



الوراثة و تطبيقاتها فى الزراعة

أ.د. محمد عبد السلام راشد

أستاذ و رئيس قسم الوراثة

كلية الزراعة – جامعة عين شمس

أ.د. فتحى محمد عبد التواب

أستاذ الوراثة

و البيولوجيا الجزيئية المتفرغ

قسم الوراثة – كلية الزراعة

جامعة عين شمس

المحتويات

الصفحة

حقوق النشر

5	مقدمة
7	الفصل الأول : تركيب ووظائف المادة الوراثية
15	الفصل الثاني : تكرار وتناسخ د ن أ
28	الفصل الثالث : تركيب و تكرار الكروموسومات
41	الفصل الرابع : الوراثة الانتقالية (المنديلية أو الكلاسيكية)
54	الفصل الخامس : تحورات النسب المنديلية
69	الفصل السادس : وراثة الجنس.
82	الفصل السابع : الإرتباط و تحديد الخريطة الكروموسومية.
95	الفصل الثامن : الاحصاء البيولوجي.
107	الفصل التاسع : تطبيقات التكنولوجيا الحيوية فى تحسين الإنتاج الزراعى.
125	الفصل العاشر: الوراثة البشرية و وراثة السلوك.
152	المراجع

اسم الكتاب: الوراثة وتطبيقاتها في الزراعة
أسماء المؤلفون: أ.د/ فتحي عبد التواب
أ.د/ محمد عبد السلام راشد

رقم الإيداع: 17615 / 2007

التسجيل الدولي: 2-309-237-977

الطبعة الأولى : 2007

حقوق الطبع والنشر محفوظة لمركز التعليم المفتوح بكلية الزراعة - جامعة عين شمس ، ولا يجوز نشر أي جزء من هذا الكتاب ، أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله على أي وجه، أو بأي طريقة ، ، سواء أكانت إلكترونية ، أو ميكانيكية ، أو بالتصوير ، أو بالتسجيل ، أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر على هذا كتابة ومقدماتاً

مقدمة

يعتبر علم الوراثة من العلوم الديناميكية التي ترتبط ارتباطا وثيقا بمجالات الانتاج سواء الزراعى أو الدوائى أو الصناعى كما أنها تلعب دورا أساسيا فى حياتنا حيث يؤدى فهم عملية التوارث الى التعرف على الامراض الوراثية التى تصيب الانسان و كيفية تفادى الاصابة بها أو العلاج بالجينات **Gene Therapy** وقد زادت أهمية الوراثة بعد التوصل الى التركيب الدقيق للجينوم البشرى مما يجعل من الممكن التنبؤ باحتمالات الصحة والمرض فى وقت مبكر من عمر الانسان.

كما تلعب الهندسة الوراثية وتطبيقاتها دورا حيويا فى تحسين الانتاج النباتى والحيوانى كما و نوعا مما يساعد فى تضيق الفجوة بين الانتاج والاستهلاك خصوصا مع التزايد المستمر فى السكان و خاصة فى الدول النامية ومنها مصر. لقد قدمت تطبيقات الهندسة الوراثية العديد من الانجازات فى مجالات تحسين البيئة والتقليل من استخدام المبيدات الحشرية ومبيدات الحشائش كما ساهمت فى انتاج محاصيل متحملة للعوامل البيئية غير المناسبة مثل الجفاف والملوحة والحرارة العالية مما جعل فى الامكان ترشيد استخدام المياه فى الرى والتوسع فى زراعة الصحراء.

بالاضافة الى ذلك، أمكن انتاج نباتات مقاومة للأمراض مما يقلل من الخسائر فى المحصول والتي تنتج من الاصابة ببعض الامراض النباتية. كما أمكن بطرق الهندسة الوراثية انتاج امصال للوقاية من الامراض البشرية والحيوانية مما يساهم فى تحسين صحة الانسان والحيوان . يحتوى هذا الكتاب على فصولا للتعرف على طبيعة المادة الوراثية وكيفية انتقالها من جيل الى جيل بالاضافة الى رسم الخرائط الوراثية وتحديد مواقع الجينات

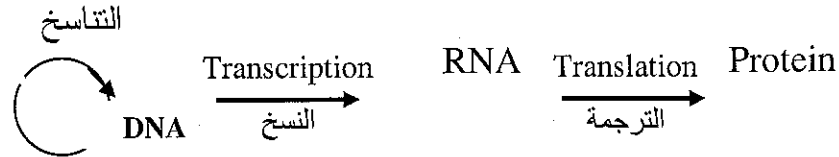
الفصل الأول

تركيب ووظائف المادة الوراثية

مقدمة:

منذ إكتشاف قوانين مندل وحتى وسط عام 1940 لم يكن أحد يعرف الأساس الكيماوى للوراثة . و كان المفهوم الشائع خلال تلك الفترة أن المكون الرئيسى للكروموسومات وهو البروتين يعتبر المادة الوراثية . إلا أنه بفضل نتائج تجربتين رئيسيتين (كما سيأتى بعد) أمكن التحقق من أن المادة الوراثية هي د ن أ (حامض ديوكسى ريبونوكليك) فى معظم الكائنات فيما عداً بعض الفيروسات التي تكون المادة الوراثية فيها عبارة عن جزئ ر ن أ (حامض ريبونوكليك) بدلاً من د ن أ . وقد تحدد تركيب د ن أ فى الخمسينات من القرن الماضى كما تم إقتراح كيفية تكرر (تناسخ) جزئ د ن أ . ويتم نسخ المعلومات الوراثية التي يحتويها د ن أ إلى جزيئات من ر ن أ بعملية تسمى النسخ Transcription ويتم بناء البروتين طبقاً لتتابعات النيوكليوتيدات الموجودة على جزئ ر ن أ بعملية يطلق عليها الترجمة translation ويطلق على المعادلة التي تبين تدفق المعلومات الوراثية من د ن أ إلى ر ن أ ثم إلى بناء بروتين بالمعادلة المركزية

Central Dogma



و منذ تمت هذه الإكتشافات زاد الإهتمام بدراسة الطاقم الوراثى الكامل للكائنات المختلفة. و يطلق على النسخة الكاملة لجزيئات د ن أ فى كائن ما بالجينوم . genome

بمعنى أن الجينوم فى الكائن ثنائى المجموعة الكروموسومية عبارة عن المجموعة الأحادية haploid من الكروموسومات و جميع الجينات التي تحتويها.

تركيب جزئ د ن أ DNA Structure

إقتراح واتسون وكريك Watson and Crick عام 1953 نموذج لتركيب جزئ د ن أ (الشكل 1-1) حيث إفتراضاً أن جزئ DNA يوجد عادة فى صورة سلسلتين ملتفتين حول بعضهما فى صورة حلزون مزدوج يمينى الدورة يسمى

على الكروموسومات كما يشتمل على فصلا فى الاحصاء البيولوجى لما له من أهمية فى إختزال و تحليل البيانات البيولوجية.

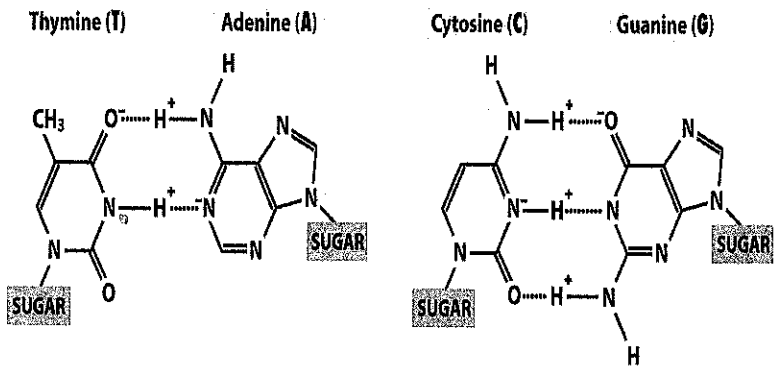
كما يضم الكتاب فصلاً مطولاً عن تطبيقات التكنولوجيا الحيوية فى تحسين الانتاج الزراعى، و ينتهى الكتاب بفصل عن الوراثة البشرية ووراثة السلوك.

و نحن أذ نقدم هذا الكتاب الى الطلبة والباحثين فى مجال العلوم الزراعية نأمل ان نكون قد ساهمنا بجهد متواضع فى اثراء المكتبة العربية بهذا الاصدار الحديث.

المؤلفان

مايو 2007

و قد إستعان هذان العالمان بالنتائج التي سبق أن أعلنها شاراجاف Charagaf والتي سميت قاعدة تزاوج القواعد base pairing حيث حدد العلاقة بين أزواج القواعد النيتروجينية بحيث لا بد أن تتقابل قاعدة بيورينية بقاعدة بيريميدينية نظراً لأن المسافة الفراغية بينهما لا تسمح إلا بهذا التزاوج كما أن التركيب الكيماوي لهذه القواعد النيتروجينية يسمح فقط بتقابل قاعدة الجوانين مع الستيوسين بثلاث روابط هيدروجينية في حين تتقابل قاعدة الأدينين مع قاعدة الثايمين برابطتين هيدروجينيتين الشكل (3-1).

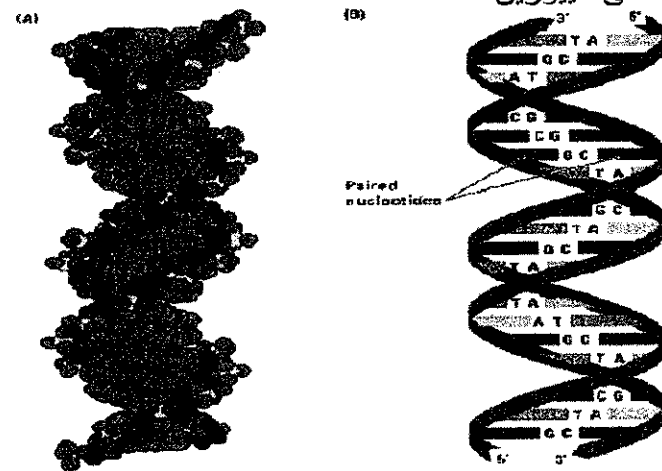


الشكل (3-1) ترتبط القاعدة (G) مع (C) بثلاث روابط هيدروجينية في حين ترتبط (A) مع T برابطتين هيدروجينيتين.

كما إستفاد واتسون و كريك من نتائج طرز حيود (إنحراف) صور الأشعة السينية X-ray diffraction التي حصل عليها Wilkins و Franklin من تصوير ألياف جزئ د ن أ و التي أوضحت التركيب الحلزوني و بعض أبعاده dimensions. ونتيجة لوفرة مجموعات الفوسفات في جزئ د ن أ (مجموعة فوسفات لكل نيوكلييدة) تكون المحصلة العامة للشحنات على جزئ د ن سالبة . وفي كل نيوكلييدة ترتبط القاعدة النيتروجينية بذرة الكربون رقم 1 في السكر في حين ترتبط مجموعة الفوسفات بذرة الكربون رقم 5 لنفس جزئ السكر. وترتبط النيوكلييدات المتجاورة برابطة فوسفودايستر Phosphodiester بين ذرة الكربون 3' في السكر و مجموعة الفوسفات للنيوكلييدة التالية. و تكون هذه الروابط الهيكل الأساسي "back bone" لجزئ د ن أ. و حيث أن هذا الهيكل الأساسي غيرمتناظر (غير متماثل) فإن سلسلة د ن أ بأكملها تكون قطبية (إتجاهية) Polar و تكون نهايتها 5' الفوسفاتية مرتبطة مع ذرة 5' لسكر

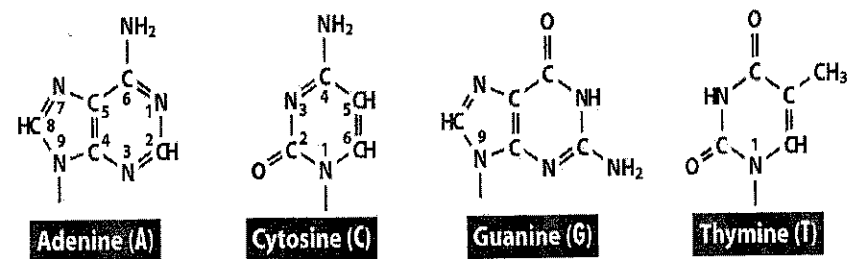
الحلزون أو اللولب المزدوج double helix و تتكون كل سلسلة من متعدد نيوكليیدی من وحدات تسمى كل منها نيوكلييدوتتكون كل نيوكلييدة من ثلاث مكونات وهي القاعدة النيتروجينية والسكر الخماسي (ديوكسي ريبوز) والفوسفات.

ويبين الشكل (1-2) تركيب كل من القواعد النيتروجينية الأربعة و هي الستيوسين (C) cytosin و الثايمين (T) Thymine (وهاتان تمثلان مجموعة البيريميدينات) في حين يمثل الأدينين (A) adenine و الجوانين (G) Guanine قاعدتي البيورين.



يمثل الشكل (1-1) نموذج واتسون و كريك لجزئ د ن أ.

The four bases in DNA



يمثل الشكل (1-2) تركيب كل من القواعد النيتروجينية الأربعة.

الجدول (1-1) بعض الفروق الرئيسية في التركيب الكيماوي بين دن أ، ر ن أ

رن أ	دن أ
الموقع : في النواة أساساً	الموقع : في النواة أساساً
السكر الخماسي : ديوكسي ريبوز	السكر الخماسي : ديوكسي ريبوز
القواعد البيريميدينية : سيتوسين (C)	القواعد البيريميدينية : سيتوسين (C)
يوراسيل (U)	ثيمين (T)
القواعد البيورينية : أدنين (A)	القواعد البيورينية : أدنين (A)
جوانين (G)	جوانين (G)
التفاعل الكيماوي : فولجين	التفاعل الكيماوي : فولجين
صبغات basophilic مع المعاملة	صبغات basophilic مع المعاملة
بإنزيم ريبونيكلييز Ribonuclease	بإنزيم ريبونيكلييز Ribonuclease
RNase	DNase
دوره في الخلية : المادة الوراثية	دوره في الخلية : المادة الوراثية
الوزن الجزيئي : مرتفع جداً	الوزن الجزيئي : مرتفع جداً
السلسلة : مفردة و قصيرة جداً	السلسلة : مزدوجة و طويلة جداً

إثبات أن دن أ هو المادة الوراثية

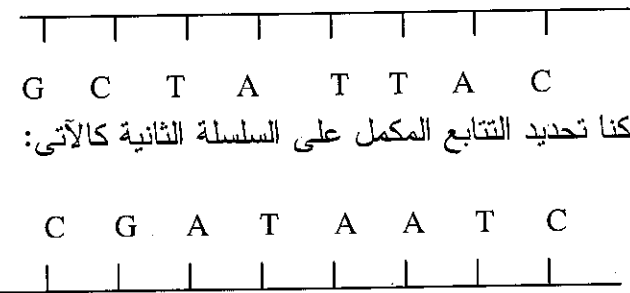
1. التحول الوراثي Genetic Transformation

تمكن أفري Avery و معاونوه عام 1944 من التوصل إلى أن المادة الوراثية تكمن في دن أ بالخلية و ليس في بروتيناتها وذلك بعد قيامهم بتجربة رائدة للتحول الوراثي بين سلالتين من البكتريا المسببة للإلتهاب الرئوي في الإنسان من نوع Pneumococcus. حيث كانت السلالة الأولى و تسمى S-type لها القدرة على تكوين حافظة أو كبسولة من عديدات السكر Polysaccharides حولها مما يقيها من أجهزة الدفاع في الحيوان المصاب و يمكنها من إحداث الأصابة بالمرض و قد أعطيت الإسم S (Smooth) لأن مستعمراتها النامية على البيئة الصلبة تعطى مظهراً أملساً. أما السلالة الأخرى المستخدمة فهي السلالة R-type وهي طافرة تفتقر إلى الأنزيم المسئول عن بناء سكريات الكبسولة مما يجعل مظهر المستعمرة على البيئة الصلبة خشناً Rough وهذه

ديوكسي ريبوز. و النهاية 3' للسليلة هي ديوكسي ريبوز فقط و التي تكون فيها مجموعها 3'OH غير مرتبطة بالفوسفات.

