الجينات
والأمراض التي تتسبب فيها

سلسلة الأمراض الوراثية

ألوراثة .... مالها وما عليها

الدكتورة شيخة سالم العريض

أطفال الخليج
مركز دراسات وبحوث المعوقين
www.gulfkids.com

الفصل الثالث

الجيـنـات
والأمراض التي تتسبب فيها

ما هو الجين وما هو عمله
ما هو تركيب الحمض النووي DNA
ما هو حلزون واطسون وكريك
ما هي الشروط الواجب توافرها في المادة الوراثية
ما هي الشفرة الوراثية
كيف يعبر الجين عن نفسه
ما معنى الحامض النووي دن أ الوحيد النسخة، والمتعدد النسخ
أساسيات الهندسة الوراثية
الطفرات الجينية

الجينات
والأمراض التي تتسبب منها

كما ذكرنا أن آثار الوراثة عرفت منذ زمن طويل. وتم وضع القواعد التي تحدد كيفية انتقال الصفات التي تميز الفرد من الآباء إلى الأبناء، هذه القواعد أوضحت أن كل صفة تعتمد على وجود عوامل وراثية هي الجينات. تسلك هذه الجينات سلوكاً معيناً خلال انقسام الخلايا الجسدية Cell Division. كما تنعزل الجينات المتماثلة أثناء الانقسام الاختزالي عند تكوين الأمشاج Gametes ويعاد اتحادها بتباديل وتوافيق مختلفة عند تكوين الجنين Zygote. لذا يكون للجنين تركيب جيني خاص به مختلف عن التركيب الجيني لكل من الوالدين.

وتتواجد هذه الجينات في النواة على مواقع معيَّنة من الصبغيات، ويتكون الجنين من اتحاد مشيج من الأب ومشيج من الأم محتوياً على جميع الجينات التي تأتي من الأب والأم معاً وتعتمد مواصفات الفرد الوراثية على هذا التكوين الوراثي الناتج من الأب والأم ولكنها تختلف عنهما.

وبتقدم علم الوراثة بدأ التركيز على كيفية عمل هذه الجينات من خلال التعرف إلى التركيب الكيميائي للجين وهو عبارة عن حمض ريبي نووي ناقص أوكسجين DNA. هذا التركيب يتمتع بجميع المواصفات اللازمة للجينات من ناحية قدرته على تكوين صورة طبق الأصل لنفسه في كل مرة تدخل الخلية في الانقسام، وعلى احتوائه جميع المعلومات الوراثية للفرد، وعلى قدرته على تكوين الأنواع المختلفة من الأحماض النووية.

ومن خلال هذه المعرفة تم التوصل إلى كيفية عمل الجين التي تعتمد على أن الجين يتحكم في تخليق البروتينات وصنعها، سواء كانت هذه البروتينات عبارة عن أنزيمات تساعد على إتمام تفاعلات كيميائية معيّنة، أو هرمونات، أو مواد بروتينية تدخل في مكونات الخلية الحية.

ومن خلال التقدم في بحوث علم الوراثة التي اشتملت على النواحي الجزيئية لعمل الجين Gene function، تم التوصل إلى معرفة كيفية حدوث الطفرات Mutation وهي التغيرات المفاجئة التي تظهر على الفرد والتي عادة تسبب تغيرات وراثية، وقد تحدث هذه التغيرات الكثير من الأمراض أو التشوهات الوراثية في الإنسان أو أنها قد تطرأ على عدد أو تركيب الصبغات على التركيب الكيميائي للجين.

وقد قام الكثير من البحوث الوراثية باستعمال الكائنات الدقيقة من فيروسات Viruses وبكتيريا Bacteria في التجارب الوراثية، وقد قدمت نتائج هذه التجارب الدليل على أن وظيفة غالبية الجينات هي إملاء تخليق بروتينات خاصة. كما اتضح بالدليل القاطع أن غالبية الجينات هي عبارة عن مقاطع في جزيئات الحامض النووي (DNA)، وبذلك أصبح الاهتمام مركزاً حول الكنه الكيميائي للجين نفسه.

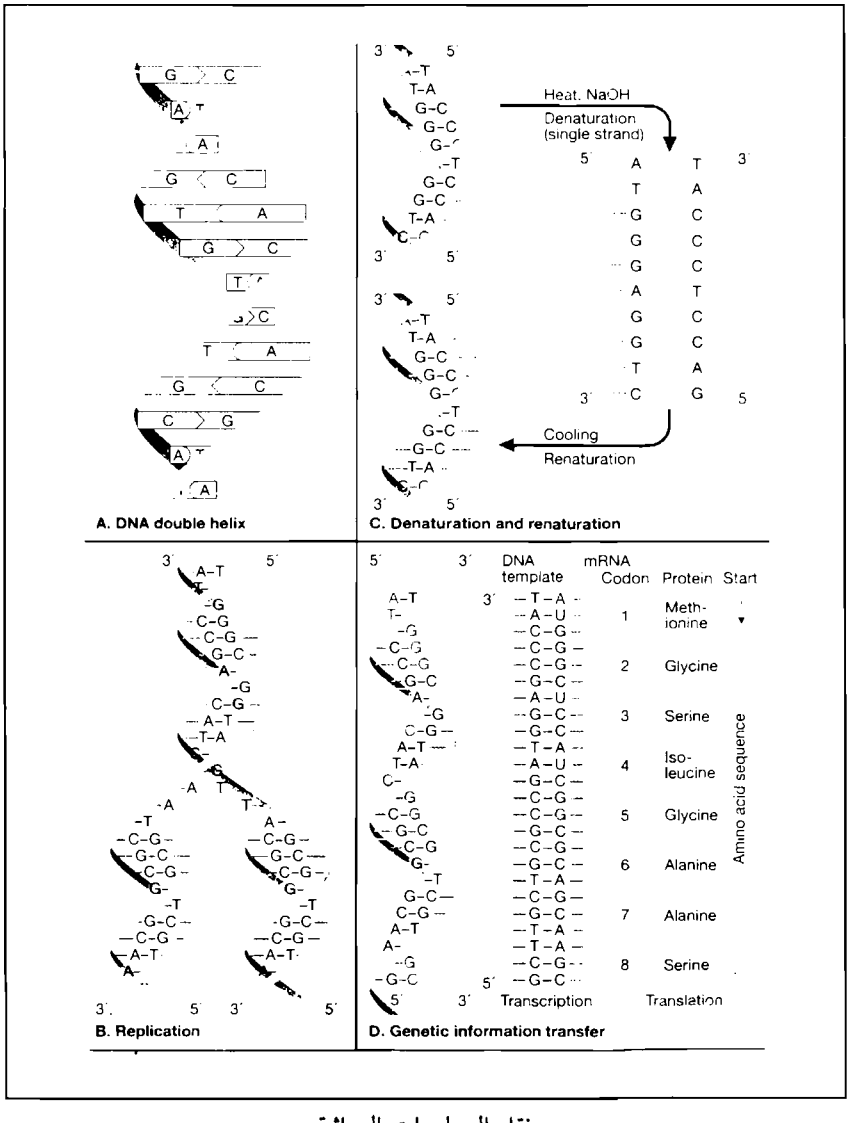
ما هو الجين وما هو عمله؟ Gene structure and gene function

الجين هو قطعة صغيرة من الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين (DNA)

هذه الجينات هي التي تتحكم في كل ما في الإنسان، بل تتحكم في كل ما في غيره من الأحياء. مثل النبات والحيوان والبكتيريا والفيروسات وغيرها من المخلوقات. ويحتوي الجين على تسجيل للتعليمات اللازمة لصنع جزيء محدَّد من بروتين معيَّن. والبروتينات هي اللبنات الأساسية في بناء الجسم، من أنواع هذه البروتينات الإنزيمات وبعض الهرمونات، وهي مواد لا غنى عنها لكل العمليات الحيوية التي تحدث في أي كائن حي.

هذه الجينات محفوظة كلها في داخل نواة كل خلية ولا تستطيع الخروج من النواة حيث إن سجَّل المعلومات من DNA يحرم خروجه من النواة عبر غشائها، . لكنّ تصنيع البروتين يتم داخل الخلية، ولكنْ خارج النواة. لذلك فإن الـDNA يعمل من نفسه نسخة مماثلة من حمض نووي آخر هو الحمض الريبي نووي (RNA)، يبعث بها عبر غشاء النواة، ومن ثم فهو يسمى حمض ريبي نووي إرسالي، وهو مسؤول عن نقل الرسائل إلى خارج النواة. كما أن هناك

أنواعاً أخرى من الحمض الريبي نووي توجد خارج النواة أحدها يسمى tRNA يقرأ الرسالة بواسطة الريبوزوم Ribosome ويترجمها إلى أحماض أمينية Amino Acid يتم تصنيع الرسالة وتحويلها إلى البروتين Protein. كما يقوم نوع ثالث من الحمض الريبي النووي باختيار ما يتناسب من الأحماض الأمينية والرسالة المرسلة من النواة نوعاً وعدداً وترتيباً، ويضم بعضها إلى بعض لكي يصنع جزيئاً من ذلك البروتين المعيَّن بواسطة مجموعة من الأحماض الأمينية.



نقل المعلومات الوراثية

ومن هنا نرى أن تيار المعلومات الموروثة يسير من داخل النواة إلى خارجها، لا العكس. فالحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين DNA، أو الجين يظل داخل النواة وهو الذي يصدر أوامره لتسير شؤون الخلية مع المحافظة عليه وتوفير الأمان له حتى لا يتغير، إلا فيما ندر عند حدوث الطفرات مثلاً. ومن هنا تتضح روعة الإعجاز الإلهي العظيم.

ما هو تركيب الحمض النووي DNA

إن جزيء الحمض النووي DNA يتركب من وحدات بنائية تسمّى النيوكليوتيدات Nucleotides. ويتكون كل منها من ثلاثة أجزاء هي جزيء سكر خماسي دي اكس ريبوز Sugar ومجموعة فوسفات Phosphate وقاعدة نيتروجينية Nitrogen base أي إنه تبيَّن بالتحليل الكيميائي أن الحمض النووي DNA يتركب من ثلاثة مركبات كيميائية هي:

1 ـ سكر خماسي يعرف باسم سكر دي أوكسي ريبوز Deoxy ribose.

