهما كثيراً، وينخفض خط الشعر، وتكون الرقبة محتوية على ثنيات جلدية يصاحب هذه المتلازمة تشوهات خلقية في القلب، وارتفاع ضغط الدم، ونزيف معدي معوي، في الغالب يكون مستوى الذكاء متوسط العمر في الحدود الطبيعية.

وفي الأجنة المصابة بهذا المرض قد تنمو المبايض نمواً طبيعياً حتى الأسبوع الخامس عشر ثم تبدأ المبايض في الاضمحلال والاختفاء Ovarian atrophy، وبذلك تكون المبايض ضامرة عند الولادة، ما يؤدي إلى عدم ظهور الصفات الجنسية الأنثوية في المرأة، في بعض الأحيان، وقد ينسب اضمحلالاً جزئياً فقط في المبايض، ويمكن أن يحدث الطمث لعدة أشهر ثم يتوقف.

يمكن من خلال العلاج بهرمونات الأنوثة أن تظهر الصفات الثانوية، ولكنها لا تنجح في علاج قصر القامة أو العقم، ويمكن أن يكون كروموزوم X الأحادي monosome نتيجة لعدم الانفصال الميوزي في أي من الأبوين، وفي حوالي 75% من الحالات يكون كروموزوم X الأحادي مصدره الأم، وعلى ذلك يحدث الخلل أثناء إنتاج الحيوانات المنوية للأب، أو بعد الإخصاب.

وقد وجد أن حوالي 57% من المصابات يكون تركيبهن (45,X)، و16% بتركيب يحتوي على كروموزوم متشابه الأذرع للذراع الطويلة لكروموزوم X، و16% بصورة موزايكية، وفي حوالي 15% تحتوي الإناث على اقتضاب أو نقص في الذراع القصيرة لأحد كروموزومي X، ويؤدي النقص في الذراع القصيرة للكروموزوم X إلى ظهور الشكل المظهري لأعراض تيرنر، في حين أن النقص في الذراع الطويلة لكروموزوم X يؤدي إلى اختفاء أو ضمور المبايض والعقم، بدون أن تصاحبه التشوهات الأخرى المميزة لهذه المتلازمة، وفي العائلات المصابة لا يزيد احتمال تكرار ظهور الإصابة في أخوات الأنثى المصابة على النسبة العامة في المجتمع.

متلازمة تعدد كروموزوم X : (47,XXX,48,XXXX,49,XXXXX)

يكون معدل حدوث هذه الحالة حوالي 1:10000، وتزداد النسبة مع تقدم عمر الأم الحامل، تنشأ كروموزومات X الزائدة، نتيجة لعدم الانفصال الميوزي

في الأمهات في الدور الميوزي الأول أو الثاني (I أو II)، بينما قد تنتج لعدم الانفصال في الدور الميوزي الثاني في الآباء الذكور، وقد وجدت هذه الحالة في حوالي 1٪ من جميع الإناث المتخلفات عقلياً، كما تزداد حدة التخلف العقلي بزيادة جرعة كروموزوم X وتشكو الإناث البالغات من عدم انتظام دورة الطمث ولكن يكون حوالي ثلاثة أرباع الإناث المصابات خصية، كما يكون نصف نسلهن عادة طبيعياً، ولا يزيد احتمال تكرار الإصابة على النسبة العامة للمجتمع .

ثلاثية المجموعة الكروموزومية Triploidy

تحدث ثلاثية المجموعة الكروموزومية في حوالي 2٪ من جميع حالات الحمل، ولكن يؤدي ذلك في الغالب إلى الإجهاض التلقائي المبكر Early spontaneous abortion لجميع الحالات تقريباً، ونادراً ما يستكمل الحمل إلى الولادة بمولود حي، يتميز الأطفال المصابون والمولودون حديثاً بانخفاض كبير في الوزن عند الولادة Low birth weight، وصغر الحجم الملحوظ وعدم التناسب بين حجم الجسم وحجم الرأس، وظهور تشوهات خلقية متعددة، وكبر حجم المشيمة .

تنشأ المجموعة الكروموزومية الزائدة، في معظم الأحيان من الأب، بحيث تظهر في حوالي 66٪ من الحالات، نتيجة للاخصاب بحيوانين منويين أحاديي المجموعة الكروموزومية، وفي حوالي 24٪ نتيجة للاخصاب بحيوان منوي ثنائي المجموعة الكروموزومية . ويكون حوالي 60٪ من المواليد ذكوراً، بتركيب 96,XXY ومعظم الباقي إناثاً بتركيب 69,XXX .

ثانياً: اختلافات كروموزومية تركيبية structural changes

بجانب الاختلافات الكروموزومية العددية السالفة الذكر، هناك نوع آخر من الاختلافات الكروموزومية التي قد تحدث داخل الكروموزوم الواحد نفسه وتعرف هذه الاختلافات باسم الاختلافات التركيبية structural changes .