وتكون سلسلتى جزئ دن أ متضادة الإتجاه antiparallel بحيث تكون النهاية ' 5 لإحدى السلسلتين مواجهاً للنهاية ' 3 فى السليلة الثانية فى الحلزون المزدوج. وبينما تمثل مجموعات الفوسفات و جزيئات السكر المرتبطة برابطة تساهمية قوية من الفوسفودايستر الهيكل الخارجى لجزئ دن أ نجد أن القواعد النتروجينية فى إحدى السلسلتين تكون مواجهة لبعضها إلى الداخل بين سلسلتى الحلزون و ترتبط كل قاعدة بالقاعدة المقابلة لها (حسب مبدأ شاراجاف الذى سبقت الإشارة إليه) بروابط هيدروجينية ضعيفة نسبياً بحيث يسهل كسرها برفع درجة حرارة الجزئ. و حسب مبدأ شاراجاف فإن تتابع القواعد فى إحدى السلسلتين يكون مكملاً Complementary و ليس مماثلاً Not Identical لذلك الذى فى السليلة الثانية بحيث يمكن بمعلومية تتابع القواعد فى أحد السلسلتين تحديد تتابع القواعد فى السليلة الثانية بسهولة كما يلى:

لفرض أن ترتيب القواعد فى إحدى السلسلتين هو



تركيب ر ن أ RNA Structure:

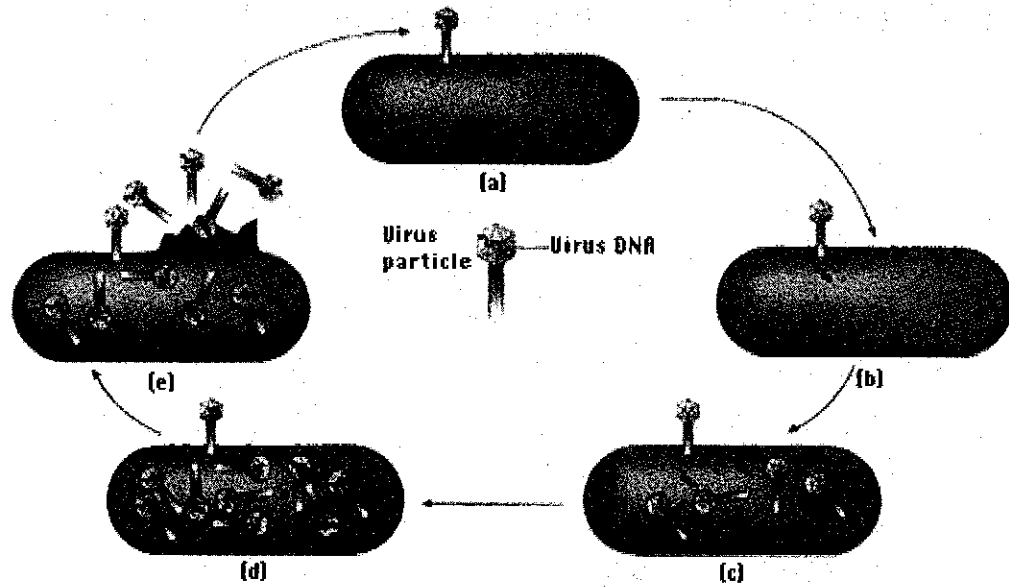
و من جهة أخرى نجد أنه فى حالات نادرة تتركب مادة الوراثة فى بعض الفيروسات من ر ن أ فى حين يقوم ر ن أ فى معظم الكائنات بوظائف أخرى فى التعبير الجينى كما سيأتى بعد.

و عموماً فإن جزئ ر ن أ يكون عادة وحيد السليلة و يشبه إلى حد كبير سليلة مفردة من دن أ مع بعض الإختلافات كما فى الجدول (1-1)

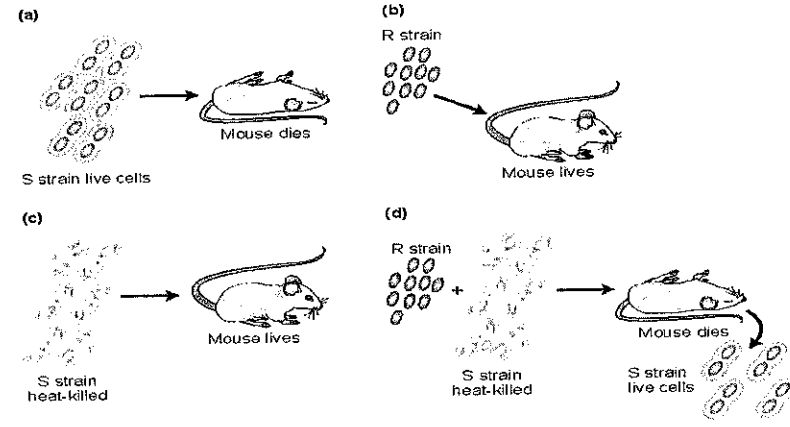
السلالة تكون غير مرضية لعدم قدرتها على مقاومة الجهاز المناعي بالجسم نظراً لعدم وجود الكبسولة الواقية حولها .

عندما أضاف Avery مستخلصاً نقياً من دن أ للسلالة S بعد التخلص من البروتينات و ر ن أ إنزيمياً ، إلى مزرعة من السلالة R أمكنه الحصول على بعض الخلايا من نوع S.

من جهة أخرى فقدت السلالة S القدرة على تحويل السلالة R تماماً عندما تم تكسير دن أ بالمعاملة بإنزيم DNase أى أن جزيء دن أ هو المسئول عن عملية التحول الوراثي. و كان هذا أول دليل عملي على أن دن أ هو مادة الوراثة الشكل (1-4).



الشكل (1-5): إثبات أن دن أ للفاج T₂ هو الذى يحمل المعلومات الوراثية وأن الغطاء البروتيني يستخدم فقط كغطاء واقى ولا يحمل أى معلومات وراثية .



الشكل (1-4) : تجربة التحول الوراثي لإثبات أن دن أ هو المادة الوراثية حيث أضيفت صفة الكبسولة الملساء (s) إلى الخلية من سلالة غير مكبسلة (R خشنة) فتحوّلت الأخيرة إلى خلايا ملساء (s)

2- الإستنقال الوراثي (النقل الفاجي) Genetic Transduction

حيث قام هيرشى Hershey و تشيز Chase عام 1952 بعدوى بكتريا القولون *E. coli* بالفاج T₂ بعد تعليم بروتينات الغطاء المحيط بالفاج بالكبريت المشع ³⁵S في حين تم تعليم جزيء دن أ الداخلى بالفسفور المشع ³⁵P و من المعروف أن الفاج يقوم بحقن محتوياته الداخلية فقط (دن أ) إلى داخل الخلية البكتيرية في حين يبقى الغطاء المغلف له معلقاً خارج الخلية المحقونة و يمكن التخلص منه بالرج بحرص في خلاط . تبين أن معظم الفوسفور المشع (وبالتالى دن أ الفاج) قد دخل إلى الخلية البكتيرية في حين لم تظهر آثار للكبريت المشع إلا النادر جداً التي وجدت معلقة بالجدار الخارجى للخلية البكتيرية الشكل (1-5) وقد وجد أن جميع النسل الناتج من الفاج بعد تكاثره داخل الخلية البكتيرية و الذى خرج بعد تحلل الخلية البكتيرية و إنفجارها يحتوى على ³²P فوسفور مشع مصدره

بالطبع د ن أ الفاج الأصلي ولا يحتوى أى نسل من الفاج على أى أثر من ^{35}S مما يدل على أن بروتين الفاج لم يكن له أى دور فى إنتقال المادة الوراثية إلى النسل فى حين أن د ن أ هو المادة الوراثية.

3- ثبات كمية د ن أ فى الكروموسومات :

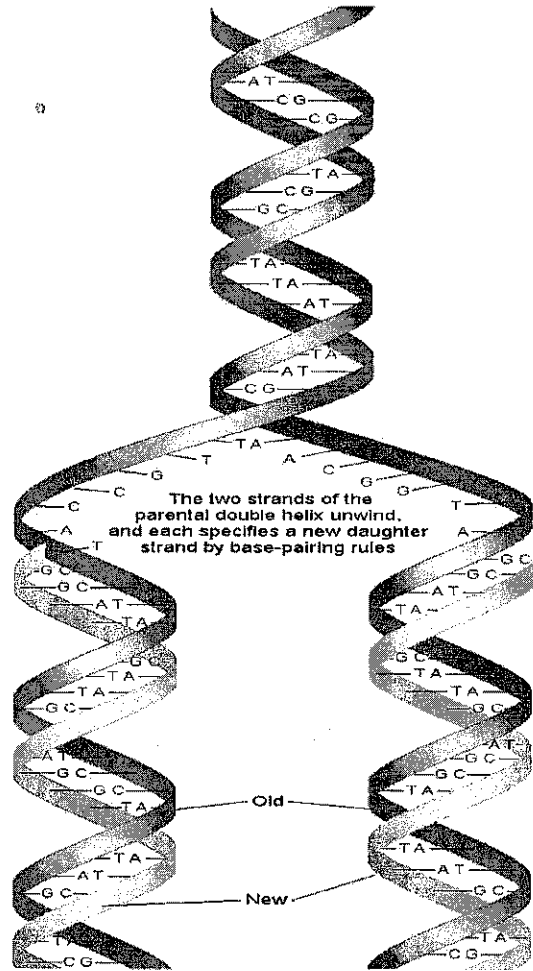
بينت الدراسات السيتولوجية و السيتوكيماوية فى الكائنات مميزة النواة أن د ن أ يوجد فى النواة فقط (فيما عدا د ن أ الميتوكوندريا و الكلوروبلاست) بالإضافة إلى ذلك فقد ثبت أن كمية د ن أ فى الخلية الثنائية العدد الكروموسومى diploid cell يكون ثابتاً دائماً للكائن الواحد و يساوى ضعف الكمية الموجودة فى الخلية الجاميطية الأحادية haploid .

بالإضافة إلى ذلك فإن د ن أ ، وبعكس البروتينات و غيرها من الجزيئات الأخرى فى الخلية ، يكون ثابتاً أيضاً Metabolically Stable بمعنى أنه لا تجرى له عملية بناء ثم هدم بسرعة و لكن بمجرد أن يتم بناؤه فى الخلية فإن د ن أ يظل فيها محتفظاً بخواصه طالما أن الخلية تنمو نمواً طبيعياً.

الفصل الثانى

تكرار و تناسخ د ن أ

فى كل دور S (بناء Synthesis) من دورة الخلية Cell Cycle والذى يسبق الميتوزى ، تقوم الخلية ببناء نسخة كاملة من جينومها. ويطلق على عملية البناء هذه التكرار أو التناسخ Replication وتتم عملية التكرار بالطريقة شبه المحافظة Semicoservative لأن كل سلسلة من الحلزون المزدوج الأصيل تستخدم كقالب لبناء السلسلة الجديدة وينتج عن ذلك تكوين حلزونين جديدين بحيث يتكون كل حلزون من سلسلة قديمة و سلسلة أخرى جديدة الشكل (1-2).



الشكل (1-2) الطريقة شبه المحافظة لتناسخ جزيء د ن أ.

يقوم بتوصيل السلسلتين. و يقوم إنزيم بلمرة د ن أ DNA Polymerase بإضافة النيوكليوتيدات واحدة تلو الأخرى إلى السلسلة الجديدة بحيث تكون كل نيوكليوتيدة مكملة لتلك المقابلة لها على السلسلة القالب.

وحيث أن إنزيم بلمرة د ن أ يحتاج إلى مجموعة حرة من 3'OH لبدء البناء فإن إنزيم RNA Primase يقوم بإضافة سلسلة أوليجو قصيرة من ر ن أ حتى يمكن لإنزيم بلمرة د ن أ أن يبدأ عملية التناسخ. و من جهة أخرى، حيث أن إنزيم بلمرة د ن أ يقوم بالبناء في الإتجاه من 3' → 5' فقط فإنه يتم بناء إحدى السلسلتين الأوبويتين بصورة مستمرة Continuous synthesis وتسمى السلسلة القائد Leading stand. في حين يتم بناء السلسلة الثانية؛ والتي تكون مضادة في الإتجاه للسلسلة القائد، بصورة متقطعة Synthesis discontinuous وتسمى السلسلة المتكئة Lagging Strand ويتم ذلك بإنتاج قطع صغيرة نسبياً في الإتجاه 3' → 5' و تسمى كل قطعة شظية أو كازاكي Okazaki fragment نسبة إلى مكتشفها. ثم يلي ذلك وصل هذه الشطايا ببعضها بإنزيم اللحام الليجيز Ligase الشكل (2-3).

بناء ر ن أ (عملية النسخ) RNA Transcription

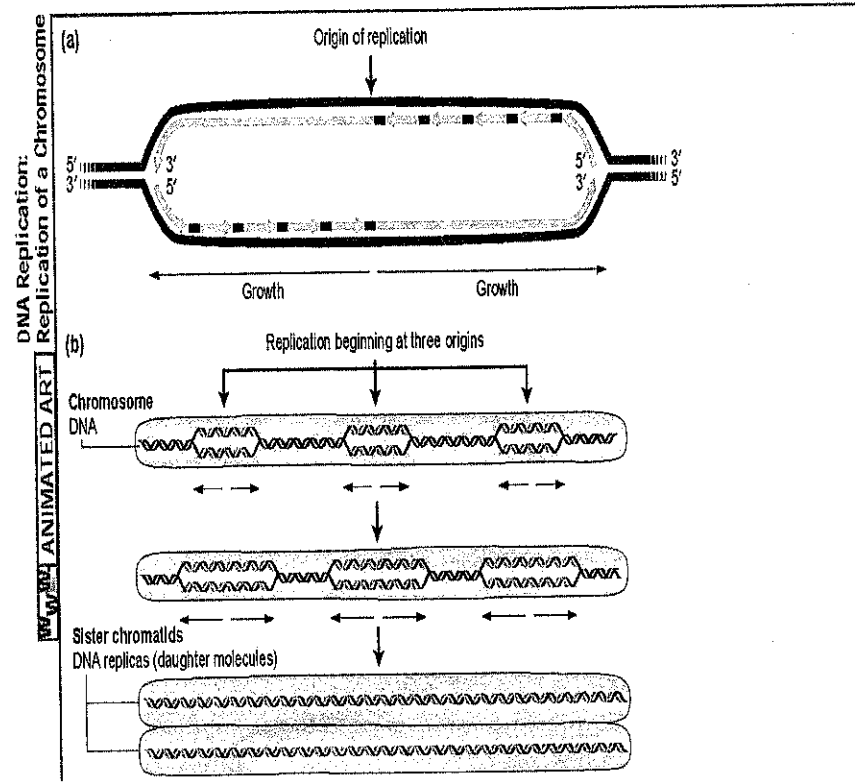
(أ) في غير مميزة النواة

تركيب جزئ ر ن أ:

يتكون جزئ ر ن أ عادة من سلسلة مفردة بعكس د ن أ وهو ينسخ على قالب من د ن أ وتعد سلاسل ر ن أ قصيرة جداً بالمقارنة بجزئ د ن أ حيث تمثل كل سلسلة من ر ن أ عادة تتابعات خاصة بجين واحد أو بمجموعة من الجينات التي تربطها علاقة وظيفية مشتركة فيما يسمى بالأوبرون Operon. على الرغم من أن جزئ ر ن أ أحادي السلسلة إلا أنه قد يتشكل في تركيبات مختلفة أكثر تعقيداً. من المعروف أنه توجد ثلاث أنواع رئيسية من ر ن أ وهي ر ن أ المراسل mRNA، ر ن أ الريبوسومي rRNA، ر ن أ الناقل tRNA ويقوم كل منها بدور محدد في عملية الترجمة وبناء البروتين كما سيأتي بعد.

تحتوى كل خلية غير مميزة النواة على عدد كبير و مختلف من جزيئات ر ن أ و التي تتراوح في الطول بين 70 نيوكليوتيدة إلى عشرات الآلاف من النيوكليوتيدات. وهي في الغالب من نوع السلاسل الطولية المفردة و لكن يوجد القليل منها الذي يأخذ شكلاً حلقياً.

ويوجد في مميزة النواة عدد كبير من منشأى التناسخ Replication origins منتشرة على طول جزئ د ن أ والتي يبدأ من كل منها تناسخ د ن أ يشوكتى تناسخ Replication forks متضادتي الإتجاه الشكل (2-2).



الشكل (2-2) منشأى التناسخ في الكائنات مميزة النواة (في غير مميزة النواة يوجد منشأ تناسخ وحيد).

وتساهم عدد من البروتينات المختلفة في تناسخ د ن أ حيث يقوم إنزيم الهليكيز helicase بفصل سلسلتى الحلزون المزدوج لكي يستخدم كل منها كقالب لبناء سلسلة جديدة. كما تقوم بروتينات الارتباط بالسلسلة المفردة لجزئ د ن أ Single Stranded DNA Binding Proteins (SSB) بتثبيت السلسلة المفردة (القالب) ومنع إنشائها أو إنوؤها حتى يمكن بناء سلسلة جديدة عليها. و يقوم إنزيم gyrase (Topoisomerase II) بإحداث كسر مؤقت في كلا السلسلتين أمام شوكة التناسخ حتى يقلل من الإجهاد الناتج عن الحلزنة الزائدة ثم

والذى يقوم بالبناء فى الإتجاه $3' \rightarrow 5'$ حيث يرتبط الإنزيم بمنطقة نوعية تسمى المستبدئ Promotor حتى يمكن أن يبدأ النسخ فى الموقع الصحيح ويستمر بناء ر ن أ خطوة خطوة (كل خطوة = نيوكلييدة) حتى يصل إلى إشارة معينة تسمى إشارات الإنهاء Termination عند نقطة محددة على جزئ د ن أ بحيث يتوقف عندها إنزيم بلمرة ر ن أ عن إضافة أى نيوكلييدات جديدة و بذلك يكتمل بناء سلسلة ر ن أ.