2 ـ مجموعة فوسفات تتكون من ذرة فوسفور تحيط بها أربع ذرات من الأوكسجين وذرة من الهيدروجين وترتبط مجموعة الفوسفات مع جزيئات السكر دي أكس ريبوز بانتظام.

بالشكل التالي:

سكر ـ فوسفات ـ سكر ـ فوسفات ـ آلاف المرات.

3 ـ قواعد عضوية نيتروجينية حلقية تتصل بوحدات السكر على طول السلسلة الطويلة وهناك نوعان من هذه القواعد:

أ ـ البيورينات Purines وهي تراكيب مكوّنة من حلقتين وتشمل قاعدتين هما الأدينين (أ) (A Adenine) والجوانين (ج) (GuanineG)

ب ـ البيريميدينات Pyrimidines وهي تراكيب ذات حلقة واحدة أصغر من البيورينات وتشمل قاعدتين هما السيتوزين (س) Cytosine (C) الثايمين (ث) (Thymine T) وترتبط هذه القواعد الأربع مع وحدات السكر على طول سلسلة الحمض النووي كما أنها قد تترتب بطرق متعددة خلال السلسلة الطويلة، فقد يتلو بعضها بعضاً وقد تتكرر الواحدة منها أكثر من مرة وهكذا.

ونرى أن هذا النظام أو الترتيب الخاص يسمح بتكوين احتمالات ضخمة.

وخصوصاً إذا علمنا أن ارتباط هذه القواعد النيتروجينية المختلفة بوحدات السكر قد يتكرر آلاف المرات على طول سلسلة الحمض النووي بتركيبات مختلفة. لذا فإنه لا يوجد حمضان نوويان متشابهان تمام الشبه. ولهذا الترتيب أهمية قصوى حيث إنه الأساس الذي تبنى عليه الصفات الوراثية لكل حمض نووي. والذي يخلق التنوع في الصفات والتركيبات.

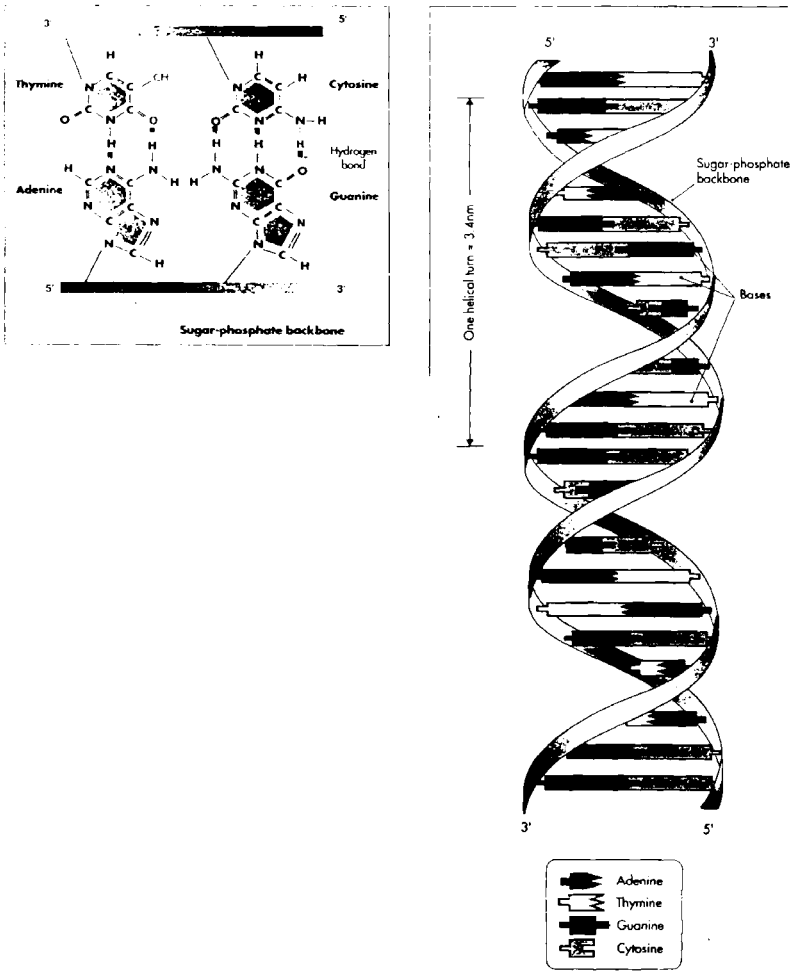
ولكن كيف يستطيع هذا الحمض النووي DNA أن يتحكم في الصفات الوراثية للنوع وكيف يتحكم في نمو الخلية الحية وتجددها؟

إن هذه الجزيئات المكوّنة من السكر وإحدى القواعد النيتروجينية التي تعرف باسم النيوكليوسيدات nucleosides، ترتبط كل مجموعة منها بجزيء من الفوسفات لتصبح النيوكليوتيدات nucleotides وهي الوحدات البنائية للأحماض النووية.

وليتم تكوين السلسلة عديدة النيوكليوتيدات بعضها ببعض ترتبط مع بعضها بروابط من النوع فوسفو ـ داي ـ استربين في الموقع (3) في سكر إحدى النيوكليوتيدات مع الموقع (5) للسكر في النيوكليوتيدة المجاورة، وترتبط عدة نيوكليوتيدات بهذه الطريقة لتتكون سلسلة قوامها سكر وفوسفات بالتبادل وتتصل بها جانبياً القواعد النيتروجينية التي تترتب كل منها فوق الأخرى مثل الأقراص المسطحة، بحيث تبعد كل واحدة عن التي تليها. بمسافة معيَّنة وحيث ترمز C,G,A,T للقواعد النيتروجينية التي تمثل سلاسل جانبية على السلسلة متعددة النيوكليوتيد، ويرمز الحرف إلى مجموعة الفوسفات والخطوط الأفقية ترمز إلى السكر الخماسي، والخطوط المائلة تبيِّن طريقة ارتباط النيوكليوتيدات ببعضها أي بواسطة الروابط الفوسفو ـ داي ـ استرية. وبذلك يتكون ما يسمّى الحلزون.

ما هو حلزون واطسون وكريك Double Helix؟

ولكي يمكن تفسير جميع خصائص الفيزيائية للمادة الوراثية اقترح واطسون وكريك J.D. Watson and F.C.Crick نموذجاً لبناء (DNA) في الخلية. يتلخص هذا النموذج في أن جزيء (DNA) يتكون من شريطين أو سلسلتين DNA strands متعددة النيوكليوتيد ملتفّتَيْن حول بعضهما على صورة حلزون مزدوج double helix بحيث إن القواعد النيتروجينية تطل إلى داخل الحلزون.



تركيب حلزون **DNA**

واتضح لهم كذلك أنه لتكوين حلزون مزدوج ثابت، لا بد من أن يكون الأدنين A في إحدى السلسلتين مقابلاً للتيمين T في السلسلة الأخرى، ويكون الجوانين G مقابلاً للسيتوسين C.

ففي المجموعة الأولى أو الزوج الأول نجد أن البناء الجزيئي لكل من الأدنين A والتيمين T يعطي الفرصة لتكوين رابطتين هيدروجينيتين Hydrogen bounds بينهما.

وفي المجموعة الثانية أو الزوج الثاني نجد أن السيتوسين C يمكنه تكوين

ثلاثة روابط هيدروجينية مع الجوانين G. وقد اعتقد كل من واطسون وكريك أن مثل هذه الروابط الهيدروجينية بين السلسلتين من شأنها أن تجعل جزيء الحلزون المزدوج على درجة من الثبات stable كما أنها تساعد على تفسير الخصائص الفيزيائية لحامض Physical characteristics (DNA)وعلى أساس هذا الفرض الخاص بالجزيء المزدوج التركيب الذي يحتوي على A مقابلاً T وكذلك G مقابلاً C بدأ واطسون وكريك محاولة بناء نموذج لجزيء (DNA) ذي قطر ثابت مقداره 20 A° على طول الجزيء.

وفي هذه المحاولة وجدا أنه إذا تقابلت قاعدتان بيورينيتان فإن الحلزون المزدوج بقطر 20 A° لا يتسع لهما، كما أنه إذا تقابلت قاعدتان بيرميديتان فإنهما تصبحان بعيدتين عن بعضهما داخل الحلزون بحيث إن الروابط الهيدروجينية لا يمكنها أن تتكون بينهما.

وبتجربة كل التراكيب والتواليف الممكنة من أزواج القواعد اتضح أن الأزواج (A-T)، (G-C) هي التواليف الوحيدة التي يمكن أن ينجم عنها حلزون مزدوج ثابت ذو أبعاد جزيئية تطابق المسافة داخل الحلزون المزدوج وهي 20 A°. ولذا تعرف القاعدتان (T,A) بأنهما متكاملتان Complementary وتكون (G,C) متكاملتين كذلك.

وأهمية هذا النموذج بالنسبة لعلماء الوراثة تظهر في أن جزيء (DNA). له بناء في غاية التنظيم، علاوة على أنه مكوّن من جزيئات عضوية على درجة كبيرة من الثبات الكيميائي، فضلاً عن أنها ترتبط ببعضها في أزواج بطريقة في غاية الدقة، وهذا دليل آخر على القدرة الإلهية العظيمة التي كونت هذا الإنسان المعقد التكوين.

ويتطلب نموذج واطسون وكريك Watson and Crick أن تتكون إحدى سلستَي الحلزون في عكس اتجاه تكوُّن السلسلة الأخرى، أي إن إحدى السلسلتين تكون، Prime 5 ـ 3 Prime والسلسلة الأخرى في الاتجاه 3 ← 5 وذلك حيث تترتب القواعد النيتروجينية صانعة الروابط الهيدروجينية.

ما هي أوجه الشبه والاختلاف بين RNA and-DNA :

أهم اختلاف بينهما أن الـ DNA هو تركيب مزدوج الخيوط double

strand ويوجد داخل النواة فقط، وأن الـ RNA هو تركيب وحيد الخيوط single strand ويمكن أن يخرج خارج النواة.

