

أولاً. الوراثة والأمراض الوراثية

عرف الإنسان منذ قد الزمان وجود علاقة بين الأمراض والوراثة، حيث لاحظ الأغريق القدماء انتقال بعض الأمراض من جيل إلى جيل. كان أول من درس انتقال الصفات بين الأجيال هو ماندل *Mandel* 1865 و عام 1900 اكتشف *Weilchtein* وراثته الزمر الدموية ABO. و عام 1902 ذكر *Garrod* اليرقان الكبدية *alkaptonurea* كأول خطأ استقلاب وراثي. اقترح *Johansson* عام 1909 مصطلح "Gene" للدلالة على البنية الرئيسية للوراثة. وقد تمت دراسة كثير من الصفات الوراثية على ذبابة الفاكهة وعفنة البازلاء السوداء على مر العقود الثلاثة. كما عرض كثير من الأمراض الوراثية أهمية الإصابة بتصلب البشر مثل يرقان الفينيل كيتون *phenylketonuria* ومرض الحماض *sickle cell* و داء هنتنغتون *Huntington's disease* والتليف الكيسي *cystic fibrosis*. أظهر *Avery* عام 1944 أن الحمض نووي *DNA* هو المادة الوراثية. و عام 1953 أوضح *Crick* و *Watson* البنية الزمنية للـ *DNA*. ساد اعتقاد أوائل العشرينات للعلماء بوجود 48 صبغي كل خلية بشرية، ويتم تصحيح الرقم إلى 46 صبغي عام 1958. أدت القدرة على إحصاء الصبغيات إلى نتائج هامة في الوراثة الملوية، ففيها اكتشاف وجود صبغي إضافي، متلازمة داون *Down's syndrome* عام 1959 هو الصبغي 21.^[2]

إن كل الأمراض الوراثية متعلقة بالخلل على مستوى الحموي، لذا من المهم فهم أساسيات البيولوجيا الملوية لفهم هذه الأمراض. كان العلماء القرن التاسع عشر يشكون بأن النواة (المنطقة النووية) تحوي على آليات التوريث. ونتيجة للدراسات الهرة للخلية وجدوا فيها الكروماتين *chromatin*، وهي المادة التي تعطي النواة شكلها البيئي. حالة الملوية انقسامية. واللحظات التي تسبق انقسام الملوية يتكثف الكروماتين ليشكل أجساماً متطاولة غامقة اللون تدعى الصبغيات *chromosomes* (معناها باليونانية الأجسام الملوية). إن إعادة اكتشاف فواز ماندل بدايات القرن العشرين اقترح أن الحميات مولة على هذه الصبغيات. وتنتقل الحميات من الأب إلى النسل وتعد الوحدة الرئيسية للتوريث. كن أن تورث الصفات المسمية بين الأجيال مثل لون العيون من خلال انتقال الصبغيات من الآباء إلى نسلهم. كما كن توريث بعض الأمراض أيضاً عن طريق هذه الصبغيات.

تتكون الصبغيات من الحمض الريبي النووي *deoxyribonucleic acid* (*DNA*). حيث يؤمن الـ *DNA* مخططاً *blueprint* لكل الحميات وحميات الـ *DNA* اسم لذا فإن الحميات النهائية تؤثر على كل نواحي الجسم ووظائفه. يقدر عند الإنسان وجود حوالي 23.000 جين وحميات وهي الحميات التي تشفر الـ *RNA* أو الحميات. إن وجود خطأ في الحميات يؤدي عادة إلى حدوث مرض كن الكشف عنه. وقد تم اكتشاف وظيفة أكثر من 14.000 جين، عرف معظم هذه الوظائف عن طريق دراسة حالات الأمراض الوراثية.

توي كل الحميات المسمية الإنسان على 23 زوج تليف من الصبغيات أي ما مجموعه 46 صبغي. يكون فرد واحد من كل زوج موروثاً من الأب والفرد الآخر من الأم.

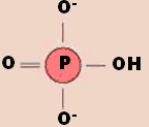
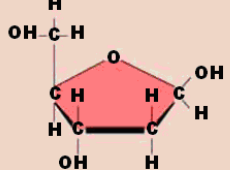
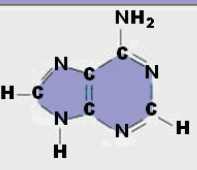
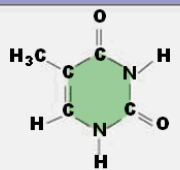
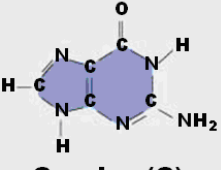
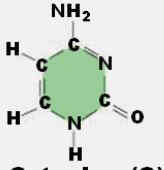
إن الصبغي الذي دد ا نس الذكور الطبيعي هو الصبغي Y، ويتم توريثه من الأب، > يوجد ص-بغبي X إضا يتم توريثه من الأم. حال وجود صبغي X كما الإناث الطبيعات فإن واحداً قد توريثه من كل من الأبوين. يتم تعطيل أحد الصبغي X الإناث الطبيعات بشكل كامل تقريباً، > أن الصبغي الآخر يقوم بالتعب عن كامل ال وتينات اشفرة عليه. لكن هذا التعطيل يتم مراحل الانقسام ا بكر ا عل ا لاي ا تلاف اختيار الصبغي اعطل ويؤدي ذلك إ تشكيل ط فسيفسائي من ا لاي. > أن ا لاي ا عند ال-ذكور لا وي إلا على صبغي X واحد يبقى فعالاً، > أن الصبغي Y لا وي سوى عدد قليل جداً من ا يينات وال مهمتها تنظيم تعب الصبغي X ا قابل.