(ب) فى مميزة النواة

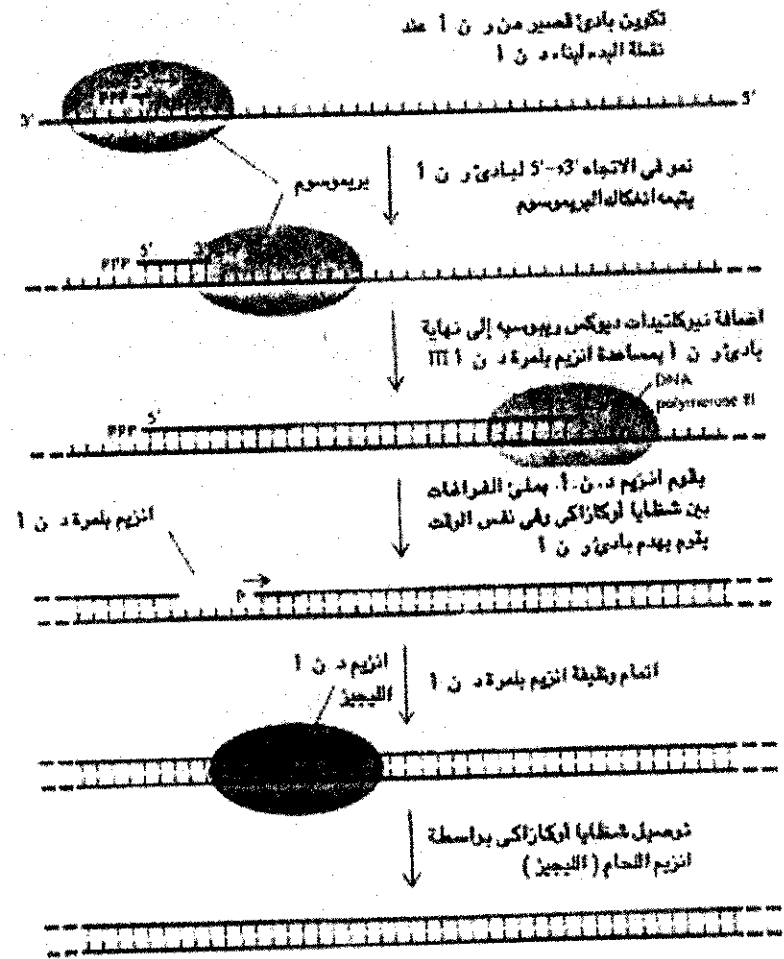
وعلى العكس من وجود إنزيم بلمرة ر ن أ واحد فى غير مميزة النواة نجد أن هناك ثلاث أنواع فى مميزة النواة وهى RNA Polymerase I ويختص ببناء السلاسل الطويلة الخاصة بجزئيات ر ن أ الريبوسومى rRNA و RNA Polymerase II ويقوم بنسخ ر ن أ المراسل mRNA و RNA Polymerase III ويقوم ببناء عدد من سلاسل ر ن أ القصيرة مثل ر ن أ الناقل tRNA .

بالنسبة لجزئيات ر ن أ المشفرة لبروتين معين فإن النسخ الأولية منها يطلق عليها ر ن أ غير المتجانس hnRNA وهى فى حالة خلايا مميزة النواة تكون محتوية على مناطق غير شفرية يطلق عليها إنترونات Introns متخللة للمناطق الشفرية exons ويتم إزالة الإنترونات بعملية تسمى التراكب Splicing كما يتم إضافة قلنسوه G-Cap عند النهاية 5' وإضافة ذيل متعدد الأدينين Poly A عند النهاية 3' حتى يصبح جزئ ر ن أ مراسل ناضج م ر ن أ mRNA و يمر بعد ذلك إلى السيتوبلازم حيث يرتبط بالريبوسومات لبدء عملية الترجمة وبناء سلاسل البروتين المشفر لها (الشكل 2-4).

الشفرة الوراثية Genetic Code

التوازى بين تتابع القواعد فى جزئ د ن أ وتتابع الأحماض الأمينية فى البروتين:

Colinearity between base Sequences in DNA and amino acid sequences in Protein

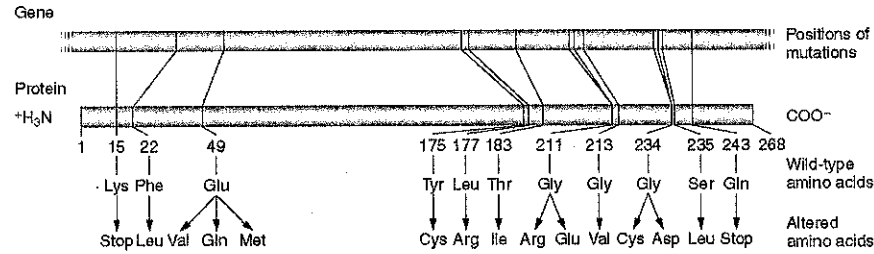


الشكل (2-3) إستخدام بادئ من ر ن أ لبدء بناء شظايا أوكازاكي على القالب المتلكىء.

البناء الإنزيمى لجزئ ر ن أ على قالب د ن أ:

يحدث إنفصال بين سلسلتى د ن أ فى مرحلة معينة من دورة الخلية لتعمل السلاسل المفردة كقالب يتم عليها بناء ر ن أ تكاملياً مع تتابع القواعد الموجودة على القالب بحيث يتقابل A مع U ، G مع C وذلك بواسطة إنزيم بلمرة ر ن أ

حدوث طفرات الحذف مما يدل على وجود تواز بين تتابع القواعد في جزئ د ن أ (الجين) وبين تتابع الأحماض الأمينية في البروتين الناتج من هذا الجين كما في الشكل (2-5).



الشكل (2-5): التوازي بين الجين (د ن أ) و الأحماض الأمينية في البروتين الناتج.

يتبين في هذا الشكل الخريطة الوراثية لربع الجين المتحكم في تتابع الأحماض الأمينية لبروتين تربتوفان سينثيتز A في بكتريا القولون . يدل الرقم 04 مثلاً على المسافة الوراثية بين الطفرتين A446 و A 487 . وتدل الأرقام بالنسبة لتتابع الأحماض الأمينية على مواقعها في سلسلة متعدد الببتيد الجزئية (بطول 267) وتكون النهاية الأمينية إلى اليسار.

الشفرة الوراثية The Genetic Code

حيث أنه توجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينية فقط في جزئ د ن أ وهي التي تقوم بتخصيص الأحماض الأمينية العشرين في البروتين ، فإنه من الضروري أن توجد توافيق وتباديل لهذه القواعد الأربعة لكي يتسنى لها أن تفي بالتفسير لتلك الأحماض الأمينية. و في الحقيقة فإن بناء البروتين يحتاج إلى أكثر من عشرين شفرة عند الأخذ في الاعتبار إشارات البدء وإشارات التوقف أو إنهاء بناء سلسلة البروتين .يسمى تتابع القواعد في ر ن أ المراسل mRNA الموازي أو المحدد لحامض أميني معين « الكودون » Codon لهذا الحامض الأميني وتسمى تتابعات إشارات البدء كودونات الإبتداء Start codons في



■ : Start codon ■ : Stop codon

الشكل (2-4) بناء البروتين في مميزة النواة

حيث أنه ثبت أن تتابع القواعد في جزئ د ن أ هو الذي يحدد الأحماض الأمينية في سلسلة متعدد الببتيد الذي يمثل الناتج النهائي End Product لتعبير الجين، ونظراً لأن الكروموسوم يتكون من تتابعات خطية للجينات فإنه من البديهي أن كل منطقة تتابع نيوكليدي ستحدد بروتينا نوعياً بحيث نتوقع وجود تلازم أو تواز تام Colinearity بين تتابع القواعد في هذه المنطقة و تتابع الأحماض الأمينية في البروتين الناتج عنها . وقد تحقق ذلك بالفعل بإستحداث طفرات في الجين المسئول عن إنتاج إنزيم تربتوفان سنثيتيز.

فعدت دراسة البروتين الناتج من كل من هذه الطافرات و مقارنة تتابع الأحماض الأمينية به بتلك الناتجة في بروتين الطراز الوحشى ، أمكن التعرف على أماكن الإحلال لمواقع الأحماض الأمينية في سبع طافرات . وبمقارنة خريطة البروتين بمواقع الطفرات على الخريطة الوراثية لهذا الجين، تبين أن هناك تطابقاً بين مواقع الأحماض الأمينية الخاطئة و المستبدلة في كل بروتين طافرو مواقع

يمكن أن تكون U أو C وتظل الشفرة تشفر لنفس الحمض الأميني. ونفس الحالة لكل من G,A في الموضع الثالث. 4- يوجد كودون بدء الترجمة وكودونات إنهاء الترجمة فالشفرة AUG هي شفرة البداية وغيابها عند النهاية 5' لل mRNA المخلق يؤدي إلى عدم كفاءة عملية الترجمة. وشفرات الإنهاء هي UAG, UAA, UGA ويؤدي الوصول إلى أي منها إلى وقف إستطالة سلسلة متعدد الببتيد .

بناء البروتين (عملية الترجمة) Translation

تحتوي تتابعات م ر ن أ على عدد من الكودونات الثلاثية بنتابع نوعي يملئ تتابع الأحماض الأمينية في سلسلة متعدد الببتيد. ومن جهة أخرى يحتوي كل جزيء م ر ن أ ناقل tRNA على نطاق يحتوي على مضاد الكودون anticodon مختص بحامض أميني نوعي و يكون تتابع القواعد فيه مكملاً للكودون الخاص بهذا الحامض. كما يحتوي على نطاق آخر يرتبط به الحامض الأميني الخاص به بمساعدة إنزيم نوعي لكل حامض و يسمى Transferase Aminoacyl ويتم بناء البروتين على الريبوسومات (والتي تتكون من تحت وحدتين الكبرى والصغرى وتتربط كل منها من rRNA و البروتين بنسب متساوية) والتي تتحرك خطوة خطوة (الخطوة = حامض أميني) على طول جزيء م ر ن أ. وترتبط الأحماض الأمينية واحداً تلو الآخر ببعضها إلى السلسلة الببتيدية النامية بروابط ببتيدية وذلك بمساعدة إنزيم Peptidyl transferase ويكون إتجاه الترجمة 3' → 5'. بالإضافة إلى ذلك تحتاج عملية بناء البروتين إلى نشاط عوامل البدء Initiation و الإستطالة Elongation والإنهاء Termination ويمكن تقسيم عملية بناء البروتين (الترجمة) إلى ثلاث مراحل وهي :

1- مرحلة البدء Initiation

2- مرحلة الإستطالة Elngation

3- مرحلة الإنهاء أو الإيقاف Termination

وتحتاج كل مرحلة إلى جزيئات نوعية محددة.

1. مرحلة البدء Initiation :

تبدأ هذه المرحلة بإزتياب جزيء م ر ن أ مع تحت الوحدة الصغرى للريبوسوم (40S) بمساعدة عوامل البدء (IF) Initiation factors و GTP كمصدر

حين تسمى تتابعات إشارات الإنهاء كودونات الإيقاف Stop codons . ويطلق على مجموع هذه الكودونات إسم الشفرة الوراثية genetic code. وقد تبين بالأدلة الوراثية أن الشفرة الوراثية ثلاثية الأحرف وأن جميع الشفرات الأربعة والستون المحتملة تحمل معلومات وراثية بطريقة أو أخرى. كما يمكن أن تعين أكثر من شفرة أو كودون واحد للتشفير لنفس الحامض الأميني. كما أمكن تحديد شفرات نوعية لكل حامض أميني (الجدول 1-2) .

First letter	Second letter				Third letter
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
	AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G

(الجدول 1-2) الشفرة الوراثية

خصائص الشفرة الوراثية :

- 1- الشفرة بدون فواصل comma-free بمعنى أن الشفرة تقرأ بثلاث نيوكليوتيدات في نفس الوقت بطريقة غير متداخلة.
- 2- الشفرة عامة Universal بمعنى أن كل الكائنات تستخدم نفس اللغة . وهذا يعني أن الرسالة من أي خلية معينة سوف تنتج نفس البروتين إذا ما حدث لها ترجمة في خلية من نوع آخر أو بإستخدام نظام بكتيريا القولون لتمثيل البروتين مع وجود بعض الإستثناءات
- 3- الشفرة إنحلالية ، بمعنى أنه يوجد أكثر من شفرة واحدة لكل حمض أميني فيما عدا (AUG, UGG) . وتوجد بعض النظم الواضحة لهذه الحالة فمثلاً عند تشابه النيوكليتين الأولى و الثانية فإن النيوكلييدة الثالثة

2- مرحلة الإستطالة:

وتحتاج هذه المرحلة إلى مجموعة من عوامل الإستطالة Elongation Factors وجزئيات GTP كمصدر للطاقة.

وتشتمل مرحلة الإستطالة على ثلاث عمليات رئيسية متتالية كالتالي :

1. وضع كل tRNA جديد محملاً بالحامض الأميني النوعي بالترتيب الصحيح .
2. تكوين الروابط الببتيدية الألزمية لإستطالة السلسلة الببتيدية وذلك بواسطة إنزيم Peptidyl transferase.
3. تحرك الريبوسوم إلى الكودون التالي في الموقع (A) على mRNA .

يمكن تلخيص أهم الخطوات التي تتم في مرحلة الإستطالة فيما يلي :

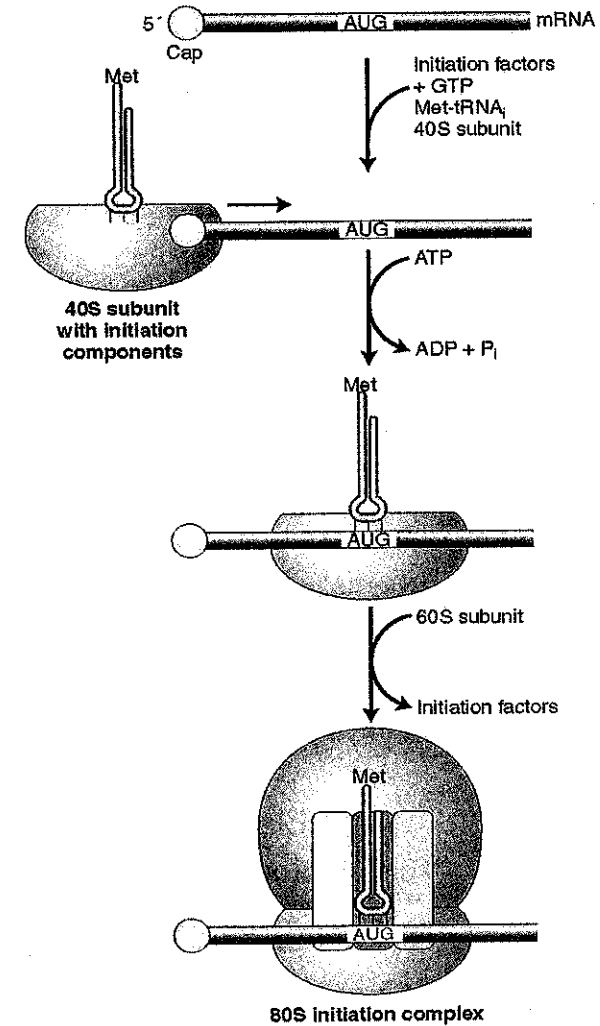
- 1- ترتبط النهاية الكربوكسيلية النامية دائماً بجزئ tRNA، وبعد إرتباط هذا الجزئ الطرفي من tRNA سواء بالموقع (P) أو (A) بمثابة القوة الرئيسية التي تربط سلسلة متعدد الببتيد بالريبوسوم .
- 2- يؤدي تكوين الرابطة الببتيدية إلى تحريك نقطة الإتصال للسلسلة النامية من الموقع (P) إلى الموقع (A). وأثناء هذه الخطوة يتم إنتقال مجموعة الكربوكسيل الخاصة بالحامض الأميني المحمل على tRNA المحتل للموقع (P) إلى مجموعة الأمين للحامض الأميني المحمل على tRNA المحتل للموقع (A) حيث يحدث الإرتباط بين المجموعتين برابطة ببتيدية.