هنا نجد أن الاختلافات الكروموزومية هي عبارة عن تغيير في تركيب وترتيب المادة الكروموزومية داخل الكروموزومات المكونة للتركيب الكروموزومي للفرد مع عدم حدوث تغيير في العدد الكروموزومي بمعنى أن

العدد الكروموزومي ثابت ولكن هناك اختلاف في شكل الكروموزومات وتركيبها، وهناك أربعة أنواع من هذه الاختلافات التركيبية: -

أنواع الطفرات الكروموزومية التركيبية:

إن ثبات الكروموزوم، كوحدة تركيبية، يتمثل في قدرته على التكرار Replication في كل دورة انقسام خلوي بأعلى درجة من الدقة، إلا أنه قد يحدث أن تتعرض بعض الكروموزومات لتغيرات تلقائية Spontaneous aberration بحيث يتغير تركيب بعض أجزاء الكروموزوم، وكالعادة يتضاعف هذا الكروموزوم المحتوي على تغيرات تركيبية في كل دورة انقسام، ما يؤدي إلى التأثير الكبير على الطرز المظهرية بحيث يمكن تشخيصه ودراسته مجهرياً، كما يتسبب في ظهور حالات مرضية للفرد الحامل لمثل هذه الكروموزومات المتغيرة التي قد تؤثر تأثيراً كبيراً على قدرته على الإنجاب Reproduction، وفي الغالب يكون هناك مسبب لحدوث هذا التغير، إذ إن حدوث هذه التغيرات الكروموزومية تلقائياً أمر نادر الحدوث في الطبيعة. يمكن استحداث هذه التغيرات بمعدل أعلى بالأشعة المؤينة ionizing radiation مثل الأشعة السينية x-ray، وكذلك بعض المطفرات الكيميائية، كما لوحظ أنه في بعض الأمراض الوراثية، مثل تناذر بلومز Blooms Syndromes في الإنسان حيث يكون هناك استعداد وراثي يسبب زيادة في حدوث التغيرات الكروموزومية.

أي إن هناك العديد من العوامل التي لها القدرة على إحداث كسور في الكروموزومات Chromosomal breakage فضلاً عن ذلك، فإن هذه الكسور الكروموزومية قد تحدث طبيعياً دون ما سبب معروف. ويترتب على تكسر الكروموزومات عدد من النتائج التي تعاني منها الأجيال التالية إذ يمكن انتقالها إلى الأبناء، كما أنه عند حدوث هذا الانكسار في الكروموزوم الموجود في النواة فإن الأطراف الجديدة المنكسرة تظل محتفظة بقدرتها على الالتصاق مرة أخرى ولكن قد لا تعاود الالتصاق في نفس وضعها الأول، لذا نحصل على إحدى النتيجتين التاليتين بحسب الكيفية التي تلتصق بها الأطراف الجديدة مع بعضها.

1 - أن يحدث تغير في كمية المادة الوراثية التي يحملها الكروموزوم،

حيث يحدث تغير في عدد الجينات التي يحملها الكروموزوم ويطلق على

الطفرات الكروموزومية التي تؤدي إلى هذا النوع من الاختلافات ما يلي :

1 - النقص أو الاقتصاب Deletion .

2 - الزيادة أو الإضافة Duplication

ت - أن يحدث تغيير في ترتيب الجينات على طول الكروموزوم الواحد

وقد تتبادل الكروموزومات المختلفة أجزاء كروموزومية بما عليها من جينات، ولكن لا يحدث تغير في كمية المادة الوراثية التي يحملها الكروموزوم، وهناك نوعان من هذه الاختلافات الكروموزومية التركيبية .

1 - الانقلابات Inversions

2 - الانتقالات Translocations

ويمكن التعرف إلى كل هذه الطفرات الكروموزومية التركيبية أثناء عملية الانقسام لأيّ خلية من الخلايا تقريباً، ولو أن التعرف إليهم وتحديد نوعيتهم يكون أسهل في حالة الانقسام الاختزالي Meiosis حيث يقترن كل كروموزين متماثلين ببعضهما، وبالتالي يمكن التعرف إلى حالات الطفرات الكروموزومية التركيبية في الأفراد الخليطة .

ثانياً - التغيرات الصبغية التركيبية :

يمكن تقسيم التغيرات الكروموزومية التركيبية التي يؤدي حدوثها إلى تغيرات ملموسة في التتابع الخطي للجينات على الكروموزوم إلى أربع مجموعات رئيسية، وهي :

1 - الانتقاص أو الاقتصاب Deficiencies or deletions

2 - التكرار Duplications

3 - الانقلاب Inversions

4 - الانتقال Translocations

في الأنواع الثلاثة الأولى يكون التأثير على نفس الكروموزومات، أما في النوع الرابع وهو النوع الانتقالي translocation فيشترك زوجان أو أكثر من الكروموزومات غير المتناظرة Non homologous chromosome في عملية الانتقال ويتم اكتشاف ذلك في حالة دراسة الكروموزومات سيتولوجياً في

المختبرات، وتحدث هذه التغيرات التركيبية الكروموزومية في الإنسان حيث إن حوالي 7,5٪ من جميع حالات الحمل في الإنسان يحدث فيها نوع أو أكثر من التغيرات الكروموزومية، إلا أن أغلب الأجنة الناتجة تكون غير قابلة للحياة ويحدث لمعظم هذه الحالات إجهاض تلقائي، أما نسبة حدوثها في المواليد فينخفض إلى حوالي 0,6٪ فقط.