ولكن وعندما يوجد جزيء (RNA) على هيئة حلزون حيث يعمل كمادة وراثية في الفيروسات نجد أن ما ذكرناه عن البناء الثانوي لحامض (DNA) ينطبق أيضاً على حامض (RNA) فيما عدا أن الأدنين A يعمل رابطتين هيدروجينيتين مع اليوراسيل U وليس مع الثيمين T. وعلى الرغم من أن واطسون وكريك قدَّما نموذج الحلزون لتمثيل البناء الجزيئي لحامض (DNA) بالذات، فإنه اتضح بعد ذلك أنه توجد جزيئات مزدوجة التركيب من حامض (RNA) وخصوصاً في الفيروسات التي يعمل فيها (RNA) كحامل للمعلومات الوراثية (RNA-viruses) هذا بالإضافة إلى أن معظم جزيئات (RNA) وحيدة الخيط غالباً ما تحتوي على بعض المناطق حيث يلتف الخيط على نفسه مكوِّناً قطعة قصيرة من الجزيء ذات حلزون مزدوج.

وفي هذا المجال أيضاً يجب أن نتذكر أنه اكتشف عدة أنواع من الفيروسات التي تحتوي على (DNA) وحيد الخيط، كما أن معظم فيروسات (RNA) أي التي تحتوي على (RNA) كمادة وراثية تحتوي على (RNA) وحيد الخيط، مثل فيروسات مرضية معروفة مثل فيروس شلل الأطفال وفيروس الأنفلونزا، ولكن هذه الحالات من المادة الوراثية وحيدة الخيط تعتبر حالات شاذة وليست القاعدة.

من هنا نرى أن وظيفة (DNA) هي، كما ذكرنا، حَمْلُ المعلومات الوراثية، وقد جاء الدليل القاطع على هذه الحقيقة من بعض التجارب على سلالات من البكتيريا، حيث لوحظ أن (DNA) النقي يمكن أن ينقل المعلومات الوراثية من سلالة لأخرى.

أما (RNA) فيرتبط ارتباطاً وثيقاً بعملية تخليق البروتين فهو الذي يتولى نقل المعلومات الوراثية من النواة وترجمتها حتى تتم عملية تخليق البروتينات المختلفة في الأماكن الخاصة بهذه العملية في السيتوبلازم.

ما هي الشروط الخاصة الواجب توافرها في المادة الوراثية؟

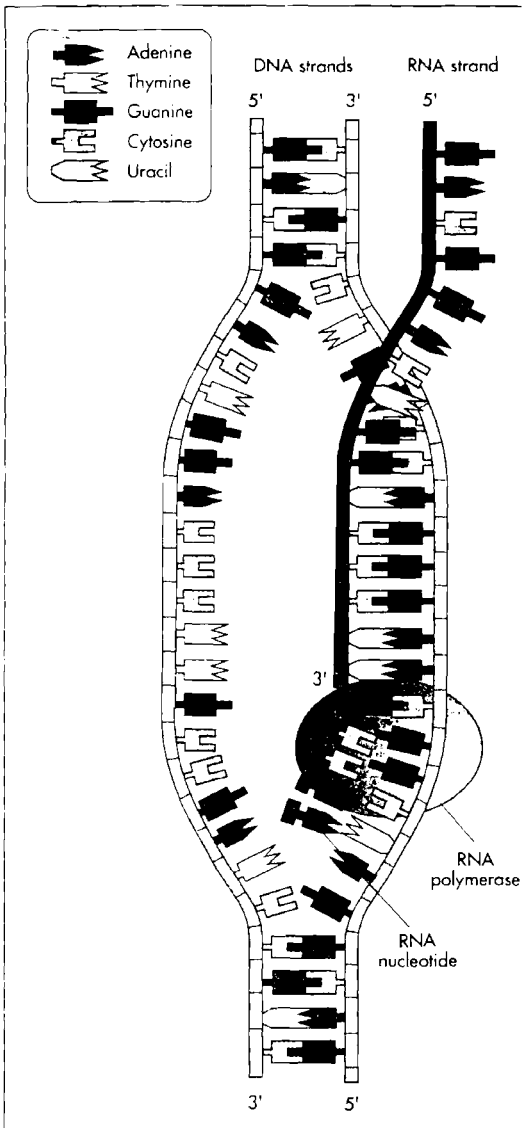
لا بد من توافر شروط خاصة وثابتة في المادة الوراثية وفي الجزيئات حتى يمكنها أن تقوم بوظيفة حمل المعلومات الوراثية والقيام بالعمليات الحيوية

المهمة، هذه الشروط لا بدّ من توافرها لضمان استمرارية الأنواع الحيوانية والنباتية وكذلك عملية التطور البيولوجي. ونشرح هنا بالتفصيل هذه الخصائص:

أولاً: يجب أن تكون قادرة على حمل المعلومات الوراثية:

يجب أن تكون هذه المادة قادرة على حمل المعلومات الوراثية ذات الفائدة البيولوجية وأن تحتفظ بهذه المعلومات بصورة ثابتة. إن التركيب البنائي المقترح لحامض (DNA) يوضح قدرته على حمل المعلومات الوراثية على هيئة شفرة code خاصة لكل معلومة. يتم ذلك عن طريق تتابع القواعد النيتروجينية على طول السلسلة عديدة النيوكليوتيد، وتكون الرسالة مختلفة بحسب هذا التتابع. أي إنه يمكن قراءة سلسلة ما على الصورة التالية AATT وسلسلة أخرى على صورة CAATTT وثالثة ATAATT وهكذا خلال مجموعات لا حصر لها حيث ترمز مجموعة من مجاميع النيوكليوتيدات لمعلومة وراثية معيَّنة، ومجموعة أخرى لمعلومة وراثية ثانية وهكذا، أي إن القواعد النيتروجينية الأربعة تعمل كحروف في شفرة. كل ثلاثة منها تترجم إلى بروتينات معيّنة.

ووجود (DNA) على هيئة حلزون مزدوج لا يتعارض مع هذه النظرية، فقد لاحظنا أن نموذج واطسون وكريك Watson ans Crick



نسخ المادة الوراثية DNA

يحدد تماماً القواعد المتقابلة في سلسلتَي الحلزون المزدوج، ولكنه لا يضع أي تحفظ على تتالي هذه القواعد على طول السلسلة الواحدة، أي إنه يمكن أن يوجد أي ترتيب للنيوكليوتيدات على السلسلة في ظل هذا النموذج ما دامت السلسلتان المتقابلتان متكاملتين. وهذا يعطي احتمالات لا نهائية لقراءات مختلفة لهذه الشفرة.

ثانيا: تضاعف DNA replication (DNA)

لا بد من أن يكون لهذه المعلومات الوراثية القدرة على التكاثر والانتقال بدقة وبالصورة الثابتة من خلية إلى أخرى أو من جيل إلى آخر.

والسؤال، بصورة أخرى، هو كيف ينسخ copy المادة الوراثية نفسها إذ يعتبر أي عامل وراثي مهيأ للقيام بمهمته إذا استطاع أن يكوّن صورة تامة الشبه أو نسخة تامة عن نفسه عند الضرورة.

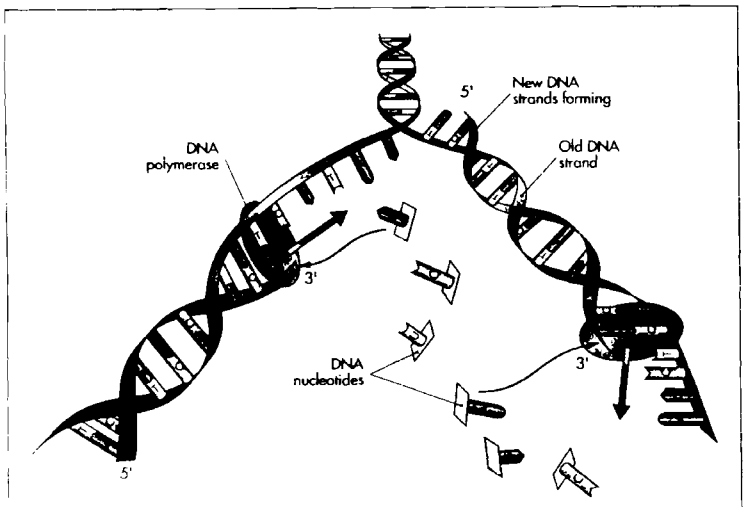
إذا نظرنا إلى نموذج الحلزون المزدوج لبناء (DNA) نجد أنه نظام يضمن تضاعفه ذاتياً بحيث ينتج مثيله تماماً وهذا هو الشرط الثاني الواجب توافره في المادة الوراثية.

فقد رأى واطسون وكريك أنه إذا كان لدينا تتابع معيَّن من النيوكليوتيدات على سلسلة ما، فإن تتابع النيوكليوتيدات على السلسلة المقابلة لها في الحلزون المزدوج لا بد من أن يكون مكملاً للتتابع في السلسلة الأولى.

فمثلاً إذا كان التتابع على إحدى السلسلتين هو 5' GTTAG 3' فإن التتابع على السلسلة المقابلة لا بد من أن يكون 5 CAATC 3.

وذلك بسبب التحفظ المحدد للنيوكليوتيدات المتقابلة في سلسلتَي الحلزون المزدوج كما اقترحه واطسون وكريك. وبناء على ذلك، فقد اقترح كلٌ من واطسون وكريك أنه إذا انفصلت سلسلتَي الحلزون عن بعضهما strand separation في وجود محلول يحتوي على نيوكليوتيدات حرة، فإن كل واحدة من السلسلتين المنفصلتين سوف تعمل (كالقالب) تتكوّن عليه سلسلة مقابلة، بحيث إن تتابع النيوكليوتيدات في السلسلتين الجديدتين سوف يكون مكملاً للتتابع في السلسلتين الأصليتين.