- 3- يتم تحريك (إنتقال) Translocation جزئ tRNA الطرفي الجديد من الموقع (A) إلى الموقع (P). وفي نفس الوقت يتحرك mRNA القالب المرتبط بتحت الوحدة 40S لكي يتم وضع الكودون التالي (n+1) في الموقع الذي كان ممثلاً بالكودون السابق (n) في الموقع P.

- 4- في نفس الوقت الذي تحدث فيه الخطوة الثالثة فإن جزئ tRNA الذي تحرر من الحامض الأميني الخاص به أثناء تكوين الرابطة الببتيدية ينتقل من الموقع (P) إلى الموقع (E)(exit) ومنه إلى

للطاقة اللازمة للتفاعلات. يلي ذلك إرتباط جزئ رن أ الناقل المحمل بالحامض الأميني ميثيونين $tRNA^{met}$ مع رن أ عند كودون البدء AUG الذي يشفر للميثيونين في وجود بعض عوامل البدء و GTP ويتكون بذلك معقد البدء 40S Initiation complex ثم يليه إرتباط تحت الوحدة الكبرى للريبوسوم (60S) لتكوين معقد البدء 80s حيث يكون $tRNA^{met}$ محتلاً للموقع (P) على الريبوسوم.

و يبين الشكل (2-6) الخطوات المؤدية إلى بدء الترجمة في الخلايا مميزة النواة.



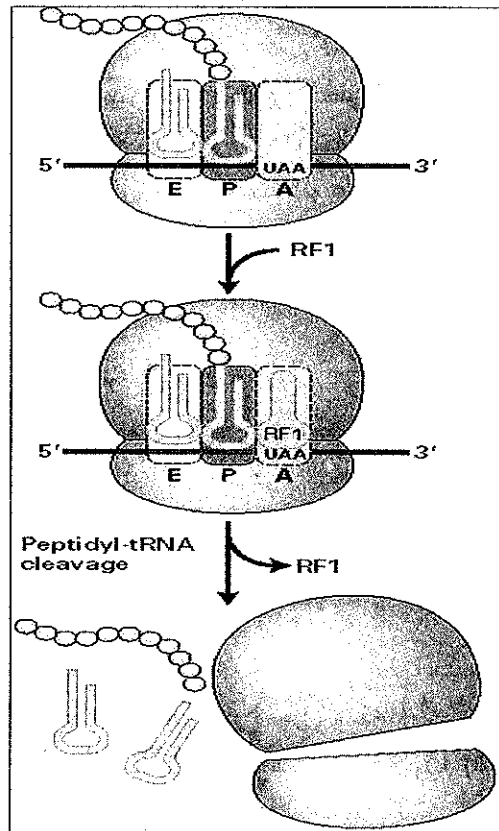
الشكل (2-6) الخطوات المؤدية إلى بدء الترجمة في مميزة النواة.

4- مرحلة الإنهاء Termination

عندما تصل سلسلة متعدد الببتيد إلى تمام إستطالتها يحتل أحد عوامل الإنفكاك Release factors (UAA,UAG,UGA) الموقع A عندما يتم الوصول إلى أحد كودونات الإنهاء

stop codons مما يؤدي إلى منع إضافة أى $tRNA^{aa}$ جديد إلى هذا الموقع حيث أن كودونات الإنهاء لا يمكن لأى $tRNA$ أن يتعرف عليها فى حين يتم التعرف عليها بواسطة بروتينات نوعية للإنفكاك.

ونتيجة لذلك تتحرر سلسلة متعدد الببتيد من على الريبوسوم وتنفكك تحت وحدتى الريبوسوم لبدء دورة جديدة من بناء البروتين كما فى شكل (2-8)

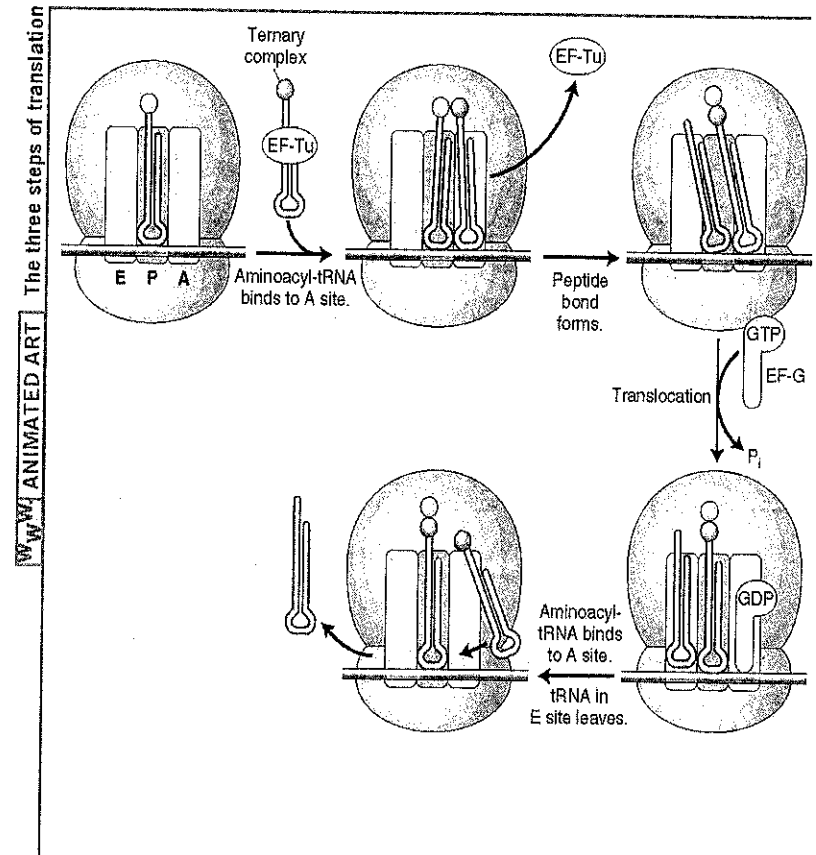


الشكل (2-8) مرحلة إنهاء بناء البروتين.

السيتوسول لكي يتم تحميله مرة أخرى بالحامض الأميني النوعى الخاص به.

5- يصبح الموقع (A) الخالى الآن حراً لكي يستقبل جزيء جديد من AA - tRNA (المحمل بحامض أميني) والذي يتحدد نوعيته حسب تزواج القواعد الصحيحة بين مضاد الكودون وبين الكودون المقابل فى mRNA .

و يبين الشكل (2-7) مرحلة الإستطالة فى عملية بناء البروتين.

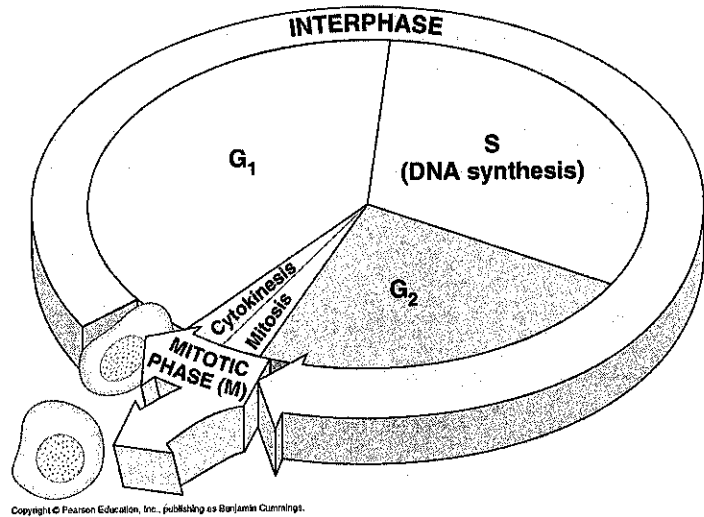


الشكل (2-7) مرحلة الإستطالة فى عملية بناء البروتين.

ويستغرق ذلك حوالي 9 ساعات ؛ يتم في نهايتها تضاعف الكروموسوم فيما يعرف بأزواج الكروماتيدات الشقيقة ، والتي تمثل كل منها نسخة مطابقة للكروموسوم الأصلي . تدخل الخلية بعد ذلك في مرحلة G_2 (النمو الثاني Growth₂) ، أو الفجوة الثانية (Gap₂) ، وهي مرحلة ما بعد تخليق د ن أ و مدتها حوالي 4 ساعات و تعتبر فترة التحضير لبدء أطوار الإنقسام الميتوزي . من الواضح أن المراحل الثلاث G_2 , S, G_1 تمثل في مجموعها الدور البيئي Interphase .

يلي ذلك المرحلة M (الإنقسام الميتوزي Mitosis) وهي أقصر هذه المراحل ؛ حيث تستغرق في مثالنا هنا ساعة واحدة فقط وتشمل الأدوار : التمهيدى ، الإستوائى الإنفصالي ، النهائى . و بنهاية هذه المرحلة يتم إنفصال أزواج الكروماتيدات الشقيقة ، وتتجمع كل مجموعة من الكروماتيدات في خلية بنوية مطابقة للخلية الأصلية .

تجدر الإشارة إلى أن طول المدة أو الفترة الزمنية التي تستغرقها كل مرحلة من هذه المراحل تختلف حسب الكائن ، ونوع الخلية ، ودرجة الحرارة ، وبعض العوامل البيئية الأخرى .



شكل (1-3): رسم تخطيطي لمراحل دورة خلية ثدييات نموذجية عند تنميتها في مزرعة أنسجة لفترة جيل مدته 24 ساعة. التغيرات في مورفولوجيا الكروموسومات أثناء دورة الخلية :

الفصل الثالث

تركيب و تكرار الكروموسومات

أولاً : تركيب الكروماتين و الكروموسومات

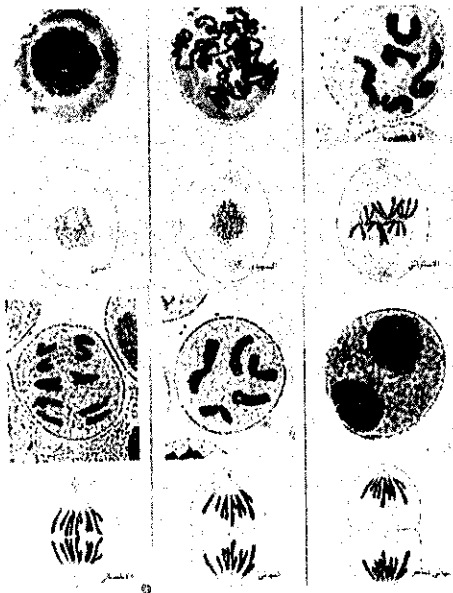
Chromatin and Chromosome structure

قبل التطرق إلى تركيب الكروماتين سنبدأ بتعريف بعض الوحدات الفيزيائية Physical Units حيث نجد أن زوج القواعد (bp) هو وحدة المسافة الفيزيائية والكيلو زوج من القواعد (Kbp) يساوى ألف زوج من القواعد فى حين أن الميجا زوج من القواعد (Mb) megabase يساوى مليون زوج من القواعد . يبلغ قطر الحلزون المزدوج لجزئ د ن أ 2 نانوميتر ، ويبلغ طول لفة كاملة من الحلزون 3.4 نانوميتر وتشتمل هذه اللفة على 10 أزواج من القواعد بحيث يكون سمك كل زوج 34. نانوميتر كما يحتوى الحلزون المزدوج على أخدودين: الكبير أو الرئيسى major و الصغير أو الثانوى minor . ويعتقد أن الأخدود الكبير هو الذى يستقبل البروتينات النوعية الخاصة بتكرار ونسخ د ن أ . وقبل أن نتطرق إلى التغيرات التي تحدث لمورفولوجيا الكروموسومات أثناء دورة إنقسام الخلية لابد أن نتعرف باختصار على دورة الخلية .

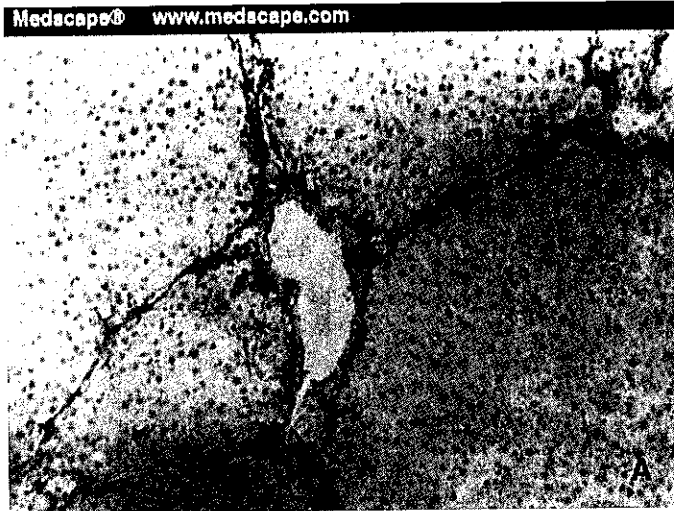
دورة الخلية : Cell Cycle

تحتوى كل خلية فى مميزة النواة على عدد محدد من أزواج الكروموسومات المتناظرة Homologous pairs فمثلاً فى الخلية البشرية يتكون كل زوج كروموسومى من كروموسوم آت من الأب و الآخر من الأم فيما عدا كروموسومى الجنس X و Y فى الذكور حيث يحتوى على كروموسوم X من الأم وكروموسوم Y من الأب .

يبين الشكل (1-3) مراحل دورة خلية نموذجية من الثدييات وذلك بعد تنميتها فى مزرعة أنسجة لفترة جيل مدته 24 ساعة ؛ حيث تمر الخلية أولاً بمرحلة من النمو وزيادة الكتلة ؛ تعرف بمرحلة G_1 (النمو الأول Growth أو الفجوة الأولى Gap) ؛ أى مرحلة ما قبل تخليق د ن أ و مدتها حوالي 10 ساعات وفيها يتم نمو الخلية و التجهيز الكيميائى و تجميع مكونات بناء حمض د ن أ . يلي ذلك مرحلة S (البناء Synthesis) وهي مرحلة التخليق الحيوى لجزئيات د ن أ ؛ حيث تتضاعف المادة الوراثية DNA Replication



شكل (2-3): التغيرات التي تطرأ على الكروموسومات أثناء أدوار الإنقسام الميتوزي



شكل (3-3): مقطع رفيع لخلية كبد الفأر؛ تمر بالغللاف النووي. تشير الأسهم إلى كتل ليفية من الكروماتين؛ مرتبطة بالغشاء الداخلي للغللاف النووي.

الهستونات:

تمر الكروموسومات أثناء دورة الخلية بتغيرات في الشكل الفيزيائي لها كما هو مبين في شكل (2-3). في أثناء الدور البيئي تكون الكروموسومات متشابكة إلى الحد الذي لا يمكن معه تمييزها إلا في شكل شبكة كروماتينية؛ نظراً لإمتداد الكروموسومات. كما أنها تكون غير متحلزنة بحيث تبدو تحت المجهر الضوئي كما لو كانت قد إختفت تماماً من النواة، ولكنها تظهر تحت المجهر الإلكتروني في شكل كتل ليفية مرتبطة بالغشاء الداخلي للغللاف النووي شكل (3-3).

أثناء الدور التمهيدي تتحلزن الكروموسومات، وتقصر في الطول وتبدأ في التكشف والتمايز عن بعضها إلى حد ما. وفي الدور الإستوائي يصل تحلزن الكروموسومات إلى أقصاه؛ مما يؤدي إلى أن تقصر الكروموسومات في الطول كثيراً وتزداد سمكاً؛ بحيث يمكن التمييز بينها بسهولة ودراسة مورفولوجيا الكروموسومات المختلفة بالتفصيل.