1-1- بنية ال-DNA

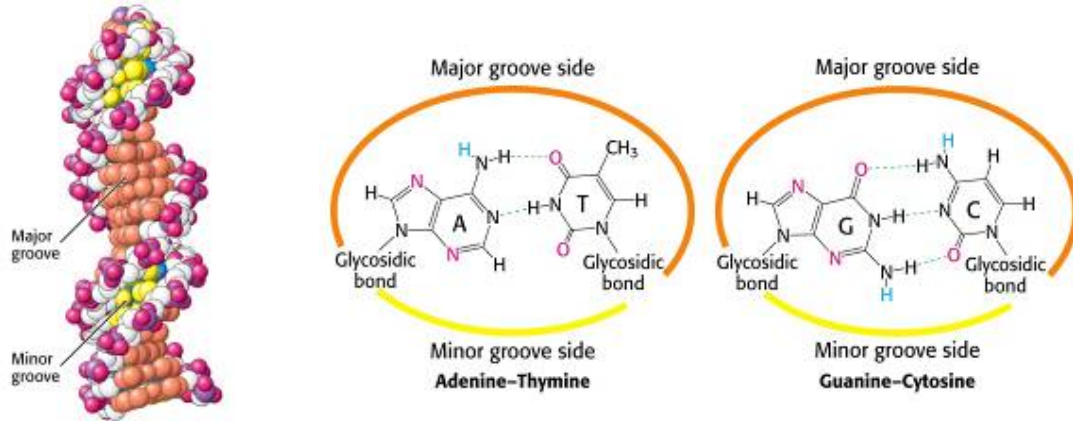
تتكون جزيئة ال-DNA بشكل أساسي من 3 مركبات: سكر اسي pentose وهو سكر الريبوز-وز ا-زوع الأوكسج ، وموعة الفسفات، وأربعة أنواع تلفة من الأسس الآزوتية -وال تدعى أس-سأ لأ-ا-ت-ستطيع الارتباط بأيون ا يدروج ا اليل ا مضية-. يتألف إثنان من هذه الأسس من حلقة مف-ردة م-ن الكرب-ون والآزوت و ا السيروزين cytosine والثيم thymine تدعى الب-ي-دينات pyrimidines. فيم-ا-يتك-ون الأساسان الآخران الأدين adenine والغوان guanine من حلقات مزدوجة من الكربون والتروج-ت-دعى البورينات purines. إن الأسس الآزوتية الأربعة يشار إليها عادة با رف الأول م-ن ا ه-ا (G, A, T, C). بعض ا شاركات ال قدمها Watson وCrick منتصف القرن العشرين كان إظهار كيف ترتبط ه-ذه ال-ب- الثلاثية فيزيائياً وتشكل الدنا. فقد اقترحا وزج ا لمزون ا ضاعف ا شهور حالياً والذي كن تصويره كسلم ملوي تشكل الروابط الكيميائية درجاته. يتكون طر السلم من السكر والفسفات ا رتبطه مع بعضها بروابط فسفو ثنائية الإستر. تتأ موعات الأسس الآزوتية من كل طرف من السلم مسافات متساوية. إن الأسس ا ارجة عن ا-ح-د أطراف السلم ترتبط بالأسس من الطرف الآخر بروابط هيدروجينية ضعيفة نسبياً. وت-شكل الأس-س الآزوتية-ا-زدوجة درجات السلم. يبدو (الشكل 1-أ) العلاقة الكيميائية ب- الأسس ويظهر كيف أن اية السلسلة تكون إما 3' أو 5'. حيث اشتقاق هذه التسمية من ترتيب الارتباط مع ذرة الكربون ا وجوده السكر.

تتكون الوحدة الأساسية ال-DNA من سكر ريبوز موع الأكسج واحد وموعة فسفات واحدة وأساس آزو واحد. وتدعى هذه الوحدة بالنوكليوتيد nucleotide. يوجد ه-اك متواليات تلفة-ة للسلسلة اكونة من عدة نوكليوتيدات وتسمى حسب متوالية الأسس الآزوتية فيها (مثلاً TAACGT).

تشفر متواليات ال-DNA هذه كل بروتينات اسم، ونتيجة ذا فإن ال-DNA ثل كمية كبة ج-د-م-ن ا لومات. و وي ا لية البشرية ما يقارب 3 مليار زوج نوكليوتيدي وهو أكثر بكت من ا اجة ل-تشف-ك-ل ال وتينات ا لوية.