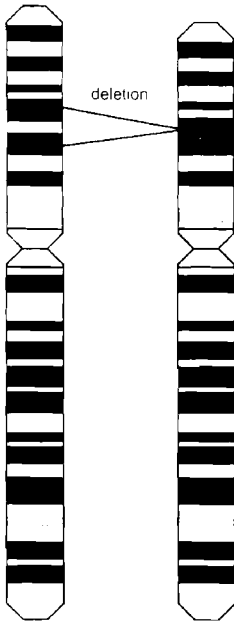
ومن هنا نجد في مجمل هذه التغيرات الكروموزومية أن حالات الإجهاض المبكر التلقائي تحتوي على نسبة شذوذ كروموزومي تصل إلى 60٪ من إجمالي التغيرات الكروموزومية، في حين يمثل الإجهاض المتأخر Late abortion والمواليد الميتة Still births حوالي 5٪ من التغيرات الكروموزومية ونسبة قليلة من هذه الأجنة تكون قابلة للحياة.

أمثلة لبعض التغيرات التركيبية في الإنسان.

الانتقاص

1 - النقص أو الاقتضاب الكروموزومي Deletion, Deficiencies

تكون حالات النقص الكروموزومي في الإنسان متنوعة، وقد وجد أن كل



النقص أو الاقتضاب

حالة من هذه الحالات تصاحبها مجموعة من الظواهر والأعراض المرضية syndromes.

فإذا تضمن الانتقاص فقد أو حذف قطعة

كروموزومية عن بقية الكروموزوم، وإذا كانت

القطعة المنفصلة لا تحتوي على سنترومير، فإن

مصيرها سيكون التلاشي من الجينوم Genome

لعدم قدرتها على الحركة المنتظمة أثناء الانقسام

الخلوي، إذ إن هذه القطعة الكروموزومية

اللاسنترومييرية Acentromeric segment تفقد

القدرة على الاتصال بخيوط المغزلة وبذلك فإنها لا

تتحرك مع باقي الكروموزومات إلى أحد قطبي

الخلية أثناء دور الانفصال anaphase بل تظل

متعطلة lagging في المستوى الاستوائي للخلية

وتفقد القدرة على الدخول إلى النواتين الجديدتين، وعادة فإنها تتلاشى تماماً بعد انقسام خلوي واحد أو انقسامين، أما إذا كانت القطعة المقتضبة محتوية على السنترومير Centromeric segment، فيمكن اعتبارها كروموزوماً غير كامل (ناقص)، حيث سيوجه السنترومير حركتها أثناء الانقسام، وسيكون مثل هذا الكروموزوم فاقداً بالطبع للمعلومات الوراثية التي انتقصت منه.

لعل أبسط حالات الطفرات الكروموزومية التركيبية هي تلك التي يحدث فيها كسر في الكروموزوم بحيث تنفصل قطعة كروموزومية عن باقي الكروموزوم الحامل للسنترومير، والنقص الكروموزومي قد يكون طرفياً terminal وذلك إذا فقدت قطعة من طرف الكروموزوم أو وسطياً intercalary وذلك إذا حدث كسران في الكروموزوم ثم التحم طرفي الكسرين مع فقد القطعة الوسطية.

وجد أن أقصر نقص كروموزومي يمكن متابعته مجهرياً لا يقل طوله عن 10×4 من أزواج القواعد النيتروجينية، مما يعني أن المنطقة المفقودة قد تحتوي على عدد كبير من الجينات وهذا ما يؤثر على حيوية الفرد وبقائه، وإذا كان الفرد قادراً على الحياة على الرغم من وجود هذا النقص فقد يعاني من تشوهات خلقية وتخلّف عقلي.

قد يكون انتقاصاً طرفياً Terminal deletion بمعنى أن يحدث كسر واحد على إحدى الأذرع الكروموزومية، بين نهاية هذه الذراع ونقطة على طول هذه الذراع، ثم تفقد هذه القطعة، ويتم التئام النهاية اللزجة المكسورة، إلا أن ذلك يعني فقدان التلومير (الطرفي) الأصلي لهذا الكروموزوم الذي يعبر عادة عن تفرد واستقلال كل كروموزوم، لكن مثل هذا النوع من الانتقاص نادر الحدوث.

النوع الثاني الأكثر شيوعاً، هو الانتقاص الوسطي Interstitial deletion، وينشأ من حدوث كسرين في نقطتين داخليتين على إحدى الأذرع الكروموزومية، ثم يتم حذف القطعة بين النقطتين، ثم تلتحم النهايات المكسورة، فمثلاً لوحظ أن نقص جزء من الذراع القصيرة لأحد كروموزومي (X) يؤدي إلى ظهور مجموعة أعراض تيرنر Turner Syndrome السالفة الذكر مع أن الكروموزوم موجود، إلا أن فقد جزء من الذراع الطويلة لكروموزوم (X) يؤدي إلى ظهور مجموعة أعراض تشبه بعض الشيء مجموعة أعراض تيرنر ولكن تكون قامة الأفراد الحاملة لهذا النقص الكروموزومي الأخير طبيعية ولو أن

الغدد التناسلية تكون مختزلة vestigial وبالتالي فهم يعانون العقم. أما حدوث نقص أجزاء من كروموزوم (Y) فلا يؤدي إلى أي أعراض مرضية ولعل ذلك يرجع إلى أن كروموزوم (Y) حامل inert نسبياً من الناحية الوراثية.

وهناك أمثلة أخرى مثل حذف جزء من الذراع القصيرة للصبغي رقم 4 لينتج متلازمة Wolf syndrome، كما أن سرطان الدم المزمن Chronic myeloid leukemia يرجع إلى حذف في الصبغ رقم 22.