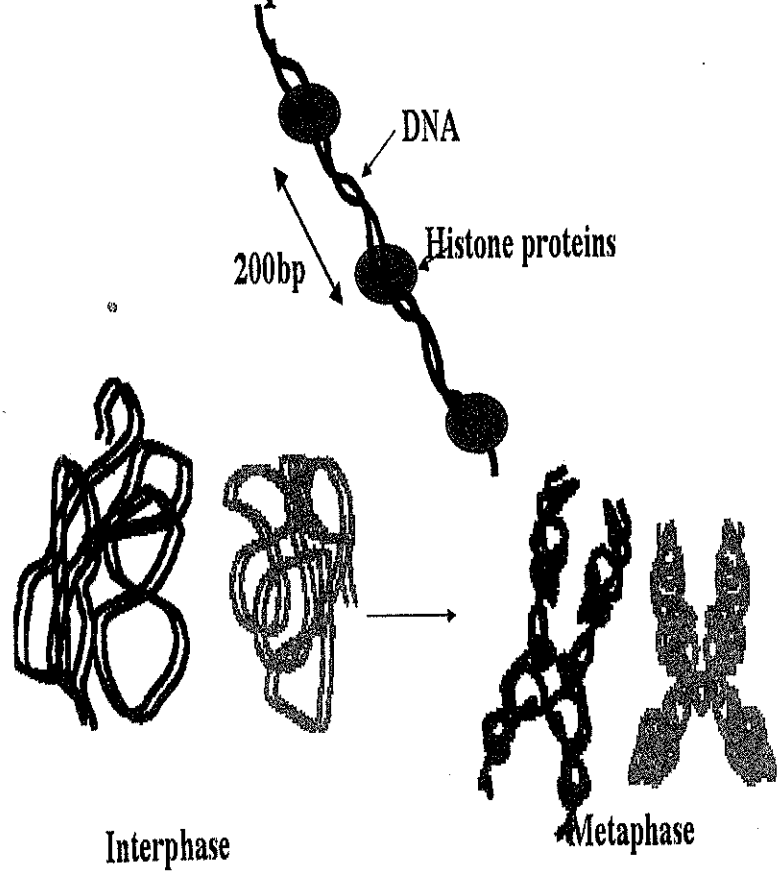
في الدور الإنفصالي، تتحرك الكروماتيدات الشقيقة إلى الأقطاب المتضادة؛ حيث تسحبها خيوط المغزل. ويبدأ الدور النهائي عندما تتجمع الكروماتيدات (والتي ستصبح الكروموسومات الجديدة) عند الأقطاب؛ حيث يعود الغلاف النووي إلى الظهور؛ محيطة بالمجموعة الكروموسومية ثم تبدأ الكروموسومات في فك حلزنتها و الإسترخاء في صورة شبكة كروماتينية ممتدة متشابكة؛ ترتبط بمواد الغلاف النووي. عند ذلك تصل الخلية إلى الدور البيئي مرة أخرى وتبدأ دورة جديدة من دورات الخلية.

التركيب الكيميائي للكروماتين

Chromatin chemical Structure

يتركب الكروماتين من د ن أ، ر ن أ ونوعين من البروتينات: أولهما شديد القاعدية جداً من نوع الهستونات Histones والثاني غير قاعدي من نوع non-histones. وإذا أخذنا الكروماتين المستخلص من كبد الفأر كنموذج لتركيب الكروماتين نجد أن نسبة الهستون إلى د ن أ (1:1) تقريبا. بينما تكون نسبة غير الهستونات إلى د ن أ حوالي 6:1. ونسبة ر ن أ: د ن أ حوالي 1:1.

DNA + protein = chromatin



وهي بروتينات شديدة القاعدية ؛ نظراً لإحتوائها على نسبة عالية من لأحماض الأمينية القاعدية ؛ خاصة الأرجينين Arginine و الليسين Lysine. وقد أمكن التعرف على خمسة أنواع من الهستونات وهي H1,H2A,H2B,H3,H4 وهي بروتينات صغيرة الحجم ومنخفضة جداً في الوزن الجزيئي (تتراوح ما بين 11,000-21,000 D) وتتكون من عدد محدود من الأحماض الأمينية في سلاسل ببتيدية قصيرة نسبياً (يتراوح عدد الأحماض الأمينية بين 102-215).

البروتينات غير الهستونية :

على العكس من العدد المحدود جداً من أنواع الهستونات الموجودة في الكروماتين نجد أن أنواع البروتينات غير الهستونية غير محدودة العدد؛ حيث تصل إلى عدة مئات ؛ لاختلاف حسب نوع الكائن فقط ؛ بل حسب نوع النسيج و الخلية المستخلص منها وهي تقوم بدور هام في تنظيم التعبير الجيني كما وجد أنها تقوم بدور تركيبى بتكوين هيكل Scaffold لربط العروات الكروماتينية الطويلة المتحلزنة.

التركيب الدقيق للكروماتين :

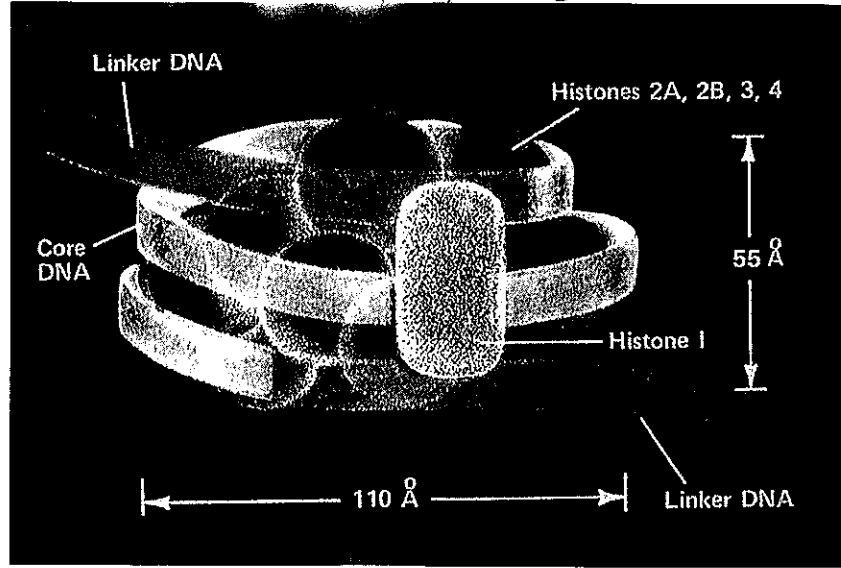
أظهرت تحضيرات الكروموسومات في الدور الإستوائي تحت المجهر الإلكتروني أن الكروماتين يأخذ شكل الألياف كما في الشكل (3-4). يتراوح قطر الليفة الكروماتينية من 3 nm - 25 nm حسب مصدر الكروماتين والدور الإنقسامى . وعموماً فإن متوسط قطر الليفة حوالى 20 nm فى كروموسومات الإنسان ، ويشغل الكروماتين حوالى 20% من حجم النواة تقريباً .

مكونات الكروماتين :

النيوكليوسوم Nucleosome

أظهرت دراسات المجهر الإلكتروني أن الألياف الكروماتينية تأخذ مظهر الخيوط ذات الخرزات string of beads ؛ بحيث تمثل كل خرزة وحدة من الوحدات التركيبية الأساسية للكروماتين بقطر مقداره 10 nm فى حين أن الخيط الواصل بين الخرزات يكون بقطر 2 nm فى الشكل (3-5).

يحتوى كل نيوكليوسوم على 200 زوج من القواعد النتروجينية من د ن أ ، ويختلف طول الخيط الرابط بين النيوكليوسومات من صفر إلى 80 زوجاً من القواعد بمتوسط 40 زوجاً. وقد يكون الدور الذى يقوم به H1 هو إحكام ربط شريط د ن أ حول الإسطوانة الهستونية المكونة من 8 وحدات من الهستونات ؛ بمعدل زوج من كل من: H4,H3,H2B,H2A كما فى الشكل (3-6).



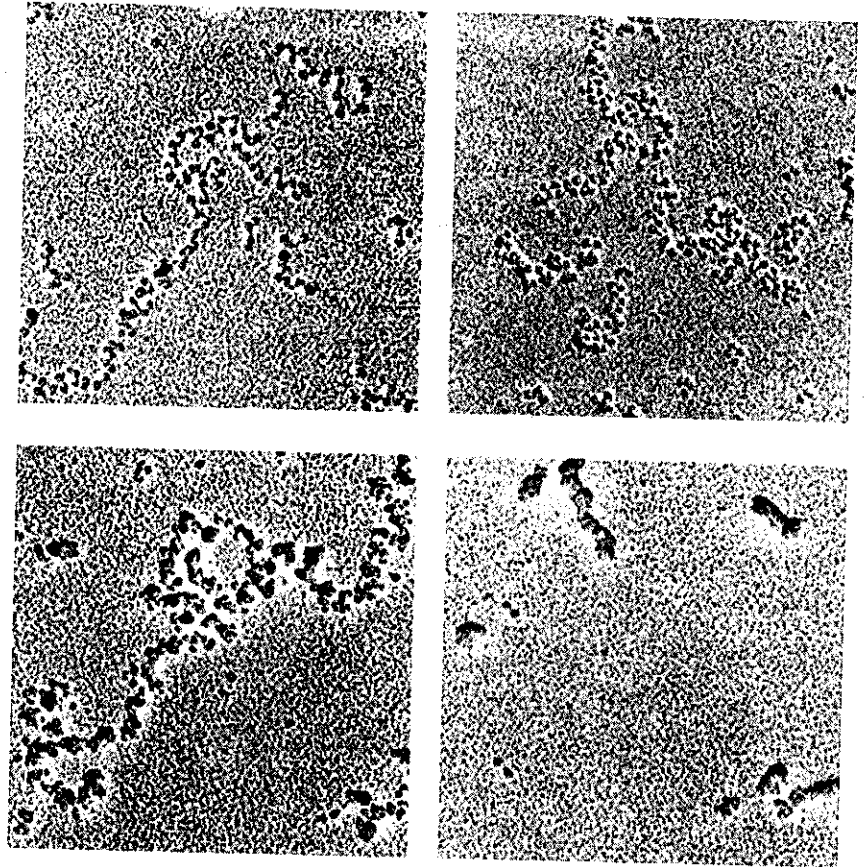
الشكل (3-6): النيوكليوسوم

الحيبة الأساسية Core Particle

يتكون النيوكليوسوم من حبيبة مركزية (أساسية) بالإضافة إلى د ن أ الرابط كما سبق القول .وتتكون الحبيبة بدورها من الوحدات الهستونية الثمانية السابقة ؛ ملتفاً حولها من الخارج شريط من د ن أ ؛ طوله حوالى 147 زوجاً من القواعد النتروجينية. وتأخذ الحبيبة شكلاً شبه إسطوانى بقطر حوالى 11 nm وإرتفاع حوالى 6 nm ويلتف حولها حلزون من د ن أ المزدوج بمقدار 1 4/3 لفة تقريباً. وعموماً يعتبر النيوكليوسوم من الناحية العملية بمثابة الوحدة التركيبية الأساسية للكروماتين .

مستويات الحلزونة فى الكروموسومات
(من النيوكليوسوم إلى الكروماتيد):

الشكل (3-4)



الشكل (3-5): صورة بالمجهر الإلكتروني ؛ حيث يظهر الكروماتين منتشراً كالخرزات فى الخيط وتمثل كل خرزة النيوكليوسوم ؛ مرتبطة بعضها بخيط د ن أ الرابط.

وقد أطلق على هذه الوحدة التركيبية إسم النيوكليوسوم Nucleosome وهو يتكون من وحدة أساسية ؛ تسمى الحبيبة المركزية Core Particle مع خيط د ن أ الرابط Linker وهستون H₁.

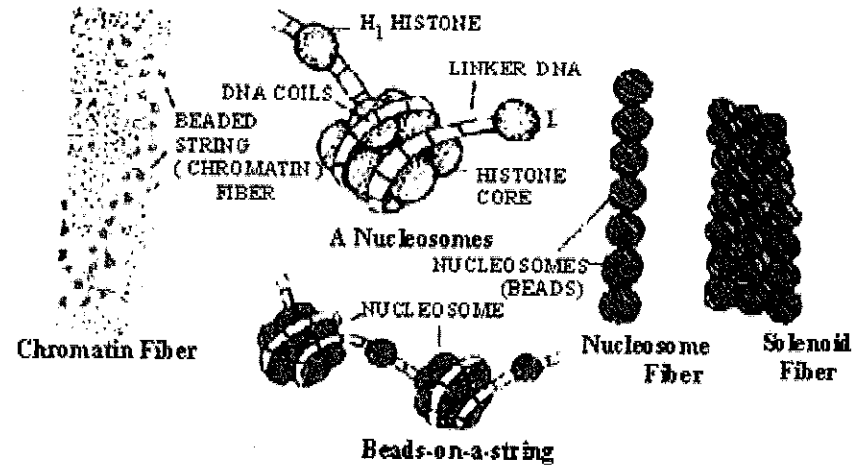
1- الملف اللولبي Solenoid

من المؤكد أن قطر الليفة الكروماتينية ومقداره 30 nm لا يمكن أن ينتج من تتابع خطي من النيوكليوسومات الفردية المتتالية بل لابد أنه قد تمت درجة من الحلزنة للوصول إلى هذا السمك .

وقد تبين أن الليفة الكروماتينية عبارة عن تركيب دقيق ؛ يشبه الملف اللولبي Solenoid؛ تلتف فيه وحدات النيوكليوسومات في اللولب على مستويين: المستوى الأول وفيه تصطف مجموعات من النيوكليوسومات المتلاصقة بجوار بعضها ؛ بحيث يكون أسطحها الأملس موازياً لمحور الليفة مما يؤدي إلى زيادة سمك الليفة إلى 10 nm .

أما المستوى الثاني فيتم فيه ترتيب النيوكليوسومات في نظام إشعاعي سداسي ؛ حدوده السطح الخارجي من جهة ، والقلب الداخلي للملف اللولبي من جهة أخرى.

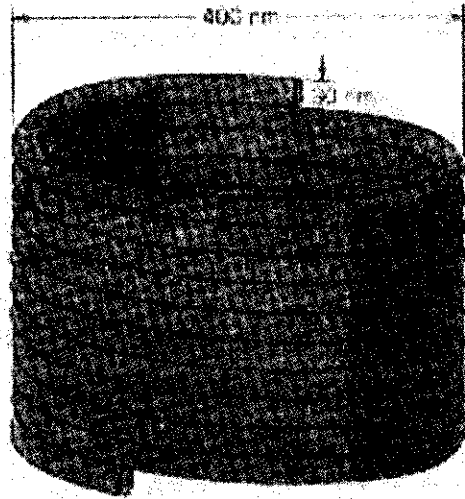
وتصطف النيوكليوسومات المتجاورة بزواوية قدرها 50 بين بعضها البعض ، كما تتكون كل دورة من ست نيوكليوسومات ؛ مكونة ما يشبه الحلقة الكاملة الشكل (3-7) التي قد تبدأ وتنتهي على نفس المستوى ثم تتتابع الحلقات فوق بعضها ؛ وبذلك يتكون الملف اللولبي بقطر 30 nm.



الشكل (3-7): نموذج ترتيب النيوكليوسومات ؛ لتكوين الملف اللولبي .

2- الملف اللولبي الفائق التحلزن Super solenoid

هو تركيب مكون من ثلاثة مستويات من الحلزنة والملفات ؛ فيبدأ من ليفة النيوكليوسومات (10 nm) التي تتحلزن لتكون الملف اللولبي (30 nm) ثم يحدث تحلزن إضافي فائق ؛ لنصل إلى الملف الفائق التحلزن قطر 400 nm الشكل (3-8) و تحتوى كل دورة من الملف الفائق التحلزن على 150 ألف زوج من قواعد د ن أ .



شكل (3-8): نموذج الملف اللولبي الفائق التحلزن.

3- الكروماتيد Chromatid

يصل قطر الكروماتيد في الكروموسومات البشرية الرطبة و غير المثبتة إلى 1400 nm ؛ مما يشير إلى أن الملف اللولبي الفائق التحلزن، لم يكن آخر المطاف في مستويات الحلزنة والإنضغاط ولكن حدثت في الكروماتيد درجة إنقباض والتفاف تعادل خمسة أضعاف الملف اللولبي الفائق تقريباً ؛ نتيجة حلزنة إضافية أو ميكانيكية إنطباق أو ميكانيكية أثناء معينة ويمثل الشكل (3-9) الرسم التخطيطي لمستويات الحلزنة التي تتم في الكروماتين من مستوى د ن أ إلى الكروموسوم .

يتعارض مع عمر الخلية الافتراضى وعدد دورات الإنقسام المسموح لها به قبل أن تموت الخلية حسب المسار الطبيعى للإنقسام وتمايز كل خلية. إذ أن إستمرار نشاط التلوميريز قد يؤدي إلى تحول الخلية إلى خلية سرطانية وإلى ظهور بعض الأورام الخبيثة .

2. السنترومير:

تمتلك معظم كروموسومات الكائنات المميّزة النواة تركيباً خاصاً لا بد من وجوده لضمان عملية إنفصال الكروماتيدات فى الإنقسام الميوزى أو لإنزال أزواج الكروموسومات المتناظرة فى الإنقسام الميوزى . ويعرف هذا التركيب بالسنترومير وهو عبارة عن منطقة محددة على الكروموسوم ؛ لها القدرة على التفاعل مع بروتينات خيوط المغزل ؛ بحيث تعمل كمركز لحركة الكروماتيدات أو الكروموسوم أثناء تباعد الكروموسومات فى الدور الإنفصالي . يؤدي حدوث فقد للسنترومير من الكروموسوم ؛ أى يصبح كروموسوم لاسنتروميرى acentric chromosome . فإن الكروموسوم يفقد فى هذه الحالة القدرة على الإنفصال بطريقة منتظمة ، وينتهى به الأمر إلى فقدان من الجينوم .