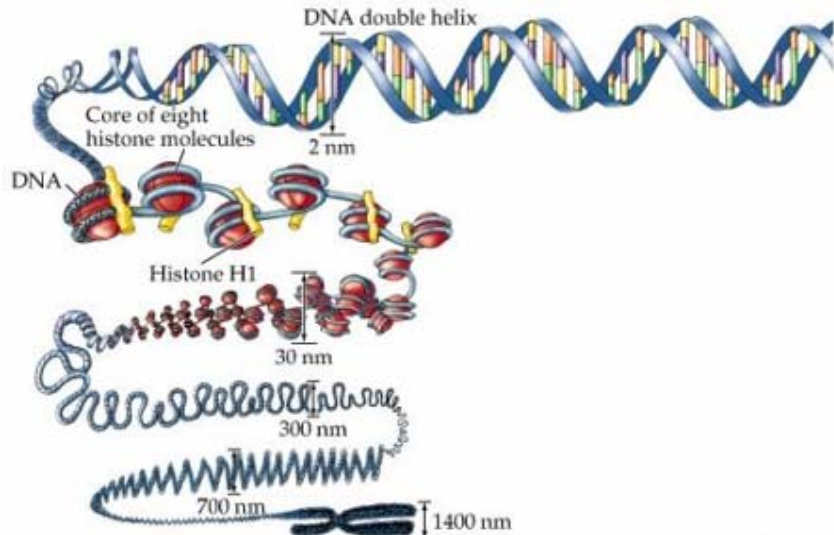
PHOSPHATE GROUP	SUGAR	BASES	
	 Deoxyribose	 Adenine (A)	 Thymine (T)
		 Guanine (G)	 Cytosine (C)

الشكل 1- أ: مكونات الـ DNA: زمرة الفسفات، سكر الريبوز، وع الأكسج، الأسس الآزوتية الأربعة.



الشكل 1- ج: حلزون الـ DNA: التفاف سلسلا الـ DNA كحلزون

الشكل 1- ب: ارتباط الأسس الآزوتية: ارتباط السيتوزين مع الغوان، والثيم مع الأدرين



الشكل 2: التفاف الـ DNA حول | يستونات وتكوينه | سيمات النووية، التفافها لتكوين العرى وفوق العرى

2-1- التفاف الـ DNA:

تظهر النشرات الـ DNA عادة كجزء حلزوني طويل ومستقيم ولكن الـ DNA لا يوجده عادة بشكل مضغوط. حيث يتسع طوله اقارب للمترين نواة خلية صفة، ويعمل هذا بكونه ملتفاً على بعضه على عدة مستويات. فأولاً يلتف الـ DNA على بروتينات كروية تدعى هستونات histones مشكلاً السُّيم النووي nucleosome. حيث يلتف حوا 140-150 نوكلّيوتيد حول كل نواة هستون، يشكل حوا 60 نوكلّيوتيد ما يدعى بفُسّاح spacer (فراغ لا يلتف حول الـ وتينات). وبعد افسّاح يعود الـ DNA للالتفاف على هستون جديد.

تلتف | سيمات النووية لتشكل بنية حلزونية تدعى | لف اللولبي solenoid. كل لفة من | لف اللولبي -وي
حوا | ستة جسيمات نووية. تنظم هذه | لفات اللولبية | عرى كروماتينية chromatin loops. وال -وي
حوا | 100 ألف أساس أزو (100kbp). إن طول الشكل النهائي للالتفاف والعرى هو 10.000/1 م -ن طول -ه
| | على (الشكل 2).

3-1- تضاعف الـ DNA:

عندما تنقسم الخلايا فإنها تشكل نسخاً متطابقة من نفسها، لذا يتم صنع نسخة من الـ DNA وتنقل كل نسخة إلى خلية جديدة. تبدأ عملية نسخ الـ DNA أولاً بفك الروابط الأيدروجينية الضعيفة، الأساس، ينتج سلسلة مفردة مع أساس آزو واحد مرتبط. إن مفتاح هذا الانتساخ هو ارتباط الأدن مع الثيم، والسيتوزين مع الغوان، والذي يدعى بارتباط الأساس التكميلي complementary. إن الأساس المفردة الناتجة تذب نوكلّيوتيدات حرة ترتبط فقط عندما تكون متطابقة، مثلاً فإن تـا الأساس ATTCGT يربط التـا التـا تـا تـا له TAAGCA. إن السلسلة المفردة يمكن أن تكون مصفاً template، تب على أساسه السلسلة التكملة. ينتج عند نهاية التضاعف سلسلة جديدة مزدوجة مطابقة للسلسلة الأصلية عوضاً عن كل سلسلة مفردة.

يوجد العديد من الإنزيمات المتعلقة بتضاعف الـ DNA. يفك أحد هذه الإنزيمات -ضاعف الـ 1- زون وتبقى السلسلة المفردة متباعدة ، > تقوم إنزيمات أخرى بنسخ الـ DNA. أحد أهم هذه الإنزيمات هو بوليميراز الـ DNA أو (DNA polymerase) الذي يسر على طول سلسلة الـ DNA المفعلة -ردة م-ضيقاً النوكليوتيدات مرة على الطرف 3' لكل من السلسلتين (الطرف الذي يبدأ مجموعة 3' حرة على الريبوزم وع الأوكسجين). يشار إلى التسلسل باتجاه 5' صطلح أعلى الـ upstream ويشار إلى الاتجاه 3' -صطلح أدنى الـ downstream.

يقوم بوليميراز الـ DNA بوظيفة أخرى عدا عن وظيفة إضافة نوكلئوتيدات جديدة وهي تدعى القراءة الاختبارية proof reading. حيث يعيد قراءة الأسس الجديدة إضافة ليتأكد من وجود سلسلة متممة صحيحة، وبذلك يزيل النوكليوتيد الماطن ويضع بدلاً عنه نوكلئوتيد صحيح ما يزيد من صحة نسخ الـ DNA.