بمعنى أن أياً من هاتين السلسلتين يمكن أن تكون على هيئة قالب وتستطيع

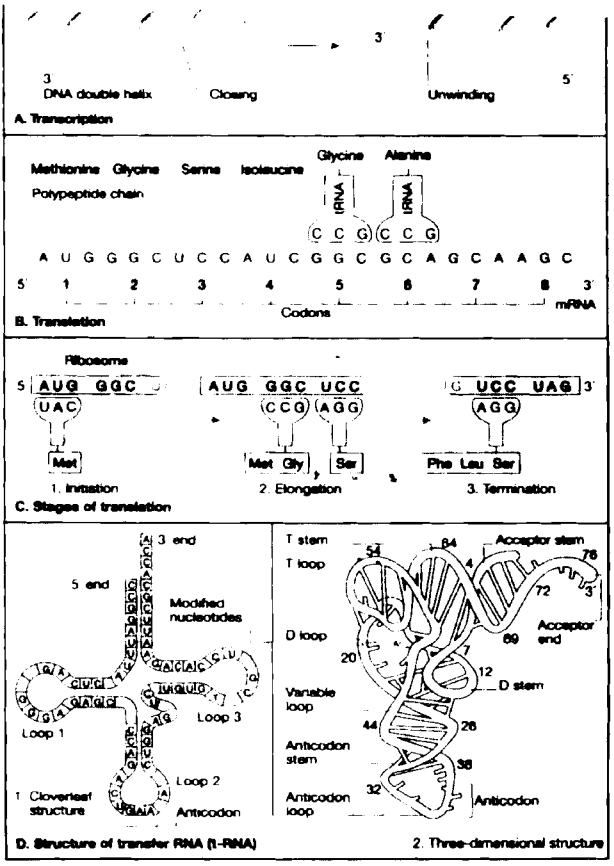


نسخ ال DNA لتكوين RNA

أن تكون صورة أخرى مكملة لها تشبه السلسلة الأخرى تمام الشبه وهو ما يعرف بالتناسخ Replication ويتم ذلك في الخطوات التفصيلية التالية:

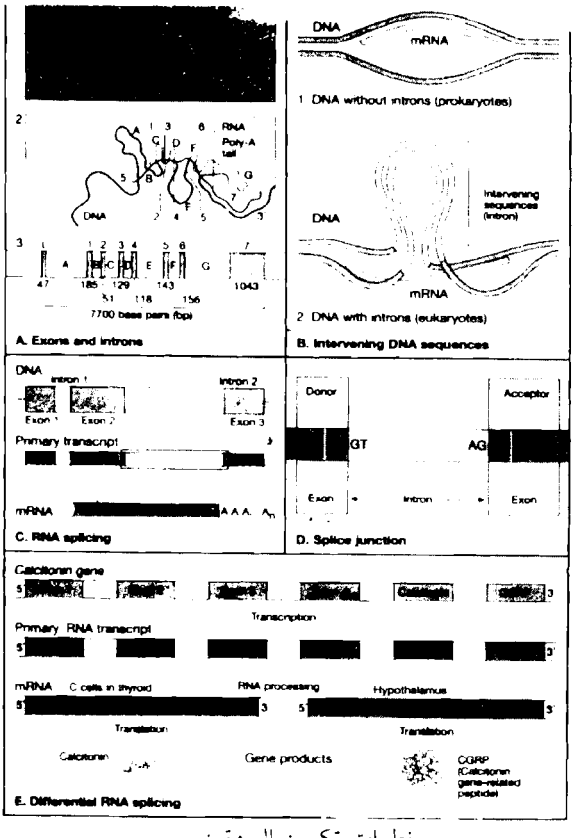
1 ـ تنفرج سلسلتا عديد النيوكليوتيد المكونتان لجزيء DNA (السلسلتان المكونتان للحلزون) وتنفصلان الواحدة عن الأخرى من طريق كسر الروابط الهيدروجينية الموجودة بين كل زوج من القواعد النيتروجينية separation.

2 ـ تجذب النيوكليوتيدات غير المتزاوجة في كل سلسلة نيوكليوتيدات مكملة لها من القواعد النيتروجينية والسكر الخماسي والفوسفات الموجودة



خطوات تركيب البروتين من DNA إلى Protein

بالخلية، وعلى ذلك فكل سلسلة من سلسلتَيْ عديد النيوكليوتيد تبني سلسلة مكملة لها بحيث تصل القاعدة (A) بالقاعدة (T) وكذلك القاعدة (G) بالقاعدة (C).



خطوات تكوين البروتين

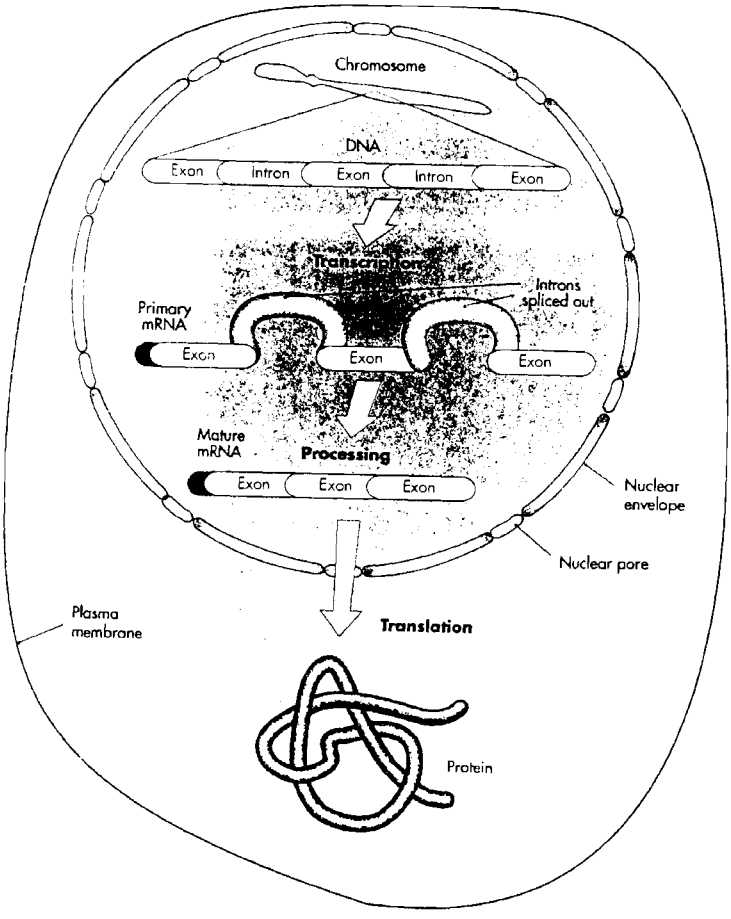
وبذلك يكون لنا جزيئان جديدان بدلاً من الجزيء الأصلي يكون فيهما ترتيب القواعد العضوية هو نفسه في الجزيء الأم، ويتضح بنفس الترتيب والتنسيق الذي تترتب به القواعد العضوية في السلسلة، مما يؤدي إلى الاحتفاظ بالصفات الوراثية للصبغي (الكروموزوم) كما هي دون تغيير. وتفسر هذه الطريقة الأسلوب الذي تتبعه الخلية عند انقسامها والسبب في تشابه جميع الصبغات (الكروموزومات) في جميع خلايا الجنس الواحد.

وفي نهاية عملية التضاعف هذه سيتكوّن حلزونان مزدوجان two double helix يحتوي كل واحد منهما على سلسلة أصلية أو أبوية تقابلها سلسلة جديدة، وفي الوقت نفسه، فإن كل واحد من الحلزونين المزدوجين الجديدين سوف يكون متماثلاً تماماً للحلزون المزدوج الأصلي. وتعتبر هذه الخاصية من الأهمية بمكان بالنسبة للمادة الوراثية.

ثالثا: التعبير عن المعلومات الوراثية gene expression

لا بد من أن تكون المادة الوراثية قادرة على التعبير عن نفسها وذلك من طريق التحكم في تكوين جزيئات بيولوجية أخرى وبالتالي خلايا وكائنات حية تضمن استمرار النوع. ولكي يصبح تحقق هذا الشرط ممكناً لا بد من وجود طريقة ما لترجمة المعلومات الوراثية المخزونة في المادة الوراثية وتحويلها إلى

صورة منتجة تنتج أنواعاً أخرى من المواد التى يحتاجها الجسم، أي إنه لا يكفي أن تكون المادة الوراثية قادرة على إكثار نفسها فقط، بل يجب أن تكون قادرة على إنتاج أنواع أخرى من الجزيئات.



خطوات تكوين البروتين

هذا هو الشرط الثالث الواجب توافره في المادة الوراثية، بمعنى أن المادة الوراثية يجب أن تكون قادرة على التعبير عن المعلومات الوراثية التي تحملها على صورة شفرة genetic code أي إن هذه المعلومات المخزونة يجب أن تترجم إلى مختلف العمليات الحيوية مثل النمو والتمايز الخلوي cell differentiation. بمعنى أن تكون الشفرة فعالة بيولوجياً.

ومن هنا اتضحت الفكرة القائلة بأن تتابع النيوكليوتيدات في جزيء (DNA) يمكن أن يترجم إلى تتابع من الأحماض الأمينية Amino acids في

بروتين ما، وأن مجموعة النيوكليوتيدات التي تحدد بروتيناً واحداً معيناً يمكن اعتبارها «جيناً» واحداً.

وسرعان ما اتضح أن الجينات لا تشارك مباشرة في تخليق البروتين ولكن لا بد أولاً من أن يستنسخ تتابع النيوكليوتيدات في (DNA) إلى تتابع مكمل في جزيئات (RNA) وهذه الجزيئات تسمى: «RNA ـ رسولي» messenger-RNA.

ويمكن تلخيص هذه العلاقة بالمعادلة التالية والتي يطلق عليها أحياناً أسم «الحقيقة المركزية»Central dogma.

بروتين ← ترجمة ← RNA أنسخ (DNA) تضاعف فالجين يكون الـ RNA الرسولي وهذا يخرج خارج النواة ليعمل على تكوين البروتين داخل الريبوسوم.