يمكن تقسيم الكروموسومات حسب موقع السنترومير على طول الكروموسوم إلى الآتى (الشكل 3-10):

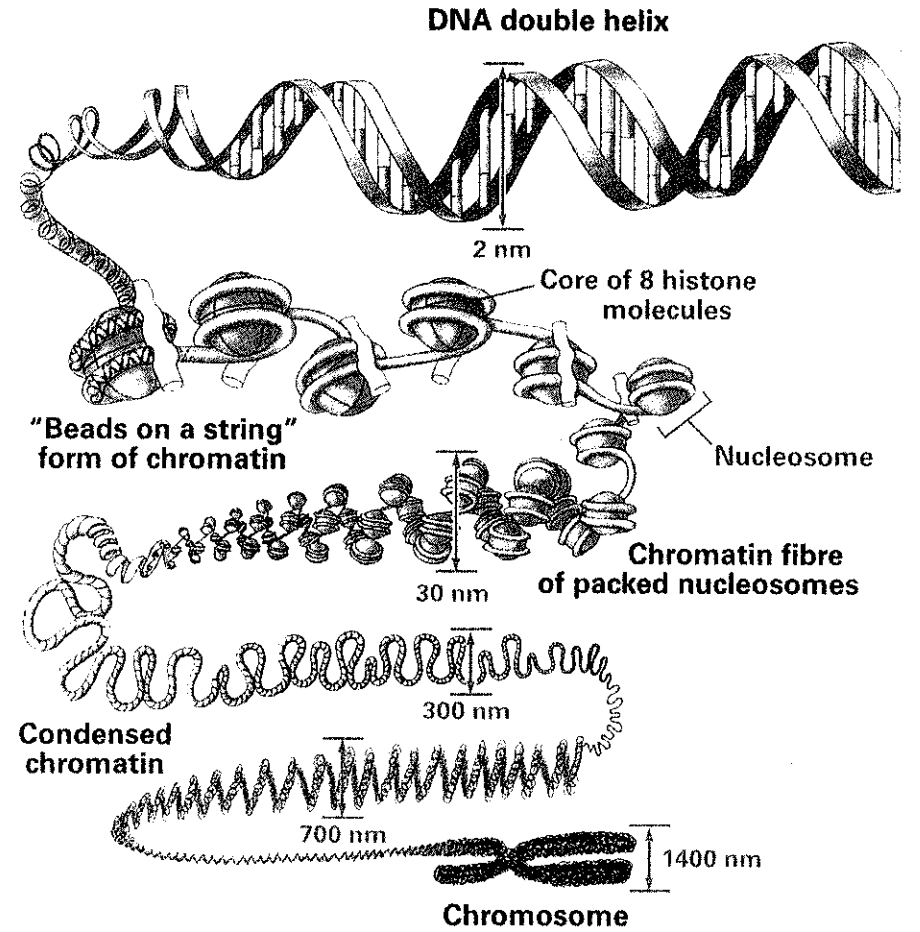
كروموسوم وسطى السنترومير

Metacentric Chromosome

حيث يحتل السنترومير فيه موقعاً وسطياً ؛ بحيث يقسم إلى ذراعين متساويين فى الطول تقريباً ؛ وبذلك يأخذ الكروموسوم شكل حرف V عند الدور الإنفصالي .

1- كروموسوم شبه وسطى السنترومير Submetacentric

وينتج عندما يكون السنترومير بعيداً عن المنتصف ؛ بحيث يقسم إلى ذراع طويل وآخر قصير وبذلك يأخذ الكروموسوم شكل حرف J عند الدور الإنفصالي .



الشكل (3-9): شكل تخطيطى لمستويات الحزنة فى الكروموسومات.

1. التلومير :

وتمثل التلوميرات النهايات الفيزيائية (المادية) لجزئ د ن أ . ويتكون د ن أ فى التلومير من تتابعات بسيطة مترادفة (5'TTAGGG-3') فى الإنسان متكرره عدة مرات ومرتبطة ببروتينات نوعية وتكون وظيفتها حماية النهايات الخطية لجزئ د ن أ . وعند إزالة منطقة التلومير تجريبياً فى الخميرة يقصر طول الكروموسوم تدريجياً مع كل دورة إنقسام للخلية. ويقوم إنزيم التلوميريز telomerase بإضافة تكرارات نوعية جديدة إلى نهايات الكروموسومات لتعويض الفاقد منها مما يؤدي إلى الحفاظ على الطول الأصلي للكروموسوم إلا أن إستمرار نشاط التلوميريز فى إضافة تكرارات قد

الفصل الرابع

الوراثة الانتقالية (المندلية أو الكلاسيكية)

Transmission (Mendelian or Classical) Genetics

تعنى كلمة Genetics باللاتينية الميلاد Genesis أى ان الوراثة تعنى الميلاد أو بمعنى أوسع دراسة التوارث من جيل إلى آخر.

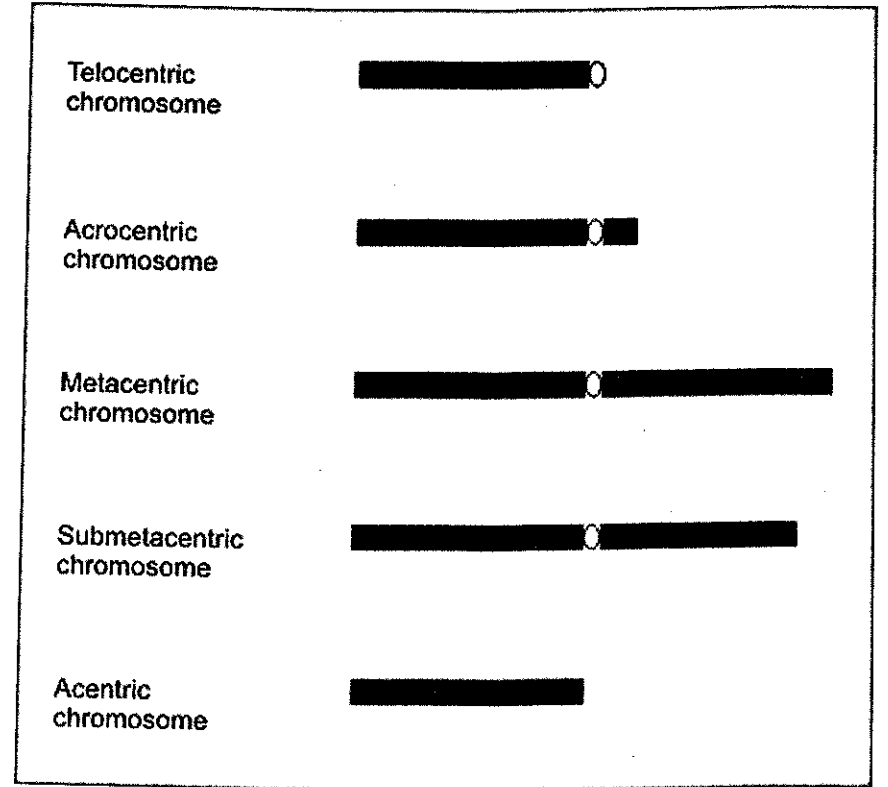
وقد اتخذ الوراثةيون ثلاثة اتجاهات رئيسية لهذه الدراسة هي:

- 1- الوراثة الانتقالية: وذلك لتفسير مظاهر انتقال الصفات من جيل إلى آخر.
- 2- الوراثة الجزئية: وذلك من خلال دراسة نشاط الجزئيات التى تحمل المعلومات الوراثية (الجينات).
- 3- وراثة العشائر: وتعنى دراسة تباين الجينات بين وداخل العشائر.

يعتمد الاتجاه الاول لدراسة التوارث اساسا على نفس الطريقة التجريبية التى استعملها مندل فى منتصف القرن العشرين . فعند تلقيح الكائنات ذات الصفات أو الأشكال المظهرية المختلفة معا امكن ملاحظة انتقال هذه الصفات للجيل التالى وتسمى هذه الصفات المنتقلة بالمندلية من خلال الوراثة التى سميت من قبل بالوراثة الكلاسيكية وحيث انها تتعلق بانتقال الجينات بين الاجيال لذلك اطلق عليها الوراثة الانتقالية Transmission Genetics

مؤسس علم الوراثة:

لم يكن مندل اول من اجرى تلقحات وتهجينات بين الاصناف ولكنه كان اول من نجح فى اكتشاف قوانين التوارث. ومن المعروف الان انه يتحكم فى وراثة الصفات عوامل (وحدات) معينة تسمى بالجينات Genes والتى تنتقل من جيل إلى جيل ، وتوجد هذه الجينات على ما يسمى بالكروموسومات Chromosomes طبقا للقواعد التى وصفها اولاً جريجور جوهان مندل Gregor Johan Mendel الذى اجرى عام 1856 اول مجموعة من تجارب التهجين فى بسلة الخضر (الاكل) Garden pea واستمرت مرحلة البحث حتى عام 1868 حيث انتخب كبيراً لقساوسة دير اوجستينيان بمدينة Brno (التي تتبع جمهورية التشيك حالياً) حتى وفاته عام 1884.



الشكل (3-10): الأنواع الرئيسية من الكروموسومات

حسب موضع السنترومير و طول الذراعين.

2- كروموسوم شبه طرفى السنترومير Acrocentric وينتج عندما يقع السنترومير قرب نهاية الكروموسوم ؛ بحيث يقسمه إلى ذراع طويل وآخر قصير جداً و يأخذ هذا الكروموسوم شكل العصا بنهاية قصيرة ملتوية 1.

3- كروموسوم طرفى السنترومير Telocentric وفيه يحتل السنترومير نهاية الكروموسوم ويأخذ الكروموسوم شكل حرف أ عند الدور الإنفصالى.

أسباب اختيار مندل لنبات البسلة:

لاشك ان استخدام مندل لنبات بسلة الاكل (*Pisum Sativum*) كمادة للبحث في تجاربة لم يكن وليد الصدفة أو ان اختياره له كان اعتباطيا ولكن حددته عدة اعتبارات جعلته صالحا ومناسبا تماما لتجارب التهجين هي:

- 1- سهولة التحكم في تلقيح البسلة حيث انها ذاتية الاخصاب Self-fertilization، ونسبة الخلط فيها تكاد ان تكون معدومة.
- 2- سهولة اجراء التهجين بين النباتات وبعضها وذلك بإزالة الاسدية من نبات الام (خصيها) قبل نضج وانتثار حبوب اللقاح ثم تلقيحها بحبوب اللقاح من ازهار النبات المستخدم كأب.
- 3- قصر فترة الجيل لاكمال دورة حياتها مع انتاج كمية كبيرة من النسل في كل جيل.
- 4- توافر اصناف عديدة من البسلة تختلف فيما بينها وتحتوى على كثير من الصفات المتفارقة (المتضادة أو الاليلومورفية) Allelomorphic (Contrasted) traits) السهلة التمييز ذات الخصوبة العالية كما هو موضح في شكل (1-4).

Seeds	round/wrinkled	all round	5474 round 1850 wrinkled	2.96:1
	yellow/green	all yellow	6022 yellow 2001 green	3.01:1
Pods	axial/terminal	all axial	651 axial 207 terminal	3.14:1
	full/constricted	all full	582 full 299 constricted	2.95:1
	green/yellow	all green	428 green 152 yellow	2.82:1
Flowers	violet/white	all violet	705 violet 224 white	3.15:1
Stern	tall/dwarf	all tall	787 tall 277 dwarf	2.84:1

شكل (1-4): ملخص لسبع أزواج من صفات اللون ونتائج التزاوجات المنديلية لسبع هجن فردية في نبات البسلة . في كل حالة ، يتم تلقيح بويضة من نباتات ذات صفة لون بحبة لقاح من نباتات ذات صفة لون أخر ، فنجد أن في الجيل الأول أن أحد الصفتين المشار اليها

كصفة سائدة ظهرت في كل النباتات ، والصفة الأخرى المشار اليها كمتنحي ظهرت بعد ذلك بحوالي الربع من نباتات الجيل الثاني .

تجارب مندل في البسلة:

اختار مندل سبعة أزواج من الصفات المتفارقة في شكلها المظهري.

1- كان الجيل الاول لتلقيح كل زوج من الصفات المتضادة (الاليلومورفية) على حدة - خليط التركيب الوراثي ولكنه متماثل الشكل المظهري Homogeneous.

2- لقح الجيل الاول (F1) ذاتيا لانتاج الجيل الثاني (F2)

4- كانت افراد الجيل الثاني (F2) تتكون من فئتين أو مجموعتين مظهرتين احداها سائدة (التي ظهرت على افراد الجيل الأول) والآخرى متنحية بنسبة 1:3 على الترتيب، وذلك بالنسبة لجميع الصفات السبعة المدروسة أنظر (الشكل 2-4)

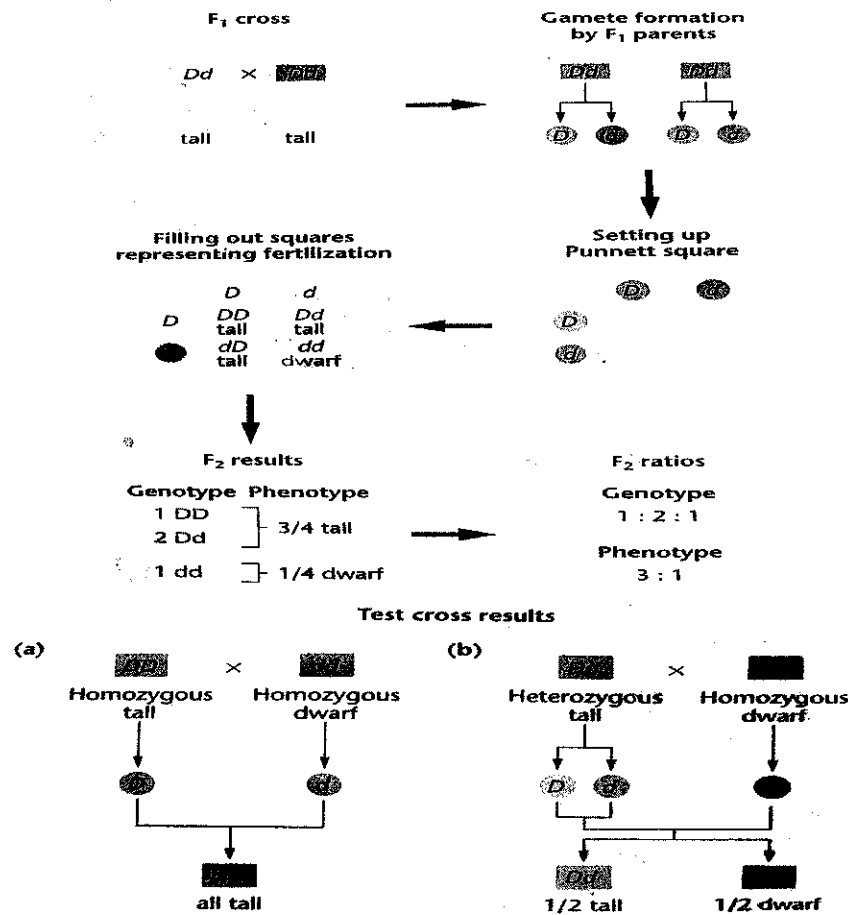
كيفية كتابة رموز الجينات:

اطلق على العامل الوراثي Factor فيما بعد، لفظ جين gene بواسطة جوهانسون Johanson . ويوجد هذا الجين الذى يتحكم فى اى صفة فى صورتين (أو أكثر) سائدة و متنحية ويطلق على ذلك اصطلاح اليالات Alleles اى ان لكل جين صفة ما اليلين (غالبا) أو أكثر اليل سائد Dominant والآخر متنحي Recessive allele

وقد اصطلح على ان يرمز لاليلي جين يؤثر فى صفة ما بحروف انجليزية فيؤخذ الحرف الاول (غالبا) من الكلمة الانجليزية للصفة المتنحية ويكتب كبيرا (Capital) للدلالة على الاليل السائد ونفس الحرف صغيرا (Small) للدلالة على الاليل المتنحي.

وبذلك يكون التركيب الوراثي Genotype للنبات ذى الشكل المظهري Phenotype طويل الساق (مثلا) DD اذا كان سائدا اصيلا (متماثل العوامل) Homozygous dominant أو Dd اذا كان خليطا (غير متماثل العوامل) Heterozygous ، بينما النبات قصير الساق فتركيبه dd دائما (متنحي نقى أو متماثل العوامل) Homozygous recessive.

الصفات السائدة والمتحية في الجيل الثاني بنسبة 1:3 ، على الترتيب شكل (3-4) .