4-1. الانتقال من ا بنات إ ال وتينات:

> أن ال-DNA يتشكل ويتنسخ نواة ا لىة فإن ال وتينات تصطنع ا يو . لـذا ـب أن تنتقل ا لومات ا نواة ال-DNA إ ا يو . يتم ذلك باستخدام مركب وسىط يدعى رنا (ا مـص النووى الرىبى) RNA (ribonucleic acid). وهو مركب له العىىى من الوطائف والأشكال أ هــا الـ RNA ا رـسـال mRNA. تتضمن عملية الانتقال من ال-DNA إ ال وتينات جزء رئيسى و ا الانتساخ والتر ـة. ىـتم انتساخ ال-DNA إ mRNA، الذى ىترك النواة لىترجم إ بروتينات.

ىكون ال-RNA مشأ كىمىائىأ للـDNA ا حتوائه على سكاكر و موعات فسفات وأسس آزوتىة. لكـذـه تلف عن بنية ال-DNA الأولى بأمرىن أساسى : السكر هو رىبوز الـRNA > أنه رىبـوزـمـوع الأوكسجـ الـDNA، كما أن الـRNA وى أساس الورىاسىل uracil عوضأ عن الثىم موعة الأسس الأزوتىة الأربعة. ومن ناحية البنية ىشبه الورىاسىل الثىم كذأ، وكن أن ىرتبط مع الأذـ. كما ىوجد اختلاف آخـر بـ الـDNA والـRNA هو أن الـDNA ىتواجد بـشكل سـلسـة مزدوجة > أن الـRNA ىكون على شكل سلسلة مفردة غالبأ.

5-1- الانتساخ:

إن الانتساخ هو العملية الـ ىتشكل من خلا ا متوالىة الـRNA من مرصاف الـDNA. و اركب الناتج عـن هذه العملية هو الـRNA ا رسال. بـء عملية انتساخ الـRNA ىرتبط أـىـ بولىم ارات الـRNA وهـو RNA polymerase II إ موقع إـعزاز promoter. و اـعزاز متوالىة من النوكلىوتىىىات ىوجد أعلى ا رى upstream من ا . ىفك بولىم ارات الـRNA جزءأ من سلسـة الـDNA عن بعض ا عل الأسس الأزوتىة مكشوفة. وتشكل إـىـى تلك السلسـة أساسأ لنسـخ الـRNA وتـدعى با رصاف (أى القاعـة الـ ىتم رصف أو ترتىب الأسس ا بىى عليها). وعلى الرغم من أن أى من هاتى السلسـة كـن أن تعمل كمـرـصـاف لـنـسـخ الـRNA، إلا أنه ىتم نسـخ سلسـة واحة فقط منطقة الصبغى ا عطاءة. ىتم بىى أى من السلسـة سـعمل كمـرـصـاف بـواسـطة متوالىة اـعزاز الذى ىوجه بولىم ارات الـRNA با اه معـ على طول سـلسـة الـDNA. وكن تصنىع جزىئة mRNA بالا اه 3' → 5' فقط. إن سلسـة ا رصاف تـدعى بالسـلسـة ا عاكـسة للـمـعـ antisense.

بـء انتهاء انتساخ mRNA ىتم وضع فلنسوة cap على طرفه بإضافة نوكلىوتىىى غواز معدل على الطـرف 5'. وىبـو أن ءور هذه الفلنسوة هو اىة RNA من التفكك خلال لىق ال وتينات وتساعد بىى نقطة البـىـاءة.

تستمر عملية الانتساخ > الوصول إ متوالىة الانتهاء termination sequence. و هذه النقطة ىتم إـضافة 100-200 أساس أذـ على اىة 3' من mRNA. وتـدعى هذه البنية بالذىل منعد الأذـ poly-A tail. وقـىـكون ا ءور استقرار جزىئة mRNA عـنـد و صوا إ ا يو . وىستمر بولىم ارات الـRNA عاـة بـدها نسـخ الـDNA لـعة آلاف من الأسس الأزوتىة. ولكن mRNA الذى ىضاف بـء الذىل عـىـى الأذـ تـفى أو

يضع. و النهاية ينفصل mRNA كسلسلة مفردة عن DNA والبوليم از. تدعى ا زينة حينها بناتج التر -ة
الأو primary translate.

6-1- التر ة وتنظيم التعبير :

تدعى بعض ا ينات ينات "التدب، ا " house keeping genes، لأ ا تترجم كل خلايا ا سم وتسهم
إنتاج مواد ضرورية لصيانة ا لايا والاستقلاب. لكن بعضها الآخر ينتسخ أماكن أو مراحل معينة فقط.
ينشط الانتساخ عن جزء صغ متنوع variant من ا ينات معظم ا لايا، ا يشرح وجود اختلاف ك ب
ا لايا ال وى متواليات ال-DNA نفسها لكنها تصنع منتجات بروتينية متنوعة. مثلاً إن جينات الغلوب تترجم
فقط أرومة الكريات ا مر hematocytoblast وجينات مستقبلات LDL تنتسخ فقط ا لايا الكبدية.