كما قد ينتج الصبغي الحلقي الذي يشبه الخاتم في شكله Ring chromosome وينتج ذلك في حالة حدوث فقدان الصبغي لجزء من طرفيه ومن ثم اتصال الطرفين لتكوين حلقة لتعطي الصبغي الحلقي، وينتج عن هذه الحالة أيضاً تشوهات خلقية بحسب الكروموزوم المتأثر. ولو أن كروموزوم X هو أكثر كروموزوم يحدث فيه تكوين الصبغي الحلقي.

بعض الحالات المرضية الناشئة عن انتقاصات كروموزومية:

متلازمة برادر - ويلي Prader-Willi Syndrome

يرجع السبب في ظهور هذا التناذر إلى أن حوالي 50٪ من الأفراد المصابين يتميزون بوجود نقص في الكروموزوم رقم 15 (عند 11 - 13 q).

تظهر الأعراض المرضية لهذه المتلازمة في الأطفال الحديثي الولادة حيث يكون الطفل ضعيف البنية، ويعاني من صعوبة شديدة في البلع، يتميز الوجه بالتفطح، وتكون الشفة العليا غير عادية، وتكون الجبهة بارزة، مع ضيق الصدغين، وتأخذ الجفون شكلاً لوزياً كما تكون الكف والقدم صغيرتين مع وجود ضمور في الأعضاء التناسلية. ومع تقدم عمر الطفل تتحسن البنية الجسمانية، ويصاب الطفل بالنهم الشديد على الطعام، ما يؤدي إلى السمنة المفرطة، في الغالب يكون الفرد مصاباً بتخلف عقلي، يصل معدل أو احتمال عودة ظهور هذه المتلازمة في النسل إلى 1,6٪ ومن الممكن الآن إجراء التشخيص المبكر Prenatal Diagnosis للكشف عن هذه المتلازمة.

متلازمة مواء القط Cri du Chat Syndrome

يعرف هذا المرض باسم مواء القط Cri du chat وذلك لأن صراخ الوليد يكون ضعيفاً وشبهها بمواء القط. وهي متلازمة مرضية، ناجمة عن نقص الذراع

القصيرة للكروموزوم رقم 5 (15 - 14 Sp)، أما الأعراض الأخرى فتشمل الرأس الصغير الحجم، والوجه العريض، والأنف المفلطح، والعيون المتباعدة المسافة، مع تخلف شديد في النمو الجسماني، والعقلي (معدل الذكاء 20 - 40 IQ) كما يموت الأطفال المصابون بهذه المتلازمة عادة عند الولادة، أو في مراحل الطفولة المبكرة.

سرطان الدم المزمن Chronic Myelocytic Leukemia

تعد هذه أول مرة يتم فيها إيجاد علاقة بين الشذوذ الكروموزومي والسرطان حيث أمكن الربط بين الإصابة بسرطان الدم المزمن، وبين نقص في الذراع الطويل للكروموزوم رقم 22(22q)، وقد عرف هذا الكروموزوم الناقص في البداية بـكروموزوم فيلادلفيا Philadelphia (Ph-) chromosome، نسبة إلى مدينة فيلادلفيا، حيث تم اكتشافه فيها لأول مرة من تحضيرات من نخاع العظام لمرضى سرطان الدم المزمن، ثم تبين أن كروموزوم فيلادلفيا نشأ من انتقال بين الذراع الطويلة للكروموزوم رقم 22، والذراع الطويلة للكروموزوم رقم 9.

كما ذكرنا، فإن أصغر نقص كروموزومي يمكن متابعته مجهرياً لا يقل عن 4×10 أزواج من القواعد النيتروجينية، وهذا يدل على أن عدداً كبيراً من الجينات يمكن أن يفقد دون أن ينجم عنه تغير مرئي، ويكون التأثير المرضي لحالات الفقد الدقيقة Micro-deletion هذه متركزاً في التخلف العقلي، وتشوهات خلقية متعددة، في بعض الأحيان، يمكن أن يؤدي حدوث النقص الكروموزومي إلى ظهور أكثر من طفرة وراثية في المريض نفسه، نتيجة لقرب الجينات المسؤولة عن هذه الطفرات من مكان الانتقال على الخريطة الكروموزومية.

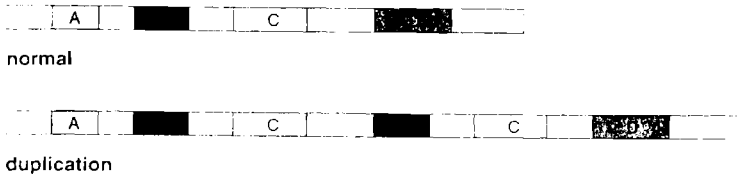
وأفضل مثل على ذلك هو الارتباط بين مرض ضمور العضلات للبالغين والمعروف بتناذر Duchenne muscular dystrophy، وضمور غدة الأدرينال Adrenal hypoplasia، ونقص أنزيم جليسرول كينيز Glycerol Kinase، نتيجة لفقد حوالي 6000 - 8000 كيلوبيز (كيلو قاعدة أزوتية) في المنطقة P212 X من كروموزوم X وقد أمكن اكتشاف العديد من المرضى بهذا التناذر.