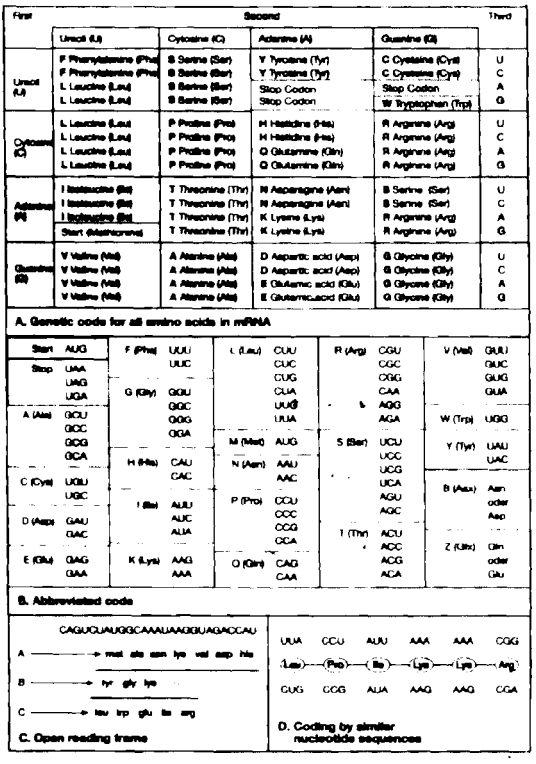
رابعا: تغير evolution (DNA)

يجب أن تتميز المادة الوراثية بقدرة محدودة على التغير،

وقد يبدو هذا الشرط متعارضاً مع ما سبق اشتراطه من ثبات المادة الوراثية، لكن القدرة على التغير هو شرط تمليه عملية التطور البيولوجي أو العضوي Organic evolution وتمليه أيضاً عملية التكيف مع البيئة خلال هذا التطور. وهناك مصدران أساسيان لإحداث التغيرات أو الاختلافات في النظم الوراثية. فقدرة المادة الوراثية على التغير من حين إلى آخر يتم إما من طريق الطفرة mutation وإما من طريق إنتاج التركيب الجديد recombination.

أ ـ الطفرات mutations، والطفرة هي عبارة عن تغيُّر في طبيعة المعلومة الوراثية التي تنتقل من الأب أو الأم إلى النسل الناتج، وبذا فهي طريقة جذرية ومهمة لإحداث الاختلافات، فمن خلال نموذج واطسون وكريك نجد أنه من السهل أن نتصور عملية الطفرة الوراثية من طريق حدوث تعديل ولو طفيف في تتابع النيوكليوتيدات، حيث إن هذا التعديل يؤدي إلى حدوث تغيير في المعلومات الوراثية المحمولة في جزيء (DNA) وتكون النتيجة النهائية حدوث تغيير في جزء ما من بناء الخلية.

قد تكون الطفرة نافعة وتحقق وظيفة مهمة مثلاً تساعد الفرد على التكيف مع التغير في البيئة بل قد تكون سبباً في بقائه على الحياة. ولكن غالباً ما يكون هذا التغير ضاراً بالفرد الحامل له، وبالتالي فإن النسل الناتج يكون ضعيفاً بدرجة كبيرة وقد يموت بعد فترة قصيرة وقبل الوصول إلى مرحلة البلوغ الجنسي وإنتاج النسل. وبذلك تندثر هذه الطفرة من العشيرة بعد جيل واحد من حدوثها، أما إذا لم تكن الطفرة ضارة أو كانت قليلة الضرر فإنها تدخل التركيب الجيني لعشيرة وتصبح من مكوناته وتطبع العشيرة كلها بالصفات الناجمة عنه.



الشفرة الوراثية

ب ـ التراكيب الجديدة recombination وهي الطريقة الأخرى لاستحداث الاختلافات الوراثية بين الأفراد، وهي ليست طريقة جذرية كالطفرات، حيث إنها تحدث في كل جيل أثناء مرحلة إنتاج الجاميطات وأثناء التكاثر الجيني، وتكون نتيجتها تواليف جديدة من الجينات التي يحملها كل من الأب والأم ثم تنتقل هذه التواليف الجديدة إلى النسل الناتج وبذلك يكون المولود له تركيبته الخاصة المختلفة عن كل من الأب والأم. سواء أكانت هذه التراكيب مفيدة أم ضارة.

ما هي الشفرة الوراثية: Genetic code

تتكون البروتينات من عدد من الأحماض الأمينية. وهناك العديد من أنواع هذه البروتينات التي تختلف فيما بينها في عدد هذه الأحماض الأمينية ونوعيتها وترتيبها في سلاسل. هنا ينبغي إيجاد شفرة يمكن أن تقرأ وينجم عن هذه

القراءة تكوين البروتين بأحماضه الأمينية الخاصة. فلا بد من وجود علاقة بين تتابع القواعد في الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين، وتتابع الأحماض الأمينية في البروتينات. وقد اتضح أنه يرمز لكل حمضاً أمينياً بثلاث قواعد أو ثلاثة أحرف، هي وحدة الشفرة أو (Code) وإن عدد الوحدات في هذه الشفرة 64 وحدة ثلاثية code. في حين أن عدد الأحماض الأمينية المهمة هي عشرين حمض أميني. لذا توجد ثلاث وحدات ثلاثية يمكنها أن تنتج الحمض الأميني نفسه، بمعنى أنها مترادفات من الرموز، ثم إن هناك ثلاث وحدات هي بمثابة النقطة أو علامة الوقف، أي إنها عندما تقرأ تعطي معنى انتهاء الرسالة، ويتوقف صنع جزيء البروتين. إلى جانب وحدة ثلاثية واحدة تعطي علامة البدء في تكوين سلسلة البروتين، وبذلك تكون كل واحدة من الـ 64 وحدة ثلاثية لها مهمة خاصة بها.

ووجود المترادفات (وهي الوحدات المختلفة ولكنها تعطي نفس الحمض الأميني لدى قراءتها) له أسبابه الهامة، إذ إنه يقلل من مخاطر الأخطاء التي يمكن أن تحدث، فتغير حرف واحد في وحدة شفرية وراثية قد تسبب خللاً وراثياً أي مرضاً وراثياً. ولكن وجود المترادفات قد يقلل من تأثير تلك الطفرة. فمثلاً هناك الكثير من الطفرات المعروفة التي تحدث في الشفرة التي تكوّن جزيء الهيموغلوبين Hemoglobin، وهو الصبغ التنفسي الأحمر في دمائنا، وهو بروتين متوسط الحجم، فيه أربع سلاسل 2Alpha chains +2 Beta chains، في كل منها نحو 140 إلى 170 حمضاً أمينياً، ولكن معظم هذه الطفرات ليس لها تأثيراً كبيراً. إلا أن بعض الطفرات المعينة يمكن أن تسبب أمراضاً مزمنة. فالطفرة التالية تؤثر على شفرة الهيموغلوبين، فبدلاً من CTT (التي ترمز للحمض الغلوتامي Glutamic acid) تغير الرمز إلى CAT، فأصبح يرمز لحمض آخر هو الفالين Valine وتكون النتيجة جزيئاً مختلفاً من الهيموغلوبين، هذا النوع من الهيموغلوبين يسبب فقر الدم المنجلي Sickle cell disease، الذي لا ينجو من آثاره عضو من أعضاء الجسم الرئيسية، ويسبب نوبات الآلام المتكررة Painful crisis وقد ينتهي بوفاة المصاب إذا كان المرض شديداً.

وهذا الجين المتغير نسميه جيناً طافراً Mutant gene، وما حدث به كان

طفرة ضارة شديدة الأذى، ولكنه جين متنحٍّ Recessive يعبر عن إحداث آثاره كاملة إذا كان الفرد قد ورثه من أحد والديه، وورث جيناً سوياً سائداً مقابلاً له من الوالد الآخر. ونطلق على هذا الشخص الفرد الهجين أو الحامل للمرض Carrier، في حين أن الشخص الذي يرث جينين طافرين من كلا والديه يكون شخصاً مريضاً Disease.

وقد ابتكر العلماء وسائل وتقنيات دقيقة DNA Sequencing يستطيعون بها تحديد تتابع القواعد في جزيء الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين، لأي من الجينات، وتمكنوا من دراستها بدقة. وهكذا استطاعوا أن يكشفوا تركيبها وأسرارها. فاستطاعوا دراسة جينات الكائنات الدقيقة وبعض أنواع النبات والحيوان، وكذلك في بعض جينات الإنسان، وخصوصاً تلك المتعلقة بأمراض موروثة. ولكن نواة خلية الإنسان فيها جينات يبلغ عددها مائة ألف أو يزيد، وهي موزعة على 46 جسماً صبغياً أو كروموزوماً. هذه الجينات لها وظائف مختلفة بل إننا لا نزال نجهل وظيفة بعضها. كما أنها ليست كلها بناءة تشارك في صنع البروتينات، ولكن فيها ما يحكم صنع جزيئات الحمض الريبي نووي الصانع للبروتينات. كما أن منها ما يقتصر دوره على تنظيم عمل الجينات البناءة في الخلية في الظروف المناسبة وبالقدر المطلوب وهناك أيضاً بعض الجينات التي لا تُعرف وظيفتها إلى الآن ولكنّ بقاءها يدل على أن لها وظيفة يمكننا أن نعرف ما هي مع تطور التقنيات بأحسن مما نعرف الآن.

كيف يعبر الجين عن نفسه؟ **Gene expression**

قلنا إن الجين يتركب كيميائياً من الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين ويؤدي وظيفته من خلال تحكمه في تخليق البروتينات. ومن المعروف أن البروتينات تعتبر من أهم المكونات للخلية وبالتالي للفرد. فقد تعمل هذه البروتينات كأنزيمات تساعد في إتمام التفاعلات الكيميائية أو كمكونات للمركبات الكيماوية بداخل الخلية أو كهَرْمونات. ويتم ذلك من طريق قيام الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين بتخليق ثلاثة أنواع من الحمض الريبي نووي: الأول هو الإرسالي MRNA الذي يحمل الرسالة الوراثية، أما النوع الثاني فهو الحمض الريبي نووي الناقل TRNA والذي يحمل الأحماض الأمينية إلى مكان تخليق البروتينات، ثم هناك الحمض الريبي نووي الريبوزومي

Ribosomal RNA الذي يدخل في تركيب الريبوزومات وهي مقر عملية تخليق البروتينات.