تشارك العديد من ال وتينات عملية الانتساخ. بعض هذه ال وتينات ضروري لانتساخ كل ا ينات البنيوية
وهي تدعى بعوامل الانتساخ العامة. بينما توجد بروتينات أخرى تدعى بعوامل الانتساخ النوعية لك أوار أكثر
صصاً تفعيل بروتينات ددة مراحل ددة من حياة ا لمية. فمثلاً إن بوليم از II-RNA ا ذكور سابقاً
هو من عوامل الانتساخ. حيث يلعب هذا الإنز دوراً حيوياً بارتباطه منطقة من اعزاز، لكنه لا يستطيع ديد
موقع اعزاز لوحده، لذا فهو غ قادر على إنتاج كميات هامة من ال وتينات. إن الانتساخ الفعال يتطلب وجود
تفاعل ب عدد ك ب من العقدات (حوا 50 بروت تلف) يتضمن هذا وجود عوامل انتساخ عامة أساسية
ترتبط مع بوليم از RNA على متواليات ال-DNA ددة منطقة التحريض. إن عوامل الانتساخ العامة تسمح
لبوليم از RNA بالارتباط منطقة التحريض حيث يعمل بفعالية الانتساخ.

7-1- نصف ا Gene splicing:

دث خطوات هامة حقيقات النوى قبل أن رج هذا ال-mRNA من ال-واة بعد انتساخ mRNA
الأساسي كنسخة متممة امأ. رصاف ال-DNA. تتم إزالة أجزاء من RNA بواسطة إنزات النواة. يعاد لصق
هذه الأجزاء الباقية ليشكل mRNA الذي رج إ ا يو. تدعى الأجزاء القصوة بالإنترونات introns. أما
الأجزاء ا ارجة وال ترمز ال وتينات فتدعى بالإكسونات exons. رج ناتج الانتساخ الناضج م-ن ال-واة إ
ا يو عند اية عملية النصف.

وي بعض ا ينات على مناطق نصف بديلة، الأمر الذي يسمح لنفس ناتج الانتساخ الأو نفسه بأن يقطع بطرق
تلفة، ومؤدياً إ وجود نواتج بروتينات تلفة امأ للج نفسه. كما أن وجود أخطاء تقطيع ا يؤدي إ
أخطاء الانتساخ وأخطاء ال وتينات ا قد يتسبب دوث مرض وراثي.

8-1- الترميز الوراثي والترجمة Genetic code and translation:

تتألف الـ وِتينات من عديد بيتيد واحد أو أكثر. ويتكون عديد البيتيد من متواليات من الأحماض الأمينية. وفي جسم الإنسان على عشرين نوعاً مختلفاً من الأحماض الأمينية. ولأنه يوجد فقط أربعة أنواع فقط من الأسس الآزوتية الـ RNA، فإننا نحتاج إلى ثلاثة منها لتشيف الأحماض الأمينية العشرين المختلفة. تدعى هذه الثلاثيات بالـ الروايز (codons). والعلاقة بين الروايز والـ حمض الأميني القابلة لها تدعى بالشفيرة الوراثية. يوجد 64 رايـزة متنوعة، تعد ثلاثة منها إشارة لانتهاء الترجمة وتدعى بروايز التوقف stop codons وهي UAA و UGA و UAG. إن الروايز الباقية هي خاصة بالأحماض الأمينية، وذلك يعني أن معظم الأحماض الأمينية لها أكثر من رايـزة واحدة لتشيفها. وكقاعدة فإن جميع الكائنات الحية تستخدم نفس شيفرة الـ DNA القابلة للحموض الأمينية. ويوجد استثناء وحيد هذه القاعدة المتعدرات mitochondria، حيث الروايز تشفر أحماضاً مختلفة عن تلك الموجودة في الخلية الأم. يعمل الـ mRNA كمرصاف لتصنيع عديد البيتيدات. لكنه لا يستطيع الارتباط مباشرة بالأحماض الأمينية لذا تتواسط هذه العملية جزيئات وسيطة تدعى بالـ tRNA (transporter RNA)، وهي نوع من الـ RNA يتكون من حوالي 80 نوكلوتيد. يرتبط الطرف 3' منه بمضاميد وينقل على نفسه على شكل ورقة ثلاثية ملطرفها النصفية ثلاثة أسس آزوتية يـزة حسب نوع الحمض الأميني المرتبط، وهي تقابل الـ رايـزة وتدعى بالـ مقابلـة الرايـزة anticodon. يتم الارتباط بين الرايـزة والـ tRNA مركب هيو يدعى بالريبوزوم ribosome يتكون من إنزيمات مع نوع خاص من الـ RNA يدعى الـ rRNA (ribosomal RNA). يـساعد هذا العقد على ارتباط mRNA بالـ tRNA وتشكيل عديد البيتيد.

تبدأ عملية الترجمة برايـزة البدء وهي AUG والـ تقابل الحمض الأميني ايتيون. ويزال ايتيون عادة من أول عديد البيتيد بعد انتهاء الترجمة. يتم إضافة tRNA جديد وسحب الريبوزوم على طول mRNA > يصل للـ رايـزة التوقف فتنتهي عملية الترجمة. وقبل أن يطرح عديد البيتيد ليصبح بروتين فعال يحدث عليه تعديلات ما بعد الترجمة post-translational modification، وهي تأخذ العديد من الأشكال المختلفة تتضمن: التقطيع إلى عديد بيتيدات أصغر أو الارتباط بعديد بيتيدات أخرى ليشكل بروتيناً أكبر أو إضافة طرف سكري لعديد البيتيد. إن هذه التعديلات ضرورية لضمان شكل فراغي صحيح للبروتين الناتج وتثبيت بنيته.