كما أنه يحدث في الأطفال المشوهين خلقياً، أو ذوي الملامح الغريبة، أو ذوي التخلف العقلي الذين لا يمكن التحقق من وجود شذوذ في الطرز الكروموزومية المجهرية لهم، ويمكن اللجوء إلى تقنية الطرز الكمية بواسطة

Flow Cytometry التي شرحت سابقاً لمتابعة التغيير في مستوى الكروموزومات د.ن. أ بحيث يمكن التعرف إلى سبب هذه التشوهات من خلال الاختلاف في محتوى د.ن. أ في كروموزوم معين عن المحتوى الطبيعي واكتشاف حدوث فقدٍ لقطعة صغيرة جداً من أحد الكروموزومات.

التكرار أو المضاعفة Duplications

يحدث ذلك عندما يمكننا متابعة أي قطعة كروموزومية مجهرياً ممثلة أكثر من مرة في الجينوم العادي للكائن فتسمى تكراراً. Duplication وينطبق هذا التعريف على القطعة الكروموزومية الإضافية سواء كانت ملحقة (مرتبطة) بالكروموزوم نفسه أو بكروموزوم آخر في الهيئة الكروموزومية، أو موجودة في صورة حرة كشيئية كروموزومية.



التضاعف

بمعنى آخر تمثل المضاعفة إضافة أجزاء صبغية من نفس الصبغي وينتج من ذلك مضاعفة بعض الجينات، ولكن في الغالب، لا يسبب هذا الخلل خطراً كبيراً وعادة ما يكون التشوه سيبيراً إذا ما حدث. من أمثلة حالات حدوث التضاعف ما يلي:

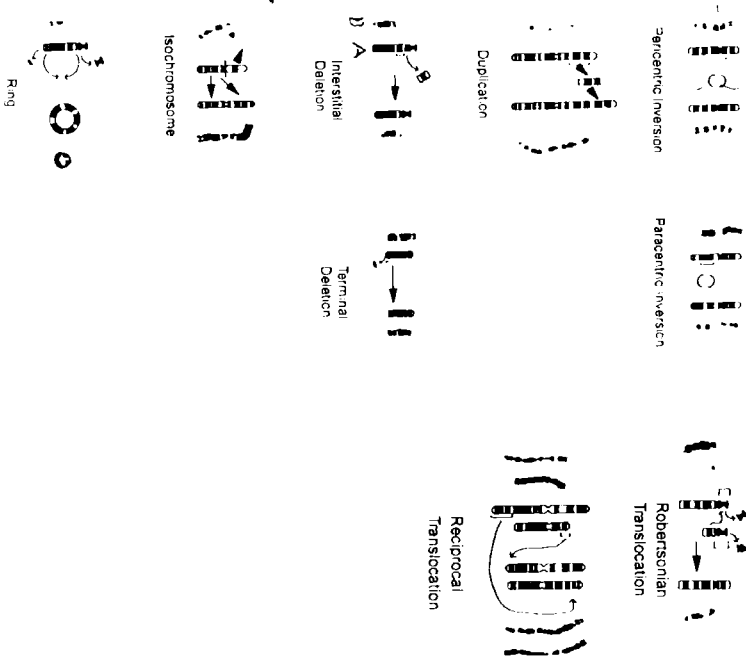
متلازمة بيكوث - ويدرمان Beckwith-Wiedemann

وهو حالة مرضية ناجمة عن تكرار في منطقة صغيرة في الذراع القصيرة للكروموزوم رقم 11 (11 P15)، وأهم أعراضه، ضخامة اللسان (90٪)، ووجود ثنيات في شحمة الأذن، وتشوه في المنطقة الأمامية لجدار البطن (90٪)، وزيادة غير طبيعية في الوزن عند الولادة، وتضخم نصفي Hemi hypertrophy hypoglycemia (15٪)، وقد يحدث نقص حاد في محتوى الجسم من السكر في المواليد الحديثة، ما يؤدي إلى حدوث تخلف عقلي، إذا لم يتم العلاج بسرعة، وقد تظهر الإصابة بورم ويلمز Wilms tumor، أو سرطان غدة قشرة الأدرينال في حوالي 75٪ من الحالات.

يفضل إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية لمنطقة البطن abdominal ultra sound في السنوات الثلاث الأولى من عمر الطفل لمتابعة الحالة، وتحدث هذه المتلازمة بمعدل 1:13700 ولادة. وفي حالة الآباء ذوي الطرز الكروموزومية الطبيعية لا يوجد احتمال لعودة ظهور هذه المتلازمة في الأخوة، كما يمكن التأكد من عدم تكرار حدوث الحالة بإجراء فحص مبكر قبل الولادة بالموجات فوق الصوتية Prenatal abdominal ultra sound. ولكن قد تتكرر الحالة في العائلة إذا كان هناك أفراد آخرون مصابون.