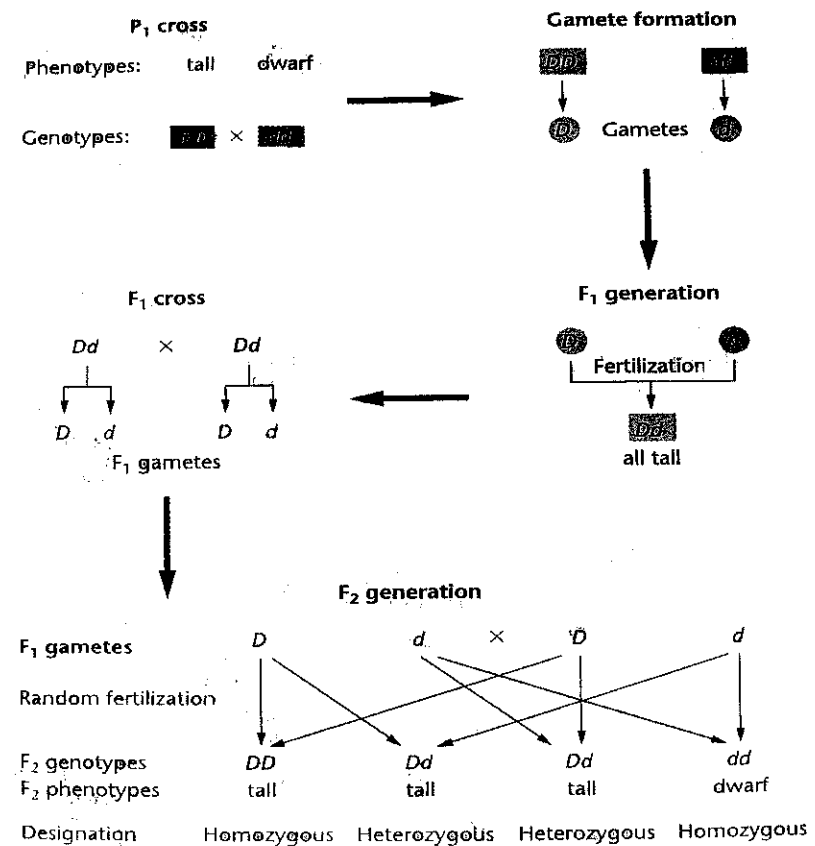
شكل (3-4): استخدام المربع الشطرنجي لحساب نسب الجيل الثاني الناتج من تلقيح الجيل الأول ذاتيا . والتهجين الاختباري لصفة واحدة، في (a) الآباء الطويلة نقية وفي (b) الآباء الطويلة خليطة. التركيب الوراثي للآباء من الممكن تحديده باختبار الأبناء الناتجة وذلك من خلال تلقيحهم مع آباء قصيرة متحية نقية.

الاستنتاجات العامة للتطبيق المندي للتهجين الفردي:

الآباء P1 : نقية وتعطى نوعا واحدا من الجاميطات d أو D

الجيل الأول F1:

أ- في حالة خليطة (غير متماثلة) من الوجهة الوراثية Dd



شكل (2-4): شرح لتكوين الهجن فردية بين نباتات البسلة الطويلة والقصيرة

، الرمز D و d لوصف عوامل الطول والقصر علي التوالي في التركيب الوراثي

للنباتات البالغة والجاميطات.

قانون مندل الاول " قانون الانعزال " Segregation Law

تمكن مندل من خلال نتائج التهجينات الفردية Monohybrid crosses التي اجراها في ازواج الصفات المورفولوجية السبعة التي درسها في البسلة ان يضع قانونه الاول الذي يعرف بقانون الانعزال الذي ينص على:

" اذا اختلف فردان في زوج واحد من الصفات الاليلومورفية (المتضادة) فانه ينتج من تزاوجهما جيلا يحمل الصفة السائدة منهما وبتلقيحه ذاتيا تتعزل كلا

اختبار النقاوة : Test of homozygosity

يمكن معرفة التركيب الوراثي للأفراد السائدة المتحصل عليها في الجيل الثاني F2 نقيا (متماثل العوامل) أم خليطا (غير متماثل العوامل) بأحدى طريقتين: -

1- دراسة الجيل الثالث (في النباتات)

يزرع محصول (بذور أو حبوب) كل نبات - يحمل الصفة السائدة - في الجيل الثاني في خط أو خطين (أو أكثر) وتترك للتلقیح الذاتي فإذا لم يحدث انعزال في النسل الناتج دل ذلك على نقاء الصفة (متماثلة التركيب الوراثي) أما إذا حدث انعزال أي ظهرت نباتات تحمل الصفة المتنحية تكون هذه النباتات غير نقية (خليطة أو غير متماثلة التركيب الوراثي) وعلى هذا الأساس فإن نسبة الخطوط التي لم يحدث بها انعزال إلى الخطوط التي حدث بها انعزال هي 1:2 ولكن من جهة أخرى فإن النباتات التي تحمل الصفة المتنحية فهي تعطى دائما اشكالا مظهرية متنحية حيث أنها نقية متماثلة التركيب الوراثي.

2- طريقة التلقیح الاختباري Test cross (صفة واحدة)

يمكن اختبار الكائنات (حيوان أو نبات) الثنائية التركيب الوراثي Diploid والتي تحمل الفئة السائدة بحالة نقية (اصيلة) أو خليطة بتلقیح هذه الافراد بأخرى تحمل الصفة المتنحية في حالة نقية. فمثلا عند تلقیح نباتات طويلة الساق (سائدة) مع نباتات قصيرة الساق (متنحية) ووجد انه لم يحدث انعزال للصفة في الجيل التالي الناتج دل ذلك على ان الصفة السائدة نقية (متماثلة التركيب الوراثي). أما إذا كان النبات الذي يحمل الصفة السائدة في صورة خليطة فإنه يحدث انعزال للصفة المتنحية وظهورها في نصف النسل في الجيل الناتج (أنظر اشكل 3-4).

نتائج تلقیح الهجين الزوجي Dihybrid Cross

كان التقدم الطبيعي لما انجزه مندل في تلقیحات الهجن الفردية قيامة بتصميم تجارب درس فيها صفتين في نفس الوقت. وسنشير إلى مثل هذا التلقیح المتضمن زوجين من الصفات المتضادة الذي يسمى بتلقیح الهجين الثنائي أو تلقیح العاملين Two-factor cross. فقد لقح مندل - على سبيل المثال - نباتات بسلة ذات بذور صفراء اللون مستديرة الشكل Yellow and round seeds مع أخرى ذات بذور خضراء اللون مجعدة الشكل Green and wrinkled seeds فحصل على النتائج التالية شكل (4-4).

ب . جميع افراده متماثلة الشكل الظاهري Homogeneous (لا يوجد انعزال بين افراده).

ج- يمكن معرفة الصفة السائدة Dominant من ظهورها في هذا الجيل.

د- يعطى كل فرد من افراده نوعين من الجاميطات D و d

الجيل الثاني F2:

ينتج من تلقیح افراد الجيل الاول ذاتيا Selfing منتجا اربعة اتحادات للجيلات في الجاميطات المتزاوجة في ثلاثة مجاميع حسب التركيب الوراثي التالي: 1DD ; 2Dd ; 1dd

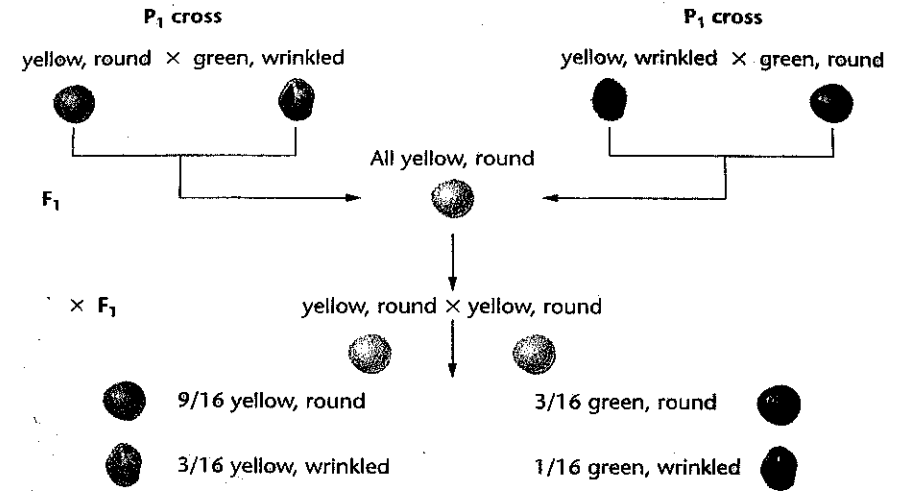
وفي مجموعتين فقط حسب الشكل المظهري بالنسبة الآتية:

3 طويل الساق: 1 قصير الساق أنظر شكل (3-4)

اجرى مندل بعد تجربته السابقة عديد من تجارب تلقيحات التهجينات الزوجية - التي اختلفت فيها الالباء المتزاوجة في كل منها - في زوجين من الصفات الاليلومورفية (المتضادة) وحصل على نفس النتائج ومنها استنتج قانونه الثانى (قانون التوزيع الحر (المستقل) للصفات Independent assortment of characters الذى ينص على انه:

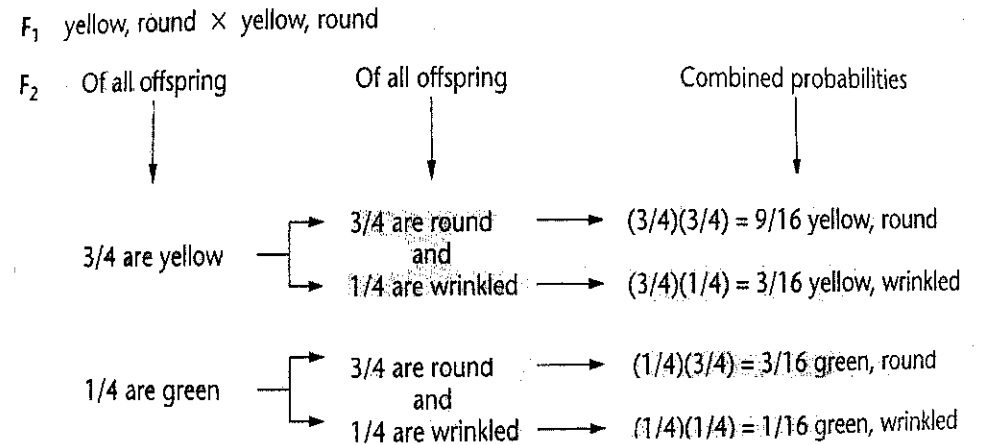
" اذا اختلف فردان في زوجين من الصفات الاليلومورفية (المتضادة أو المتفارقة) فانه ينتج من تزواجهما جيلا يحمل الصفة السائدة من كل زوج من الصفات ، و بتلقيحة ذاتيا تتعزل كل صفة عن الاخرى في الجيل الثانى بنسبة 3 : 1 بالنسبة للصفة السائدة إلى الصفة المتنحية (فى كل زوج من الصفات) ، على الترتيب .

يمكن التوصل إلى النسبة 9 : 3 : 3 : 1 التى تنتج فى الجيل الثانى باستخدام رقعة الشطرنج أو مربع بانيت Punnett square حيث ترتب كل الجاميطات المذكورة الاربعة (جاميطات الاب) فى ال F1 فى اعمدة Columns والجاميطات المؤنثة الاربعة (جاميطات الام) فى صفوف Rows على الاحداثى الأفقى والراسى لمربع بانيت ، على الترتيب ، ثم معرفة نتيجة اتحاداتها وكتابة التراكيب الوراثية واشكالها المظهرية داخل مربع بانيت نتيجة لعملية الاخصاب العشوائية لهذه الجاميطات الذكرية والانثوية لافراد الجيل الاول كما يلى : شكل (4-6) .



شكل (4-4): الجيل الاول والثانى الناتج من تزاوج مندلي لهجن زوجية بين الأصفر، المستدير والأخضر، المجعد وأيضا بين الأصفر المجعد والأخضر المستدير لنباتات البسلة .

فسر مندل هذه النتائج على اساس ان كل زوج من العوامل الوراثية (الاليات) الخاص بكل صفة من الصفات - لون البذور وشكلها - (شكل 4-5) قد انعزل بطريقة حرة ومستقلة وبدون التاثر بزواج الاليات الخاصة بالصفة الاخرى .

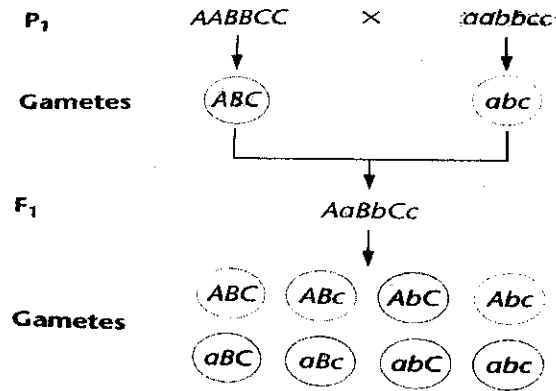


شكل (4-5): تحديد الاحتمالات لكل تركيب وراثي في نباتات الجيل الثانى لصفتين كلا منهما يتوارث مستقلا عن الاخر . احتمال كل نبات ان يكون اصفر او اخضر مستقلا عن احتمال ان يكون مستدير او مجعد .

نتائج تلقيح الهجين الثلاثي Trihybrid cross :

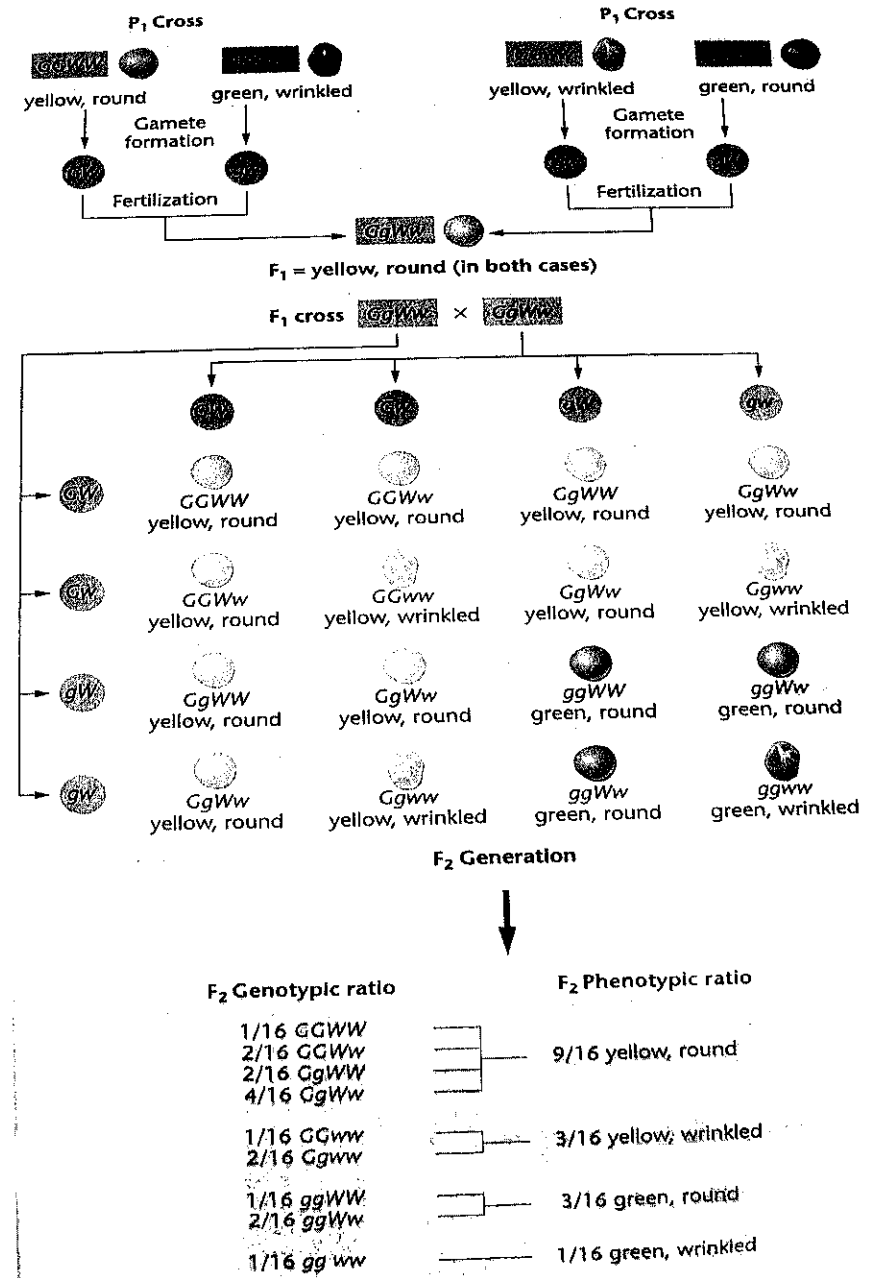
ننتقل الآن الى توراثة الافراد الحاملة لكثر من زوجين من الصفات المتضادة - شرح مندل طرق متطابقة (متماثلة) للانعزال والتوزيع المستقل يمكن تطبيقها على ثلاثة من ازوج الصفات المتضادة فيما يسمى بتلقيح الهجين الثلاثي .A Trihybrid Cross

على الرغم من ان تلقيح الهجين الثلاثي اكثر تعقيدا بعض الشيء من تلقيح الهجين الثنائي، إلا انه من السهل حساب نتائجها اذا اتبعت أساسيات الانعزال والتوزيع المستقل، لناخذ في الاعتبار على سبيل المثال ، التلقيح الموضح (شكل 4-7)



شكل (4-7): تكوين جاميطات الاباء والابناء (F1) في التهجينات الثلاثية.