9-1- الطفرات:

عند البشر أنواع مختلفة من التنوع الجيني، تتظاهر اختلاف الصفات الظاهرية كالطول ولون العيون والبشرة. كما تتظاهر طيف واسع من الأمراض الوراثية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis والنمط الأول من الـ ورام الليفاني العصبي neurofibromatosis.

إن كل الاختلافات الجينية تنشأ نتيجة عملية تدعى الطفرة mutation، وهي بالـ التعريف تبدل متواليات الـ DNA. قد تصل الطفرات إلى ملايين النسخ أو اسمية. إن الطفرات الملائمة اسمية قد تؤدي إلى السرطان لذا هي مهمة أيضاً. لكننا سنتكلم عن الطفرات الملائمة نسبة فقط.

نتيجة للطفرة فإن | قد تلف بتسلسله | الأفراد، وهذا الاختلاف بالتسلسل يدعى بالألائل alleles. وموقع | على الصبغي يدعى با وضع locus. عندما تلك شخص ما الأليل نفسه موضع | البيتاغلو، على- الصبغي 11 مثلاً فإن | الة تدعى بالزوت متمائلة الألائل homozygote ، و | حال اختلفت الألائل بتسلسل ال- DNA تدعى بالزيجوت متغايرة الألائل heterozygote. تدعى الألائل | وجوده على موضع | -النمط | يني Genotype. و | حال كان لدى موضع ما اثنان من الألائل أو أكثر بتواتر أكثر من 1% | -السكان صار يدعى هذا | وضع باُتعدد الأشكال polymorphic.

10-1- أاط الأمراض الوراثية:

إن التبدلات | جينات الإنسان وازج | هذه التغيرات قد يؤدي | اضطرابات جينية. | -تصنيف ه- هذه الاضطرابات | عدة موعات رئيسية:

1. الاضطرابات الصبغية: هذه الاضطرابات يكون كامل الصبغي أو أجزاء كبيرة منه مفقوداً أو متضاعفاً أو متبدلاً. تشاهد هذه الاضطرابات | أمراض مثل متلازمة داون (تضاعف الصبغي 21) ومتلازمة ترنر (فقدان الصبغي X).

2. الاضطرابات | واحد: تدعى عادة بالآلات اندلية أو اضطرابات | الواحد-د. م-ن الأمثلة الشبه | على هذا الاضطراب هو التليف الكيسي ومرض | ألمية | انجليزية والناعور.

3. الاضطرابات عديدة العوامل: تنتج من مزج عدة أسباب جينية وبيئية. تندرج ضمن هذا التصنيف العديد من الإعتلالات الولادية مثل القلح | نكي cleft palate، والعديد من الاضطرابات المعروفة | -لدى البالغ | فيها الأمراض القلبية والسكري.

4. اضطرابات التقدرات: يوجد عدد قليل من الأمراض | تسببها التبدلات | الصبغيات | تقدرية.

- إن أحد أهم الطفرات | دث | واحد هي استبدال زوج من الأسس الآزوتية. عندما | يستبدل ه-ذا الزوج بزوج آخر دث طفرة نقطية، | قد يسبب تبدل | مض الأمي | قابل |. ولكن العديد م-ن ه-ذه الطفرات لا تعكس أي تبدل | الناتج | وتي | تدعى هذه الطفرات بال-صامتة silent mutation. أم-ا الطفرات | الصامتة فهي على نوع | فهي طفرة مغلطة missense وال | تنتج تبديلاً | مض أمي | واحد-د. وطفرات هراثية nonsense وال | تنتج رامزة توقف mRNA، وينتج لدينا | اية | ناضجة لعديد الببتيد-د لأن روامز التوقف تنهي تر | ال-RNA. وبالعكس فإن تبديل رامزة توقف لترمز | صاً أمينياً يؤدي | عديد ببتيد متناول بشكل | طبيعي. وهذه التبدلات | متواليات | اص | الأمينية عمقت | معرفة بالعديد من وظائف | وتينات | مفقودة.