تتمثل الرسالة الوراثية في تتابع القلويات النيتروجينية DNA في جزيء الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين والتي تنتقل إلى الحمض الريبي نووي الإرسالي m RNA لتترجم إلى بروتينات protein وتتركب البروتينات من أحماض أمينية كما تعتمد نوعية البروتين على عدد وترتيب وتعاقب هذه الأحماض الأمينية. وتقرأ الرسالة الوراثية على هيئة كلمات شفرية (رامزة) Code تتكون كل رامزة من ثلاثة حروف لتحدد نوعاً واحداً معيناً من الأحماض الأمينية وبالتالي يتكون البروتين طبقاً لهذه الرسالة المكونة من عدة رامزات Codes، وإذا تغير تتابع القلويات النيتروجينية في الرسالة الوراثية من خلال إما حذف أو إضافة قلوي نيتروجيني أو من خلال إحلال قلوي محل آخر فإن ذلك يؤدي إلى إحداث تغيير في مفهوم الرسالة الوراثية وتغيير في الصفة الموروثة.

ما معنى الحامض النووي د.ن.أ الوحيد النسخة، والمتعدد النسخ

Unique and Repetitive DNA

في دراسة لبعض الخواص الدقيقة على مستوى جزيء د.ن.أ في الكروماتين، والتي تلعب دوراً بارزاً في النشاط الوراثي للجينوم، فقد أمكن التعرف إلى ثلاثة أنواع رئيسية من د.ن.أ لها كثافة نوعية مختلفة. وقد استخدمت طرائق حديثة، منها تقنية الطرد المركزي المتدرج الكثافة Density gradient centrifugation، حيث وجد أن د.ن.أ ليس ذا كثافة نوعية متجانسة، ولكن الأجزاء المختلفة من د.ن.أ تصل إلى الاتزان عند مستويات مختلفة في متدرج الكثافة، تبعاً لمحتواها من النيوكليوتيدات: فقد لوحظ أن أزواج G-C تكون أثقل من أزواج A-T وعلى ذلك فإن مناطق د.ن.أ الغنية في A-T، أو C-G يمكن فصلها بسهولة عن بعضها لدى إجراء الطرد المركزي.

فهناك:

1 ـ د.ن.أ الوحيد النسخة **Unique or Single copy DNA**

وهي عبارة عن مناطق مكونة من تتابعات من د.ن.أ، تشفر عادة لتكوين البروتينات، وتوجد عادة في نسخ وحيدة غير متكررة Single copy في الجينوم

الأحادي N وتشمل هذه المجموعة الجينات التركيبية Structural gene، التي يشفر كل منها لبروتين معيَّن، ويراوح متوسط طول الجين التركيبي ما بين 1000 و10,000 زوج من القواعد النيتروجينية base pairs، ويقدر العدد الكلي للجينات التركيبية في جينوم الإنسان بحوالى 50 ألف جين، أي إن الجينات التركيبية تمثل حوالى 5 × 10 أزواج من القواعد النيتروجينية وحيث إن إجمالي د. ن. أ لجينوم الإنسان يقدر بحوالى 3 × 10 أزواج من القواعد فإن معنى ذلك أن مجموع الجينات التركيبية يمثل أقل من 17٪ فقط من إجمالي د. ن. أ في جينوم الإنسان في حين أن معظم د. ن. أ الباقي ما يسمى بـ د. ن. أ المتكرر Repetitive DNA. وتراوح نسبة د. ن. أ المتكرر في الكائنات المميزة النواة من 1 ـ 90٪ من الجينوم الكل Genome بحسب نوع الكائن ويتميز كل نوع من الكائنات بنظم خاصة من د. ن. أ المتكرر حيث يختلف معدل التكرار، وطول مناطق تتابع النيوكليوتيدات المتكررة، ومواقعها على الكروموزوم، ووظائفها باختلاف نوع الكائن. وبعكس ذلك نجد أن (الكائنات غير مميزة النواة، مثل البكتيريا، لا يوجد بها د. ن. أ متكرر، بل جميع الـ د. ن. أ الموجود بها يمثل جينات وحيدة النسخ).

2 ـ د. ن. أ متوسط التكرر **Middle Repetitive DNA**

ويراوح فيه عدد النسخ المتكررة عادة ما بين 100 و1000 نسخة، ويتبع هذه المجموعة من DNA بعض الجينات التركيبية التي يكون هناك طلب كبير على منتجاتها من البروتينات، RNA. الريبوزومي، لمواجهة عمليات الأيض Metabolism المختلفة، وبذلك تتكرر في الجينوم مئات المرات، لتفي باحتياجات الخلية المميزة النواة.

من أمثلة هذا النوع من الجينات: الجينات الخاصة بإنتاج ر. ن. أ الريبوزومي الكبير، ويراوح عدد النسخة المتكررة منه من 300 ـ 500 نسخة، في حين أن جينات إنتاج ر. ن. أ الريبوزومي الصغير توجد في الجينوم بأعداد أكبر، قد تصل إلى 25 ألف نسخة ويراوح عدد الجينات التركيبية الخاصة بإنتاج الهستونات ما بين 100 و1000 نسخة لمقابلة الاحتياج الكبير في تكوين الكروماتين، كما أن الجينات الخاصة بالتشفير، يراوح عدد النسخ فيها ما بين 170 و350 لكل نوع.

يختلف نظام توزيع كل من النسخ المتكررة على الكروموزومات، ففي

حالة جينات الهستونات، وكذلك ر.ن.أ الريبوزومي الكبير تكون عادة موجودة بصورة متكررة بنظام الترادف Tandem أي متجاورة على نفس الكروموزوم في مناطق معينة مثل في التلومير أو الأطراف على معظم الكروموزومات. وفي حالة الجينات المشفرة لأنواع tRNA تبين أنها توجد موزعة في أماكن متفرقة على الكروموزومات المختلفة للجينوم.

3 ـ د.ن.أ عالي التكرر **Highly Repetitive DNA**

ويشمل مجموعات من التتابعات القصيرة لا يزيد طولها على 7 ـ 200 زوج من القواعد النيتروجينية، وتكون من النوع الغني بأزواج القواعد (A-T)، وتوجد منها ملايين النسخ، منتشرة في تكرارات مترادفة في جميع كروموزومات الجينوم.

تكون هذه المجموعة مناطق الهيتروكروماتين الدائم Constitutive heterochromatin، وتتركز بصفة خاصة حول منطقة السنترومير، وقد تصل نسبتها إلى أكثر من 40، من حجم الجينوم الكلي كما في حشرة الدروسوفيلا، من النوع D.virilis

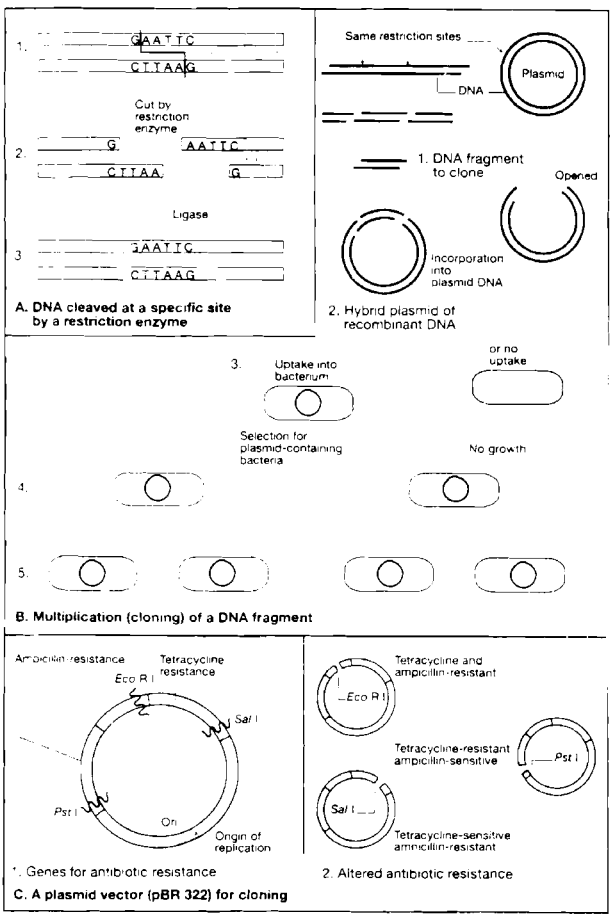
أما في الإنسان، يمثل د.ن.أ عالي التكرر حوالى 10٪ من إجمالي د.ن.أ في الجينوم البشري وتوجد أنواع محددة منه، ذات تتابعات قصيرة نسبياً وتمثل بملايين النسخ، لتكون مناطق الهيتروكروماتين في بعض الكروموزومات، وخصوصاً الهيتروكروماتين السنترومري ويطلق على أحد هذه الأنواع Alu حيث يوجد منه نصف مليون نسخة طول كل منها 300 زوج من القواعد متخللة جميع كروموزومات الجينوم وتمثل حوالى 4٪ من مجموع د.ن.أ كما يوجد نوع آخر على التكرر يسمى Alphoid ويمثل حوالى 4٪ من مجموع د.ن.أ في جينوم الإنسان، ويظهر كتتابعات متكررة ترادفياً قرب سنترومیرات جميع الكروموزومات، وتتركز بصفة خاصة في كروموزوم: 16، 9، 1 وكروموزوم Y.

من المعروف حتى الآن أن النوع من د.ن.أ البسيط التتابع غير قابل للنسخ، وكذلك لم نعرف حتى الآن وظيفته، إلا أنه تبيَّن أن فقدان الهيتروكروماتين السنترومیري من كروموزوم X في الدروسوفيلا D.melanogaster قد أدى إلى خلل في الانقسام الميوزي، ونقص في الخصوبة، وخفض في عملية إنتاج الحيوانات المنوية في الذكور، وكان له تأثير

سلبي في الإناث أيضاً، مما يوحي بأن هذا النوع من د.ن.أ العالي التكرار قد يكون له دور ما في النشاط الوراثي والإخصاب لم تتضح معالمه بعد.