الانتقالات Translocations

الانتقال: يحدث أحياناً أن ينفصل جزء من صبغي ثم ينتقل إلى صبغي آخر ويرتبط به منتجاً ما يعرف بالانتقال. يحدث الانتقال المتبادل عندما يتم التبادل بين قطعتين تتبعان زوجين من الصبغيات المختلفة. وهنا قد لا يؤدي الانتقال إلى فقدٍ أو إصابة في المادة الوراثية، حيث إن جميع المادة الوراثية تكون موجودة ولا يظهر على مثل هؤلاء الأشخاص أي خلل أو تشوّه ظاهري أو صحي. إلا أن نسلهم قد يتعرض لظهور بعض التشوهات الخلقية نظراً للتوزيع



أنواع الاختلافات الكروموسومية التركيبية

غير العادل لأجزاء الصبغيات المتنقلة أثناء الانقسام الاختزالي وتكوين المشيجين، بحيث ينتج مشيجاً يحتوي على حذف ونقص صبغي في حين أن المشيج الآخر يحتوي على مضاعفة صبغية، ويسمى الأشخاص الذين يعانون من هذه الحالة بحاملي الانتقال الصبغي المتوازن.

توجد ثلاثة أنواع رئيسية من الانتقالات، وهي:

أ - الانتقال المتبادل Reciprocal Translocation

ب - الانتقال الستروميري Centric Fusion (Robertsonian)

ج - الانتقال غير المتبادل (البسيط) Interstitial Simple

ولنشرح ذلك بالتفصيل نجد أن ما يحدث هو تبادل قطع كروموزومية بين الكروموزومات غير المتناظرة، وتتطلب هذه العملية حدوث كسر في كل من الكروموزومين المشتركين في الانتقال (A) (B)، ثم يلي ذلك انتقال الجزء من الذراع المكسورة من كروموزوم A، والتحامه مع النهاية اللزجة الناجمة عن الكسر في الكروموزوم B، ويتم في الوقت نفسه انتقال القطعة المكسورة من الكروموزوم B والتحامها بالنهاية اللزجة بالكروموزوم A ويطلق على هذا النوع من الانتقال اسم الانتقال التبادلي Reciprocal Translocation يؤدي الانتقال، بصفة عادية - إلى تغيير في المجاميع الارتباطية، وظهور مجاميع ارتباطية جديدة، نتيجة لإضافة تتابع الجينات الموجودة في القطعة المتنقلة إلى المجموعة الارتباطية الأصلية للكروموزوم ولا يترتب على الانتقال في الفرد الحادث به الانتقال (Carrier) أي زيادة أو نقصان في كمية د.ن.أ، ويكون الفرد طبيعياً، ولا تظهر عليه عادة أي أعراض مرضية حيث يقال إنه يحمل انتقالاً متوازناً Carrier of balanced Translocation.

وهناك نوع خاص من الانتقال يدعى انتقال روبرتسوني Robertsonian translocation، حيث ينتقل صبغي بأكمله إلى صبغي آخر وينجم عن ذلك صبغيان ملتصقان لا ينفصلان خلال تكوّن المشيجين ويتسبب ذلك في مضاعفة صبغي عند تكوين المشيجين وقد ينجم عن ذلك ثلاثية تحتوي على 3 نسخ من أحد الصبغيين، أحدهما ملتصق بصبغي آخر. وفي الواقع هناك حوالي 3 إلى 4٪ من حالات متلازمة داون تكون ناجمة عن حدوث هذه الانتقالات. والخطورة في أن الفرد ينتج جاميطات غير متوازنة كروموزومياً، نتيجة لاحتواء بعض

جاميطات على نقص أو تكرار كروموزومي، ما يؤدي إلى ظهور أعراض مرضية وتشوهات خلقية في النسل.

الانقلابات الكروموزومية Inversions

يقصد بالانقلاب الكروموزومي أن تدور قطعة كروموزومية في مكانها 180 درجة، بحيث إن ترتيب الجينات الطولي يصبح معكوساً بالنسبة للترتيب الطولي الأصلي ويعاد إحلالها بنفس الصبغي بحيث ينعكس ترتيب الجينات. وقد تؤدي هذه الحالة إلى بعض التشوهات الوظيفية والمظهرية والعقلية والناجمة عن التغيير الحاصل في عمل الجينات المتغيرة مواقعها، مما يدل على ضرورة توافر الموقع الصحيح للجين على الصبغي لضمان عمله الطبيعي. وتعد الانقلابات من أكثر التغييرات الكروموزومية حدوثاً في الكائنات الراقية بصفة عامة، ويحدث الانقلاب عندما يتم حدوث كسر في نقطتين على طول الكروموزوم، ثم تدور القطعة بين نقطتي الكسر ثم تلتئم النهايات اللزجة مرة أخرى بحيث يكون ترتيب الجينات معكوساً بالنسبة لوضعها الأصلي، فمثلاً إذا كان ترتيب الجينات الأصلي هو: ABEFDCGH

وكانت نقطتا الكسر بين BC من جهة، وبين FG من جهة أخرى، ثم انعكس وضع القطعة CDEF، وحدث التحام بينها وبين النهايات اللزجة مرة أخرى، ولكن الترتيب المقلوب. . فينتج لدينا الكروموزوم به انقلاب بالترتيب التالي ABEFDCGH.

ولكن في كثير من الحالات لا ينجم عن هذا الخلل خطورة تذكر نظراً لعدم وجود زيادة أو نقصان في المادة الوراثية. ولكن 50٪ من المصابين بهذا النوع من التشوه يصبحون عرضة لإنجاب أطفال مصابين بعاهات نتيجة للحذف أو المضاعفة في الصبغيات عند تكوين الجنين وينصح المصابون بالانقلاب الصبغي بإجراء فحوصات قبل الولادة لتأكد من سلامة الجنين.