- إن النمط الآخر الشائع من الأمراض البينية هو حذف (deletion) والغرز insertion لأساس أزواج أو أكثر. تنتج هذه الطفرة زيادة أو نقصاً الباض الأمانية لا وتة ا قد يؤدي إ حالات خطأ. أحد الأمثلة على هذه الطفرات هو وقوع الشكل الشائع رض التليف الكيسي نتيجة حذف 3 أسس أزوتية. كما أن ا حذف والغرز يكونان خطرين بشكل خاص عندما لا تكون الإضافة من مضاعفات الرقم ثلاثة لأن الروامز مكونة من ثلاثة أسس أزوتية وتة كهذا يؤدي إ تة الترميز الوراثي ا دى وهذا ما يدعى بطفرة انزياح الإطار frameshift mutation.
- يوجد أيضاً طفرات منتشرة على نطاق واسع تنتج عن تضاعف البينات مثل متلازمة Carrot-Marry tooth ال وصفها منذ أكثر من قرن كمرض ا هاز ا يكلي ا يطى يؤدي إ لمل عضلات الأطراف حوا شخص من كل 2500. وي عادة نسخة إضافة من a p22 على الصبغي 17 الذي يرمز بروتو a myelin.
- يوجد هناك ط آخر من الطفرات الذي يعدل من الترة والانتساخ تدعى بطفرات اعزاز، والة كمن أن تنقص ألفة البوليم از للمعزاز وتنقص كمية mRNA الناتجة وبالتا كمية الة وتة النهائي ا لية.
- بالإضافة إ هذا توجد طفرات تصيب مواقع التضاعف وهي تكون علة على ا دود بة الانترونات والاكسونات. تؤدي إ تة مكان إشارة التقطيع ا يؤدي إ اختلاف mRNA النهائي.
- وي العديد من ا ط متواليات الـ DNA نسخاً متكررة من نفسها مثل SINE و Alu repeats والة تشتهر بالإصابة بالطفرات وخاصة من نوع طفرات انزياح الإطار.
- إضافة عناصر متحركة mobile elements تؤدي إ حالات مفردة من النمط الأول مـن الـ ورام الليفـي العصبي neurolymphomatosis و حثل دوشن العضلي و الثلاثيمية بيتا و سرطان الثدي العائلي وسرطان القولون والناعور A و B.^[2]
- آخر ط من الطفرات هي الطفرات الة صل على التكرارات الطرفية tandem repeated DNA وبالعادة تكون وحدة التكرار مؤلفة من ثلاثة أزواج من الببتيدات تكون بأعداد قليلة الأشخاص الطبيعي وتكون موجودة بأعداد قليلة على الصبغيات و أماكن معروفة. إلا أن هذه التكرارات تزداد بشكل كبـ خـلال الانقسام أو التطور ا نى ا يؤدي إ حصول ا واليد ا دد على مئات وأحياناً آلاف من هذه التكرارات. عندما دت هذه الزيادة تؤدي إ أمراض وراثية منها موضوع هذه الرسالة "متلازمة الصبغي X | ش". تدعى هذه التكرارات بالتكرارات ا مة extended repeats. وهي تنتقل من اريض إ نسله.

11-1- التخلق انوا epigenesis

تطور ا تعضيات عديدة ا لايأ مئائ الأاط الظاهرية ا لموبة دون تغ متواليية ا ينوم لأغلبها. و كنها ذلك عن طريق تطبيق وذج انتقائي للتعب ا ي ، وهذا ينجم عن التفاعل ب ا علومات ارمزة على ا ينوم والعوامل ا ارجية. لكن نتيجة هذه التفاعلات تكون مستقرة لفترات طويلة وبدون تغير متواليية الـ DNA الأساسي. تدعى هذه بالآليات ا تعلقة بالتخلق اُتوالي epigenetical mechanisms. وهي تؤمن طريقة زن ا علومات على الـ DNA دون تغير ه، وقد تكون نتيجة التفاعل ب الـ DNA و الـ RNA، أو بإضافة علامات على الـ DNA نفسه. تشتمل هذه الآليات على:

I. مثلة الـ DNA (DNA methylation): هي العملية الكيميائية أو الإنزيمية لإضافة جذر ميثيل CH_3 على السيتوزين، ليتشكل مركب 5-methylcytosin (عند الفقاريات). يتعرض DNA الفقاريات للمثلة عادة على جزر CpG (تدل p على أن السيتوزين والغوان على سلسلة واحدة). و هذه اناطق يكون التسلسل اقابل هو CpG أيضاً ا يسمح تيلة سلسل الـ DNA ا منطقة نفسها. يعتقد أن هذه العملية دت بشكل أساسي اراحل الأو من اياة ا نبينية. وتبدأ تيلة جديدة (de novo) لسلسل الـ DNA ، عند انقسام الية اراحل العمرية التالية صل كل خلية جديدة على سلسلة تيلة ليقوم إنز DNMT1 (DNA methyltransferase) بإضافة جذر ميثيل على السلسلة اقبالة. من السهل أن دت عملية نزع أم من 5-methylcytosin ليتحول إ ائيم (ا يزيد من احتمال حدوث الطفرات)، نلاحظ حدوث نزع للمثيل كامل اراحل ا لايأ ا نسبية (الأعراس germ line). ورغم عدم وجود تصور واضح حول الآلية افضلة لإضافة وإزالة ايتيل، تبقى هناك أدلة كثة على أن ا تيلة تلعب دوراً هاماً السيطرة على التعب ا ي حيث تترافق عادة مع تثبيط التعب عن اينات. يلاحظ نسبة كبة من أنواع اعزاز الغنية بتكرارات CpG، وال تترافق عند مثيلتها مع نقص التعب ا ي . كما تتدخل ا تيلة آليات ا فاط على تعطيل الصبغي X. لكننا نشاهد هبوطاً مثيلة اينات مع ازدياد العمر (مثل ج مستقبل الإستروج) ا قد يفسر فقد السيطرة على ا لايأ الشيخوخة.

II. تعديل الكرومات Chromatin modification: يتم إطلاق زمر أستيل من ذيول ا يستونات بواسطة موعة إنزات HATs (histone acetyl-transferases)، و هذه االة تنقص شحنة ا يستونات السالبة ا يؤدي إ تقار ا وبالتالي صعوبة وصول البوليم از وفيامه بانتساخ الـ DNA. هذه العملية عكوسة لوجود إنزات HDACs (histone deacetylases). دت إعادة ترتيب الكرومات Chromatin rearrangement لمق بنية غ قابلة للاختراق وانتساخ اينات منها. ويشمل إزالة ا يستونات من أماكن ددة أو مثيلتها أو فسر ا. إن شدة التفاف ا سيمات النووية على بعضها تؤثر قدرة البوليم از على الوصول إ ا لانتساخه ا ينقص إنتاج الـ RNA ويؤثر على وظيفته ا لية.