أساسيات الهندسة الوراثية : Genetic engineering

توالت البحوث المتقدمة في علم الوراثة مما أدى إلى فتح مجال جديد وهو الهندسة الوراثية وذلك باستخدام تقنيات حديثة، . اذ يمكن نقل جين معيَّن من خلية إلى أخرى أو التدخل في تغيُّر جين معيَّن، مما يؤدي إلى إحداث تغيرات مستقبلية في الفرد. وقد فتحت الهندسة الوراثية آفاقاً جديدة لخدمة الإنسان ولها تطبيقات عديدة في الزراعة والصناعة والطب وسوف نتناول في فصل آخر تفاصيل بعض هذه التقنيات والتطبيقات وكذلك بعض الأخطار التي قد تنجم عن استخدام هذه التقنيات.



أساسيات الهندسة الوراثية

وسوف نذكر هنا ملخص عن بعض هذه التقنيات:

بدأت دراسات الهندسة الوراثية على البكتيريا نظراً لسرعة تكاثرها وسهولة تنميتها في المزرعة Culture فتقوم هذه البكتيريا بتخليق ما يلزمها من مواد من طريق استغلال الغذاء المتوافر في المزرعة، في إطار التنظيم الوراثي للجينات المتواجد بداخل البكتيريا كما تتميز البكتريا باحتوائها على صبغي واحد هو جزيء طويل من الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين، وبه جينات محدودة ولكنها تضم جميع

الجينات المطلوبة لحياة الخلية. تستخدم هذه البكتيريا في المعامل والمختبرات للتعرف إلى المفاهيم الحديثة للوراثة.

من هذا المنطلق درست آليات التحكم في نقل الجين من خلية إلى أخرى ليتم التعبير عنه داخل الخلية المستقبلة. وتعتمد عملية نقل الجينات gene transfer على تصميم التجارب بشكل يضمن سلامة عمل الجين المنقول بحيث يتم تخليق المنتج البروتيني السليم.

ولضمان ذلك لا بد من القيام بالعمليات التالية:

1 ـ عزل الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين من الكائن الذي يراد نقل مادته الوراثية ثم تنقية الحمض.

2 ـ قطع الحمض إلى أطراف، يحتوي كل طرف على جين وراثي معيّن.

3 ـ التعرف إلى الجين المطلوب من بين هذه الأطراف.

4 ـ التأكد من وجود ناقل مناسب للجين المنقول لكي يتم حمل الجين من الكائن المتبرع للكائن المستقبل.

الاكتشافات التي مهدت الطريق للهندسة الوراثية:

في بداية السبعينات بدأت الاكتشافات التي مهدت الطريق لبداية فكرة الهندسة الوراثية، ومن بين هذه الاكتشافات ما يلي:

أولا: الناقل Vector

تم التعرف إلى أنواع من البكتيريا تحتوي على صبغي صغير إضافة إلى الصبغي الأصلي الكبير وقد سمّي هذا الصبغي الصغير بلازميد Plasmid. فالبلازميد عبارة عن جزيء واحد من الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين موجود على هيئة حلقة مغلقة ويحمل بعض الجينات التي تمكن البكتيريا من مقاومة بعض المضادات الحيوية، وقد تمكن العلماء من عزل هذه البلازميدات وإدخالها إلى خلايا بكتيرية أخرى، لتصبح هي كذلك قادرة على مقاومة المضاد الحيوي وتسمّى هذه العملية بالتحول الوراثي. تتكاثر هذه البلازميدات ذاتياً وبسرعة كبيرة داخل الخلية المضيفة، وتنتقل من جيل إلى آخر، وبالتالي فقد تم التفكير في إمكانية استخدامها، بعد زرع الجين المرغوب في جزيئها، كنواقل لتحويل الجين من خلية إلى أخرى.

ثانيا : أنزيمات تقييد أو تحديد الأحماض النووية الداخلية Restriction enzymes

تمكن العلماء من اكتشاف أنواع معيَّنة من الإنزيمات التي تقوم بقطع الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين عند مناطق محددة تعرف هذه الإنزيمات باسم أنزيمات تقييد الأحماض النووية الداخلية، أما مناطق القطع فتتميز باحتوائها على عدد محدود من القلويات النيتروجينية مرتبة عكسياً على فتيلي حلزون الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين، أي يمكن قراءتها من اليمين أو من اليسار. وتعمل بعض هذه الإنزيمات على قطع فتيلي جزيء الحمض عند مناطق غير متناظرة ما يؤدي إلى تكوين أطراف أحادية الفتيل تسمّى أطرافاً لزجة أو تلاصقية. ويسهل التصاق هذه الأطراف بأطراف لزجة أخرى يتم قطع الحمض النووي من الخلايا المتبرعة والبلازميد بنفس أنزيم التقييد من أجل استحداث أطراف لزجة ذات نهايات متممة للحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين وللبلازميد، ومن ثم يتم إضافة الأجزاء المقطوعة إلى البلازميدات المقطوعة. وبذلك يتم زرع الجزء الجديد من الحمض داخل البلازميد ليكوّن بذلك ما يعرف بالحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين معاد التركيب. وقد ساعد ذلك على تحديد مواقع قطع معيَّنة دون التعرض لمواقع جينية هامة أخرى على البلازميد Recombinant.

ثالثا : أنزيمات الربط (لغاز) Ligase DNA

تم اكتشاف أنزيمات أخرى تعرف باسم أنزيمات الربط Ligase تقوم بربط أو لزق أجزاء الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين فيما بينها، وبذلك يتم إغلاق الفراغ الذي أحدثه أنزيم التقييد أو القطع وهكذا يستعيد البلازميد شكله الحلقي.

وقد تمكن العلماء من قطع أجزاء صغيرة من الحمض الريبي نووي ناقص أوكسجين وإضافته ولصقه داخل جزيئات البلازميد الناقل ثم إعادة تكوين الحلقات البلازميدية المركبة (المحتوية على الجين الغريب مع البلازميد الناقل) للحصول على حمض ريبي نووي معاد التركيب Recombinant DNA ثم يتم إدخال هذا الجزيء الحامل لجين أو جينات جديدة في خلية بكتيرية أخرى وفي حالة ما إذا زرعت هذه الخلايا فإنها تولد مستعمرة تضم ملايين الخلايا المتشابهة التي تحتوي على نفس النسخ من الحلقات البلازميدية ذات الحمض معاد

التركيب وتعرف عملية تكاثر الجين بهذه الصورة بالإستنسال Cloning.

ما هي الطفرات الجينية Gene Mutations

لكي تنتقل المادة الوراثية من الآباء إلى الأبناء لا بد من حصول عملية تناسخ وتضاعف للمادة الوراثية، ومن المهم في تناسخ المادة الوراثية (د.ن.أ)، DNA Replication الحفاظ بدقة على تتابع للقواعد النيتروجينية(الشفرات الوراثية) حتى تصل من جيل الآباء إلى جيل الأبناء دون أخطاء. إذ إن حدوث هذه الأخطاء حتى لو كانت صغيرة جداً في قاعدة نيتروجينية واحدة يمكن أن تتسبب في حدوث أمراض وراثية خطيرة قد تؤثر على الإنسان طوال حياته. كما توجد ميكانيكيات في عملية التناسخ هذه تقوم بتصحيح أيّ أخطاء eidt or proof reading، وعلى الرغم من كل هذه الاحتياطات فقد تحدث بعض الأخطاء التي تؤدي إلى تغيير في تتابع القواعد النيتروجينية. وبالتالي تؤدي إلى التغير في عمل الجين الناتج وما قد ينجم عنه من بروتين. في الغالب يشمل التغير قطعة صغيرة جداً من د.ن.أ لا تزيد على زوج واحد من النيوكليوتيدات. هذه الأخطاء المفاجئة إذا حدثت في الخلايا التناسلية تؤدي إلى تغير في تعبير الجين. وهذا التغير قد يورث من جيل إلى جيل ويسمّى الطفرة الجينية gene mutation.

أنواع الطفرات الجينية:

1 ـ الطفرات التلقائية والطفرات المستحدثة Spontaneous and Induced mutations

عادة ما يكون معدل حدوث هذه الطفرات الطبيعية منخفضاً جداً. والطفرة التلقائية هي التي تحدث في الطبيعة بدون سبب معلوم، وهي مجهولة المنشأ ويطلق عليها أسم طفرة المصدر، أما الطفرة المستحدثة فهي تلك التي يتسبب فيها تعرض المادة الوراثية إلى إحدى المواد المحدثة للطفرات (المطفرات) وهذا التعرض يزيد من معدل الطفرة المستحدثة كثيراً عن طفرة المصدر. أمثلة على بعض المواد المحدثة للطفرات المواد الكيميائية المطفرة أو الأشعة والتي تشمل الأشعة غير المؤينة (وأهمها الأشعة فوق البنفسجية) والأشعة المؤينة (مثل الأشعة السينية، وأشعة ألفا وبيتا وجاما).

2 ـ الطفرات التركيبية Structural mutation

وتحدث نتيجة تغييرات تطرأ على محتوى الجين من النيوكليوتيدات، أو في ترتيب تلك النيوكليوتيدات داخل الجين، وتنقسم إلى الأنواع التالية:

أ ـ طفرة الاستبدال Substition mutation

ويتم فيها إحلال النيوكليوتيدات (القواعد) محل قواعد أخرى، وهي نوعان:

1 ـ طفرة استبدال متماثل transition حيث تستبدل قاعدة بيورين بأخرى من النوع نفسه، وكذلك قد تحل قاعدة بيريميدين محل قاعدة أخرى من البيريميدين، كما يطلق عليها أحياناً طفرات استبدال متكافئ.

2 ـ طفرات استبدال مغاير Transversion حيث تستبدل قاعدة من نوع البيورين بأخرى من نوع البيريميدين أو العكس، ويطلق عليها أحياناً طفرات استبدال غير متكافئ.

عندما تؤدي طفرة الاستبدال إلى إحلال حامض أميني محل حامض أميني آخر ـ (كما هي الحال في الهيموغلوبين المنجلي) فتطلق عليها طفرة خاطئة المعنى. في حين أن الاستبدال إذا أدى إلى استحداث شفرة إيقاف للترجمة في غير موقعها، فإن ذلك سيؤدي إلى توقف مفاجئ لنمو واستطالة سلسلة متعددة الببتيد، بحيث لا نحصل إلا على جزء بسيط من البروتين غير الفعال، نتيجة لعدم القدرة على استكمال بناء البروتين، ويطلق على هذه الطفرة طفرة إنهاء السلسلة، أو طفرة عديمة المعنى nonsense-mutation

ب ـ طفرة الاقتضاب أو الحذف

حيث يستقطع جزء من الجين ويفقد.