تنقسم الانقلابات بحسب المنطقة المحصورة بين نقطتي الكسر إلى نوعين، هما:

انقلاب طرفي السنترومييري Paracentric inversion، أي إن نقطتي الكسر اقتصرتا على إحدى الأذرع الكروموزومية فقط دون الأخرى، ويعني ذلك أن

القطعة المكسورة لن تشمل السنتروميير ويعد هذا النوع من الانقلاب الأكثر شيوعاً في كائنات عديدة.

انقلاب وسطي يشمل منطقة السنتروميير Pericentric inversion أي إن الانقلاب حول منطقة السنتروميير، بحيث تكون إحدى نقطتي الكسر على إحدى الأذرع الكروموزومية، وتكون النقطة الأخرى على الذراع الأخرى، وبذلك تكون منطقة السنتروميير ضمن القطعة المقلوبة.

هل هناك علاقة بين التغيرات الكروموزومية والسرطان:

من المعروف أن السرطان يحدث عندما يزداد انقسام الخلايا بصورة غير طبيعية وتفقد الخلايا القدرة على السيطرة على الانقسام والنمو وبذلك تستمر هذه الخلايا في الانقسام غير المنتظم، والانتشار، وغزو الأنسجة المجاورة لتكون كتلة سرطانية تنتشر إلى بقية خلايا الجسم وأنسجته، هذه الكتلة السرطانية المبدئية أو الكلون clone، أي إن التغير الأساسي يكون طفرة في جينات إحدى الخلايا وعادة يحدث هذا التغير في جسم الإنسان كل يوم، لكن مناعة الجسم ومقاومته تستطيع أن تقضي على هذه الخلية السرطانية وتدمرها. ولكن في حالة ضعف مقاومة الجسم لأي سبب من الأسباب تكثر هذه الخلايا المسرطنة غير طبيعية وتنتشر وتغزو الجسم كله، وتحدث الكثير من التغيرات الكروموزومية داخل هذه الخلايا المسرطنة، مثل: زيادة كروموزوم أو فقد كروموزوم، أو حذف قطعة كروموزومية، أو تكرار أو انتقال... الخ.

وقد تبين أن التغيرات الكروموزومية التي تحتويها الخلايا السرطانية كثيرة ومتنوعة، وقد تختلف بين الخلايا السرطانية في نفس الفرد، أو بين أفراد مصابين بنوع السرطان نفسه، وبعد تراكم التغيرات الكروموزومية في هذه الخلايا، نتيجة للنمو غير المنتظم. لذا تعتبر دراسة التغيرات الكروموزومية في هذه الخلايا المسرطنة صعبة للغاية نتيجة لتنوعها الكبير.

بالإضافة إلى هذه التغيرات العشوائية، يوجد عدد من التغيرات الكروموزومية الثابتة والمرتبطة ارتباطاً وثيقاً ببعض الأنواع المعينة من السرطان خصوصاً في حالة أمراض الدم مثل سرطان الدم Leukemia، فعلى سبيل المثال من المعروف أن سرطان الدم المزمن Chronic myelogenous leukemia مرتبط، بما يعرف بكروموزوم فيلادلفيا، وهو مكون من اثنين من

الكروموزومات وهي ما يتبقى من كروموزوم رقم 22 بعد انتقال الذراع الطويلة للكروموزوم رقم 22 إلى الذراع الطويلة للكروموزوم رقم 9، أما سرطان الكلية المسمى بورم ويلمز Wilms tumor والذي ينتشر عادة بين الأطفال .

وقد تمت دراسة العديد من مواقع الجينات المسرطنة Oncogenes

وهي جينات محدثة للسرطن . كما تبين أن لمعظم، إن لم يكن جميع، هذه التغيرات الكروموزومية نقطة كسر بالقرب من أحد هذه المواقع حيث إن التغير في الموقع يثير الجين المسرطن الذي كان تحت السيطرة في السابق أي في وضعه الطبيعي ولكن هذه السيطرة والتحكم تفقد إذا انتقل الجين المسرطن إلى موقع آخر نتيجة للانكسار والانتقال والتغير الكروموزومي .

وقد أمكن التعرف حتى الآن إلى الكثير من المواقع لهذه الجينات المسرطنة على الكروموزومات في الجينوم الأحادي للإنسان ويبدو أنها تلعب دوراً في تنظيم نمو واختلاف الخلايا، إذ إن بعضها يتحكم في إنتاج بعض عوامل النمو growth factors في حين أن بعضها الآخر ينتج مستقبلات لبعض عوامل النمو growth factors receptors وبعضها ينتج مثبطات النمو، ولكن لم تعرف حتى الآن الوظيفة الطبيعية لمعظم هذه الجينات إلا أنه إذا حدث تغير كروموزومي مثل الانكسار بالقرب من جين مسرطن فقد يؤثر ذلك على نشاط هذا الجين، وقد يؤدي ذلك إلى أن ينشط هذا الجين المسرطن إلى أن ينشط هذا الجين، معطياً ناتجاً غير طبيعي، بحيث يحفز التكاثر والانتشار غير المنظم للخلايا التي تحمله، ولكن وجد أنه لا يكفي إحداث طفرة وحيدة في أحد المواقع المسرطنة لكي يؤدي إلى السرطان بل لا بد من أن تحدث على الأقل طفرتان مختلفتان في موقعين مختلفين لهذه الجينات في الخلية نفسها، الطفرة الأولى تعطي استعداداً للخلية للتحويل إلى خلية سرطانية وإذا حدثت الطفرة الثانية المطلوبة فيتم تحوُّل الأخيرة إلى خلية سرطانية، وقد وجدت علاقة بين مواقع الجينات المسرطنة ونقط الكسر في بعض الكروموزومات المحتوية على بعض التغيرات الكروموزومية في الإنسان تؤدي إلى حدوث أنواع معينة من الخلايا السرطانية، ومثال على ذلك :