تركز الدراسات ا الية على مثيلة الـ DNA عند حقيقيات النوى كأهم الآليات للتحكم بالتعب ا ي . وهـ ي
دث عند الثدييات بشكل أساسي على الزوج النوكليوتيدي CpG، وال يكون 60-90% منها تـ يلاً عند
البشر.^[6] تتركز ا تيلة ا لاياء الطبيعية على ا ناطق ال و ي عدداً قليلاً من أسس CpG. > أن ا نـ اطق
الغنية ذه الأسس تبدو مية من التعديل، وهذه ا ناطق تقوم بدور منظم لانتساخ ا ينات. فقد دلت التجـ ارب
على ا لية البيضية للقيطم (جنس من ال مائيات) *Xenopus oocyte* أن ريض مثيلة الـ DNA يـ ودي إ
نقص التعب ا ي . وبالعكس فإن معاة ا لاياء بالـ 5-azacytidine يزيل مثيلة الـ DNA وبعيد تفعيل ا ينات
الصامته (ا ينات ال لا يتم التعب عنها).^[7,8] يبدو من ا هم ألا توجد مثيلة للـ DNA على جزر CpG ما قبل
ا ينات الفعالة، كما أن ا تيلة موجودة على الصبغي X ا عطل فقط وليس الصبغي الفعال. الاقتراح بأن ا تيلة
تعيق عملية تعرف العوامل ا رضة للانتساخ إ مناطق ارتباطها ا مثيلة. ولكن توجد بعض الدراسات تدل على أن
مثيلة الـ DNA تؤدي إ تكثف موضعي للكرومات ا نغ فراغياً ارتباط هذه العوامـ ل.^[9,10] كمـ ا نقةـ رح
دراسات أخرى أن مثيلة الـ DNA ذب بروتينات خاصة إ هذه ا وافع لتغطيتها و نغ بالتا عملية الانتـ ساخ.
^[11] كما أن معظم هذه الأخر ة تتواجد مرتبطة ب و تينات مزيلة لأستلة الكرومات ا لعلها تؤثر سلباً على انتساخ
ا ينات.^[12]

12-1- وراثة الأمراض ا تعلقة بالصبغيات ا نسبة

إن ا بنات ا رتبطه با نس تقع إما على الصبغي X أو الصبغي Y. و ا أن عدد ا بنات ا معروفة بوجودها على الصبغي Y لا يتجاوز بضع عشرات فإن الاهتمام يتركز عادة على الأمراض ا تعلقة بالصبغي X.

1-12-1 الصبغي X:

دث عند الإناث تغ ا صبغية مع وجود زوج من صبغيات X، حيث يتم تعطيل أحد ا بشكل شبه كامـل متحولاً إ جسم Barr ا راحل الأو من التطور ا ني، ويتم اختيار الصبغي بشكل عشوائي حسب ـط يدعى النمط الفسيسيائي. يتم تعطيل الصبغي بتغليفه بنوع فعال من RNA (من جـ يدعى Xist) الذي يط به بشكل كامل. كما تشمل عملية التعطيل على مثيلة جزر CpG وضغط الكرومات .

2-12-1 الوراثة ا تنحية والوراثة السائدة للصبغي X:

إن وراثة كـ من الأمراض ا توجد على الصبغي X هي وراثة متنحية مثل الناعور A و ا تـلـ من نمط دوشـ. Duchenne وعمى اللون الأـر والأخضر. ـ تلف وراثة هذه الأمراض عن تلك ا اصة بالصبغيات ا سمية، حيث توجد نسخة وحيدة فعالة عند الإناث كل خلية، لكن النمط الإـ ا تـلط (فسيسفائي) لذا تعبر نصف ا لايا عن ا السليم والنصف الآخر عن ا اصاب. وعادة ما تكون كمية الناتج الـ وتي النهائي الـسليم 50% من الكمية الطبيعية. بينما تلف الوضع بالنسبة للذكور الذين لديهم صبغي X واحد فقـ ـط ـا ـعـا هم يتأثرون با رضـ لكون الصبغي Y لا ـل جينات سليمة مقابلة. ينتقل ا ا عطوب لنصف الذكور من الأم فقط (لاف جينات الصبغيات ا سمية) بينما ـل نصف الإناث الصبغي ا اصاب من الأم وتقوم بدور ناقل. ويعـد انتقال ا رض من الأب أكثر ندرة هذه ا آلة.

من ناحية أخرى تعد الأمراض ذات الصبغة الوراثية السائدة و ا تعلقة بالصبغي X أقل عدداً مـ ـن الأمـراض ذات الوراثة ا تنحية على الصبغي X. وأحد الأمثلة على الأمراض السائدة متلازمة Rett وهي اـضـطراب ا لتـطـور العـصـ يصيب 10.000:1 من الإناث ونسبة أقل من الذكور، يتجلى بأعراض توحدية وإعاقه عقلية ونوبات صرع و مشية مترنحة، و ا اسؤول عن هذا الاضطراب عادة هــو ـMECP2 (methyl CpG binding protein 2) الذي يقوم بتنظيم التعبير ا يـ للعديد من ا وراثات عن طريق الارتباط بتتاليات CG ا متيلة ا وجوده ا هـة 5 من بعض ا بنات ا ا يساعد على كتبها. وتعطل هذا ا يقود لتعب غـ سليم لبعض الـ و تينات الـ تـتـدخل تطور الدماغ.