ج ـ طفرة إدخال

حيث يتم إدخال نيوكليوتيدة إضافية، أو أكثر إلى أماكن معيَّنة في تتابع القواعد في الجين.

د. طفرة انحراف الإطار Frame Shift mutation

وتطلق على الطفرات الناجمة عن الاقتضاب أو الإدخال لزوج أو أكثر من القواعد النيتروجينية اسم طفرة تحريك، أو انحراف الإطار، إذ إن لها تأثيراً في

تغيير قراءة إطارات القواعد الثلاثية المكوّنة للشفرات الوراثية المتتالية في جزيء ر.ن،أ المرسل m RNA. حيث تحدد هذه القراءة من النقطة التالية للحذف أو الإدخال.

والمشكلة تحدث إذا كان عدد القواعد المحذوفة أو المدخلة ليس مضاعفات لثلاثة نيوكليوتيدات (أي 9و6و3). .فإنه سيحدث تحريك لإطار قراءة النيكليوتيدات، وهنا أيضاً يكون تأثيرها مختلفاً بحسب موقعها، فإذا كان موقع الطفرة قرب بداية الجين. . فإنه قد ينتج بروتين غير فعال أبداً وقد يكون ضاراً أيضاً، أما إذا كان التغير قرب نهايته، فسوف يحدث غالباً تأثير بسيط في سلسلة متعدد الببتيد، بحيث قد لا تؤثر على فعالية البروتين الناتج ووظيفته.

كما أن هناك أيضاً عدة أنواع من هذه الطفرات

الطفرة الأمامية foreword والطفرة الرجعية Backword mutation

والطفرة الكابتة Suppressor mutation.

الطفرة الأمامية: وهي الطفرة التي تحدث تغييراً متقدماً في تتابع القواعد في موقع ما، بحيث يؤدي إلى قراءة الشفرة من موقع متقدم عن الموقع العادي ويؤدي إلى تغيير في التعبير المظهري للجين من التعبير الطبيعي إلى تعبير غير طبيعي. أما الطفرة الرجعية فهي تلك التي تحدث في موقع طفرة سابقة لاستعادة التعبير المظهري الطبيعي للموقع الجيني نفسه أي إن القراءة تبدأ بعد الموقع الطبيعي، في حين تتضمن الطفرة الكابتة إحداث تغيير في موقع ما غير موقع الطفرة الأمامية الأصلي، بحيث يؤدي ذلك إلى تصحيح أو إلغاء ما أحدثته الطفرة الأمامية واستعادة التعبير الطبيعي لجين في موقع الطفرة الأمامية.

3 ـ الطفرات الجسمية والطفرات الجاميطية Somatic and Germ cell mutation.

تحدث الطفرات الجسمية في الخلايا الجسدية غير التوالدية، وبذلك ينحصر تأثيرها في الخلية التي حدثت بها، وفي خط الخلايا الناجمة عنها فقط، ويقتصر تأثيرها على إحداث أمراض في الإنسان نفسه. وهي أحد المسببات لإصابة الإنسان بالسرطان، ولكنها لا تتدخل في تركيب البويضات والحيوانات المنوية ولا يكون لها تأثير على الأجنة أو الأجيال القادمة، في حين تحدث الطفرة الجاميطية في الخلايا الجنسية germ line cells وينجم عنها تغيُّر يورث

للأجيال التالية، وذلك لأنها تحدث في البويضة أو الحيوان المنوي وتنتقل إلى الجين الذي قد ينشأ عنهما، لذا فإنها تتسبب في إصابة الأجنة بالأمراض الوراثية.

نذكر هنا بعض الطفرات الجينية التي تؤثر على صحة الإنسان وحياته.

مثل: الطفرات التي تؤثر على عمليات الأيض أو أمراض الاستقلاب.

وهي تلك التي تحدث خللاً في عمليات التمثيل الغذائي لبعض المركبات في الجسم، فالطفرة الوراثية تتسبب في عدم أو ضعف تكوين أنزيم معيَّن فيسبب خللاً في سلسلة تفاعلات الأيض لبعض المركبات، وقد أطلق عليها جارود Garod 1902 اسم أخطاء الأيض الموروثة Inborn errors of metabolism. منها مثلاً الطفرات التي تؤثر على أنزيم معيّن في دورة التمثيل الغذائي للحامض الأميني ألانين Phenylalanie. فتسبب ما يطلق عليه فينيلكيتونوريا.

References الوراثة والجينات

1 - Al arrayed SS, Spectrum of Genetic diseases in Bahrain Eastern Mediterranean Health Journal, Vol 5, No. 6 1990.

2 - Jenkins J B, Human Genetics, The Benjamin/Cummings Publication Company inc. California 1983.

3 - Modell B, kuliev Am, Wagner M. Community genetics services in Europe. Report on a survey, Copenhagon, World Health Organization Regional Office for Europe, 1992 (WHO Regional Publications, European series No, 38).

4 - Community approaches to the control of hereditary diseases. Geneva, World Health Organizations, 1985 (unpublished document HMG/WG/85,10; available on request from the Hereditary Diseases Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland).

5 - Connor, J.M and Ferguson - Smith, M. A, Essential Medical Genetics, Blackwell Scientific publications (Oxford, 1993).

6 - Francis Collins and David Galas, (A new Five Year Plan for the U. S. Human - Genome project), Science, October, 1, 1993.

7 - Genetic Engineering and Biotechnology Monitor, Vol 1, No. 3, 1994.

8 - Humman Genome News: Sponsored by the U.S. Department of Energy and the National Institute of Health, vol. 6, No. 6, March - April, 1995.

9 - Mueller, R. F. and Young, I.D., emery's Elements of Medical Genetics, Churchill - Livingstone, London, 1995.

10 - Baird PA et al. Genetic disorders in children and young adults: a population study. Ammerican journal of human genetics, 1988, 42: 677 - 693.

11 - Scriver CR et al., eds. The metabolic basis of inherited disease. Vols. 1 - 3, 7th ed. New York, MC Graw - Hill (Health professions Division), 1995.

12 - Alpha - thalassaemia. Geneva, World Health Organization, 1988 (unpublished document WHO/HDP/WG/87.5: available on request from the Hereditary Diseases programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland).

13 - Hafez M et al. Demographic trends of Down's syndrome in Egypt. Journal of the Egyptain Medical Association, 1983, 66: 495 - 507.

14 - Cavalli - Sforza LL, Menozzi p, piazza A. The history and geography of human genes. Princeton, Princeton University Press, 1994.

15 - Serjeant GR. Sickle cell disease, 2nd ed. Oxford University Press, 1992.

16 - Sickle cell Disease Guideline Panal. Sickle cell disease: screening diagnosis, management, and counseling in newborns and infants. Clinical practice guideline Number 6. US Rockville, MD, Department of Health and Human Services, 1993.

17 - Ozand T, Devol EB, Generoso GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience in the King Faisal Specialist Hospital and Research Center: five years experience in the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. Journal of child neurology, 1992, 7: Supplement S4- S9.

18 - Temtamy SA et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism - experience en Egypt. In: Proceedings of the symposium on medical genetics in the setting of Middle Eastern populations. King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia, 26 - 28 October 1993. Riyadhm king Abdul Aziz City of Science and Technology, 1995.

19 - Cancer control in the Eastern Mediterranean Region, 1995 (EMARO Technical Publications Series, No. 20).

20 - Morgan J R, Gene Therapy Protocol 2nd edition Human press, 17 - 07 - 2002.

21 - Bittles AH. The role and significance of consanguinity as a demo-

graphic variable population and development review, 1994, 20: 561 - 583.

22 - Khlat M. Consanguineous marriage and reproduction in Beirut, Lebanon. American journal of human genetics, 1988, 43: 188 - 196.

23 - Der Kaloustian VM, Naffah J, Loiselet J. Genetic diseses in Lebanon. American journal of medical genetics, 1980, 7:187 - 203.

24 - Ozand PT et al. Prevalence of different types of lysosmal diseases in Saudi Arabia. Journal of inherited metabolic disease, 1990, 13: 849 - 861.

25 - Bundey S, Alam H. A five - year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding, European journal of human genetics, 1993, 1: 206 - 219.

26 - Modell B, Modell M. Towards a healthy baby: congenital disorders and the new genetics in primary health care. Oxford, Oxford University Press, 1992.

27 - Angastiniotis MA, Kyriakidou S, Hadjiminas M. How thalassaemia was controlled in Cyprus. World health forum, 1986, 7: 291 - 297.

28 - Harper PS. Practical genetic counseling, 3rd ed. Bristol, Wright, 1988.

29 - Wald NJ et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregancy. British medical journal, 1988, 297: 883 - 887.

30 - Fletcher JCm Berg K, Tranoy KE. Ethical aspects of medical genetics: a proposal for guidelines in genetic counseling, prenatal diagnosis and screening. Clinical genetics, 1985, 27: 199 - 205.

31 - Brambati B. Genetic disorders: methods of avoiding the birht of an affected child. Human reproduction update, 1993, 8: 1983 - 2000.

32 - MRC Working Party on the Evaluation of Chorion Villus Sampling. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. Lancet, 1991, 337: 1491 - 1516.

33 - Preimplantation diagnosis of genetic and chromosomal disorders.

Report of the fourth annual meeting of the International Working Group on Preimplantation Genetics, 1994.

34 - Modell B et al. EC concerted action on developing patient registers as a tool for improving service delivery for haemoglobin disorders, In: Fracchia GN, Theophilatou M. Health services research, Amsterdam, IOS press, 1993.

35 - Harris R et al. Teaching genetics to medical students. Report of a working party ot the clinical genetics committee of the Royal College of Physicians Journal of the Royal College of physicians of London. 1990, 24 (2): 80 - 84.

36 - Emery A. The relevance of human genetics in the medical curriculum. American journal of human genetics, 1989, 45: 167 - 178.