1 - السرطان الليمفاوي Lymphoblastic leukemia وسرطان المبيض Ovarian cancer يكونان مصحوبين بوجود موقع لجين مسرطن قرب نهاية الذراع

الطويلة لكروموزوم رقم 6، ويكون ذلك مرتبطاً بحدوث نقص أو جذع (-) q6 في هذه المنطقة بالإضافة إلى وجود كروموزوم زائد (+6) وحدوث انتقال بين كروموزومي 6,14: (6,14) t.

2 - وجد أن كروموزوم 8 يحتوي على الكثير من المواقع المسرطنة إذ إن سرطان الدم الحاد النخاعي وسرطان بيركت الليمفاوي Burchet lymphoma، وكذلك سرطان الدم الحاد اللاليمفاوي كلها تنتج عن تغيرات كروموزومية في الكروموزوم رقم 8 وقد أمكن تحديد موقعين للجينات المسرطنة. وكان ذلك مصحوباً بتغيرات كروموزومية نشأت عن نقط كسر في منطقة بالقرب من نهاية الذراع الطويلة لكروموزوم 8 وكانت التغيرات الكروموزومية المصاحبة لهذه السرطانات، هي: انتقال متبادل بين كروموزومي (8,14) t وذلك بالإضافة إلى وجود الكروموزوم الثامن في حالة ثلاثية.

3 - سرطان الدم المزمن chronic myelogenous leukemia ناتج من انتقال الذراع الطويلة لكروموزوم 22 إلى الذراع الطويلة لكروموزوم 9 و((9q;21q0)t وكان موقع الجين المسرطن قرب نهاية الذراع الطويلة لكروموزوم ونقطة الكسر في المنطقة نفسها.

4 - ورم ويلمز Wilms tumer أحد أنواع سرطان الكلية، ينتج من تغيرات كروموزومية في الكروموزوم رقم 11 حيث يحدث نقص في الذراع القصيرة لهذا الكروموزوم (-11p)، وحدوث تغير في موقع الجين المسرطن (-H-ras) على هذه الذراع.

معنى ذلك أن هناك ارتباطاً وعلاقة بين مواقع التغير الكروموزومي وبين مواقع الجينات المسرطنة في هذا الحالات السرطانية ويعني ذلك أن عملية تنظيم أو ترتيب الكروموزومات في أثناء التغير الكروموزومي، يؤدي إلى تنشيط، أو طفور الجينات المسرطنة، بحيث تتحول من الصورة العادية المنظمة لتكاثر الخلايا العادية إلى جينات طافرة فائقة النشاط، بحيث تؤدي في النهاية إلى منشأ الخلايا السرطانية.

المصادر

- 1 - Awadalla M et al. Cytogenetic study of major congenitally malformed newborns in Egypt. In Proceedings of the first national conference of the Egyptian Paediatric Genetic Society. Cairo Egypt, 29 April 1993. Cairo, Egyptian paediatric Genetic Society, 1993.
- 2 - Emery A. The relevance of human genetics in the medical curriculum. American journal of human genetics, 1989, 45: 167 - 178.
- 3 - Nicolaides KH, Rodeck CR, Gosden CM. Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. Lancet, 1986, 1: 283 - 286.
- 4 - Chitty L, Campbell S. Ultrasound screening for fetal abnormalities. In: Brock DJH, Rodeck CR, Ferguson-Smith MA, eds. Prenatal diagnosis and screening. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993.
- 5 - Gersen S L, Keagle M B, The principle of clinical cytogenetics, Human Press, New Jersey 1999.
- 6 - Connor, J. M and Ferguson-Smith, M. A, Essential Medical Genetics, - Blackwell Scientific Publications (Oxford, 1993).
- 7 - Mueller, R. F. and young, I. D., Emery's Elements of Medical Genetics, Churchill- Livingstone, London, 1995.
- 8 - MRC Working party on the Evaluation of Chorion Villus Sampling. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. Lancet, 1991, 337: 1491 - 1516.
- 9 - Preimplantation diagnosis of genetic and chromosomal disorders. Report of the fourth annual meeting of the International Working Group on Preimplantation Genetics. New York, International Working Group on Preimplantation Genetics, 1994. (28) Harper PS. Practical genetic counseling, 3rd ed. Bristol, Wright, 1988.
- 10 - Wald NJ et al. Maternal screening for Down's syndrome in early

pregnancy. British medical journal, 1988, 297: 883 - 887.

11 - Hafez M et al. Demographic trends of Down's syndrome in Egypt. Journal of the Egyptian Medical Association, 1993, 66: 495 - 507.

12 - Fan Y S, Molecular Cytogenetics, protocols and applications, Human Press, Ontario, Canada, 2002.