حيث تمثل الرموز: A/a ، B/b ، C/c الأزواج الأليلية لجينات صفات لون وشكل البذور وطول الساق في البسلة ، على الترتيب ، يكون كل افراد الجيل الاول F1 الناتج من التلقيح A A B B C C × a a b b c c خطية التركيب الوراثي في الثلاثة أزواج من الصفات و تحمل الصفة السائدة من كل زوج ويؤدي تركيبه الوراثي A a B b C c إلى التعبير عن الشكل المظهري السائد للصفات A- B- C- . وعندما تتزاوج افراد الجيل الاول كإباء (ذاتيا) ينتج كل منها ثمانية أنواع مختلفة من الجاميطات بتكرار متساوي . وبذلك يمكننا عمل مربع بانيت ذي الاربعة وستين خانه (8 × 8) والتي بقراءة محتوياتها من تراكيب وراثية يمكننا معرفة الأشكال المظهرية لأفراد الجيل الثاني F2. ولما كانت هذه الطريقة شاقة في حالة التلقيح الذي يشمل عوامل كثيرة فقد ابتكرت طريقة أخرى



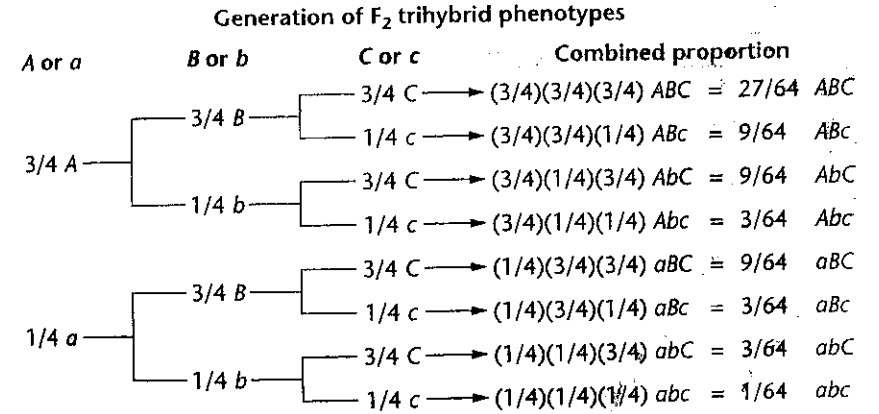
شكل (4-6): رسم تخطيطي لتهجين زوجي ، نباتات الجيل الاول الخليطة تم تهجينها ذاتيا لانتاج نباتات الجيل الثاني موضحا باستخدام المربع الشطرنجي. وحساب كلا من نسب التركيب الوراثي والشكل المظهري.

(A, a) مثلا تنتج ثلاثة تراكيب وراثية (AA, Aa, aa) اما اذا كان الجيل الاول خليطا في زوجين (dihybrid) يعطى تسعة تراكيب وراثية اي 3^2 واذا كان خليطا في ثلاثة ازوج trihybrid يعطى 27 تركيبا وراثيا اي 3^3 واذا كان خليطا في ن من ازوج الجينات فيعطى 3^n تركيب وراثي في F2. ويمكن تلخيص المعادلات المنديلية العامة والعلاقات الرياضية السابقة في جدول (1-4).

جدول (1-4) : تاثير الانعزال والتوزيع المستقل في تلقيحات بين افراد من الجيل الأول (F1) خليطة في اعداد مختلفة من ازوج الاليات المستقلة ذات السيادة التامة.

عدد ازوج العوامل الوراثية الخليطة في الجيل الاول (F1)	1	2	3	4	ن
عدد انواع جاميطات الجيل الاول	$2^1 = 2$	$4^2 = 2^2$	$8^3 = 2^3$	$16^4 = 2^4$	2^n
عدد الصفات المظهرية في الجيل الثاني	$2^1 = 2$	$4^2 = 2^2$	$8^3 = 2^3$	$16^4 = 2^4$	2^n
عدد افراد الجيل الثاني IDD 2Dd 1dd	$4^1 = 4$	$16^2 = 4^2$	$64^3 = 4^3$	$256^4 = 4^4$	4^n
عدد فنات التراكيب الوراثية في الجيل الثاني	2	12	56	240	$2^n - 4^n$
عدد فنات التراكيب الوراثية النفية في الجيل الثاني	$2^1 = 2$	$4^2 = 2^2$	$8^3 = 2^3$	$16^4 = 2^4$	2^n
عدد فنات التراكيب الوراثية الخلطية في الجيل الثاني	1	5	19	65	$2^n - 3^n$
النسبة المظهرية في الجيل الثاني	1 : 3	1:3:3:9	9:9:9:27 1:3:3:3	27:27:81 9:27:27 3:9:9:9:9:9 1:3:3:3	$1:3^n$

لحساب نسب الاشكال المظهرية المتوقعة في الجيل الثاني وهي طريقة الخط المتفرع أو المخطط المتفرع The Forked- Line Method or Branched Diagram كما يظهر في الشكل (8-4)



شكل (8-4): المعادلات المنديلية العامة المستخدمة في وراثة الصفات الاليلومورفية.

مما سبق يتضح ان هناك قواعد ثابتة للسلوك الوراثي للصفات حسب النسب المنديلية أو تبعاً لقانون مندل للانعزال والتوزيع المستقل (الحر) بصرف النظر عن عدد ازوج الاليات موضع الدراسة. فمثلاً عند دراسة السلوك الوراثي لزوج واحد من الصفات المتضادة نجد ان الهجين الفردي Monohybrid الناتج في الـ F1 ينتج نوعين من الجاميطات (شكل 4-2) بينما الهجين الثنائي Dihybrid الناتج في الـ F1 ينتج اربعة انواع من الجاميطات (شكل 4-7) في حين ينتج الهجين الثلاثي Trihybrid الناتج في الـ F1 ثمانية انواع من الجاميطات (شكل 4-8).

ومن ناحية اخرى نلاحظ ان عدد الفئات المظهرية الناتجة في الجيل الثاني (F2) يساوي دائماً عدد انواع الجاميطات التي ينتجها الجيل الأول (F1) بينما يختلف عدد فنات التراكيب الوراثية في الجيل الثاني (F2) ويعتمد على عدد ازوج الصفات المدروسة فاذا كان الجيل الاول (F1) خليطاً في زوج واحد من الجينات

Modifications of Mendelian Ratios

مقدمة Introduction

بعد إعادة اكتشاف القوانين المنديلية عام 1900 أكتشفت حقائق جديدة هامة وتحورات عديدة لا تنفي صحة التحليل المنديلي ولكنها لحسن الحظ لم تظهر في الصفات التي درسها مندل. كما ظهرت بعض الحقائق أيضا بجانب قاعدة الانعزال (تحور نسبة 3 : 1) ، مثل وجود أكثر من جين يشغل نفس الموقع (البيات متعددة) أو قد يكون لجين تأثير في أكثر من صفة. كل ذلك يظهر نتيجة ما يسمى بالتداخل الأليلي **allelic interaction** .

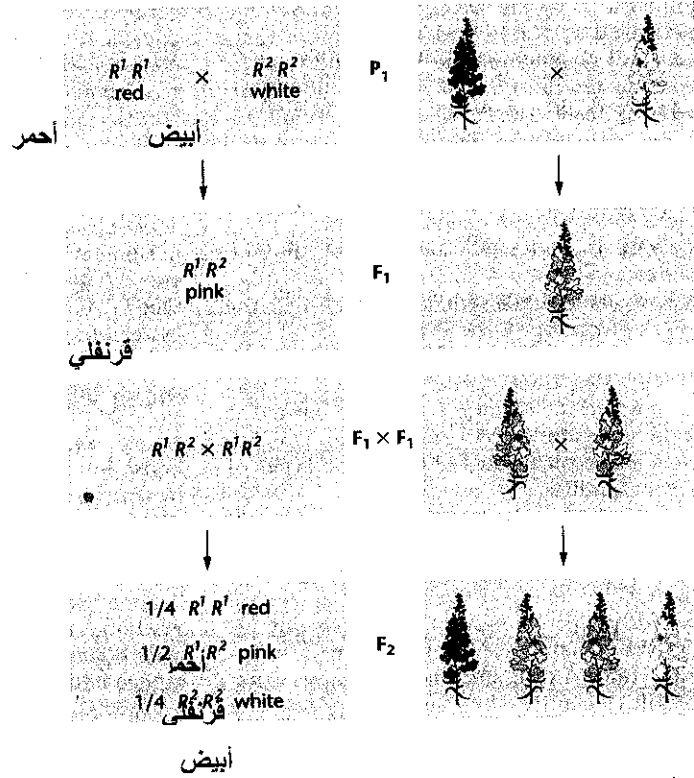
من جهة أخرى أكتشفت حالات أخرى نتيجة تفاعل أكثر من زوج جيني تؤثر في صفة واحدة (دون حدوث تفوق) أو يتبع ذلك التفاعل نوع من أنواع التفوق أو قد يكون لأكثر من زوج من الجينات تأثير متضاعف في وراثه صفة ما يطلق عليها صفة كمية (أو شبه كمية). وأيضا فقد أكتشفت بعد ذلك حالات تكون فيها الجينات غير مستقلة عن بعضها بل مرتبطة على كروموسوم واحد مؤدية إلى تحوير قاعدة التوزيع المستقل للصفات (قانون مندل الثاني والانعزال بنسبة 9 : 3 : 3 : 1) وكل ذلك ناتج عن ما يطلق عليه بالتداخل الجيني **genic interaction** .

السيادة غير التامة Incomplete dominance

تفتقر بعض الأليلات إلى علاقة السيادة والتحتي فيما بينها ويطلق عليها في هذه الحالة بالسياده غير التامة *incomplete dominance* والتي تعطي نفس المنتج للأليلات السائدة ولكن بكمية أقل مثل حالة اللون القرنفلي في نبات حنك السبع *snapdragon* (شكل 5 - 1)

الفروق بين السيادة التامة وغير التامة:

يمكن التمييز بين حالات السيادة التامة (المنديلية) والسيادة غير التامة (سواء وسطية أو تعادلية) نتيجة التداخل الأليلي لأليلي زوج الصفة المدروسة في النقاط الأتية :

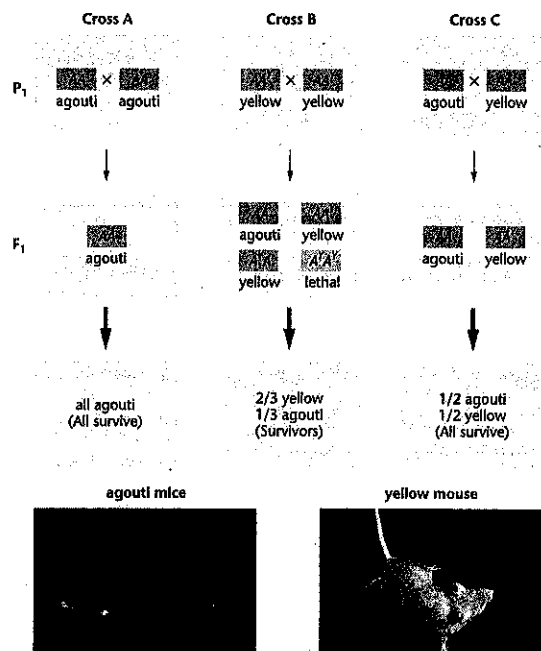


شكل (5 - 1) : تزاوج في نبات حنك السبع بين سلالتين نقيتين في كل من صفتي لون الأزهار الأحمر والأبيض - لاحظ ظهور صفة جديدة في الجيل الأول وسط بين صفتي الأبوين (قرنفلي) ثم إنعزال الألوان الثلاثة في الجيل الثاني بنسبة 1 : 2 : 1 .

1- يكون مظهر الجيل الأول في حالة السيادة غير التامة وسطا بين الأبوين في مظهر الصفة المدروسة أي أن أليلي الصفة يشتركان في مظهر صفة الفرد خليط التركيب الوراثي مؤديا لإختلاف مظهر الصفة عما في الأبوين.

2- يحدث الإنعزال في الجيل الثاني (F₂) إلى ثلاثة مجموعات مظهرية بنسبة 1 : 2 : 1 بدلاً من مجموعتين فقط في حالة السيادة التامة بنسبة 3 : 1 .

3- يكون عدد الأشكال المظهرية مساوياً لعدد التراكيب الوراثية في الجيل الثاني.



شكل (2-5): طرز التوارث في ثلاث تهجينات من الفئران تحتوي علي طرز الأجوئي البري (A) و الطراز الأصفر الطافر (A^Y).

وعليه فمهما كان عدد الاليلات للجين فان الفرد الثنائي المجموعة الكروموسومية diploid لا يحمل في خلاياه الجسمية اكثر من زوج من هذه الاليلات المتعددة ولا تحمل خلاياه الجرثومية (الجاميطات) سوى اليل واحد من هذه الاليلات المتعددة.

غالبا ما تكون الصورة أو الشكل البري للفرد نتيجة التعبير الاساسي للجين الذي عادة ما يكون سائدا على تعبير ما يستجد من اليلات لهذا الجين، وان التفاعل بين اي اليلين (في التركيب الوراثي للفرد) يأخذ صورة من صور السيادة المعروفة (تامة أو غير تامة أو سطوية) كما قد توجد مواقع هذه الاليلات المتعددة على كروموسومات جسمية أو على زوج الكروموسوم الجنسي، و من الأمثلة علي ذلك :

الأليلات متعادلة التأثير Codominant alleles

توضح مجموعة الدم MN في الانسان هذه الظاهرة حيث تتميز بوجود جزيء يسمى الجليكوبروتين يتواجد على سطح كريات الدم الحمراء. وفي العشائر البشرية يتواجد شكلين من هذا الجليكوبروتين وتسمى N & M حيث يحتوى الفرد على جزيء واحد أو الاثنين معا وهذا النظام من مجاميع الدم يكون تحت التحكم الوراثي لموقع جسمى على الكروموسوم رقم (4) ويسمى آيلي هذه الصفة L^M & L^N و لأن الانسان ثنائي العدد الكروموسوم فانه يحتمل تواجد ثلاثة تركيبات كل منهما مسؤول عن مجموعة دم معينة كما يلي:

التركيب الوراثي	شكل الظاهري
$L^M L^M$	M
$L^M L^N$	MN
$L^N L^N$	N

الاليلات المميتة Lethal Alleles

تموت الأفراد الحاملة لها بمجرد تكوين الزيجوت أو اثناء نمو الجنين. وتكون الأفراد الميئة ذات شكل مظهرى سائد مثل الفئران الصفراء المتماثلة التركيب الوراثي السائد ($A^Y A^Y$) على ذلك فاللون الأصفر في الفئران يكون دائما خليط التركيب الوراثي وتختل وتتحوّل بذلك النسبة (1 : 3) لتصبح (1 : 2) كما في شكل (2-5)

الاليلات المتعددة Multiple Alleles

يلاحظ في دراسة الصفات السابقة انها كانت بسيطة بمعنى انه يتحكم فيها جين واحد يشغل موقعا على الكروموسوم والصفة المضادة (الليلومورفية) لها يحكمها آيل لهذا الجين نشأ عن طريق طفرة موضعية أو عاملية (gene or point mutation) ، ولكن ليس هناك ما يمنع ان يتكرر حدوث الطفرة في موقع (جين) معين عدة مرات على فترات متباعدة مما ينشأ عنه عدة اليلات لهذا الجين أو هذا الموقع بدلا من اليل واحد ، فقد تكون ثلاثة أو اربعة أو اكثر وتسمى هذه المجموعة بالاليلات المتعددة Multiple alleles

ولما كان الجين يشغل موقعا محددًا على الكروموسوم فان هذا الموقع Locus لا يمكن ان يشغل الا بواحد فقط من هذه المجموعة الاليلية المتعددة لهذا الجين.

1- لون الفراء في الارانب Coat colour in rabbits

يوجد في الارانب اربعة ألوان من الفراء هي: الاجوتى Agouti (يكون مائلا للون البني Brown أو الأسود المشوبين باللون الاصفر) والشنشلا Chinchilla (يكون زماميا ناتجا من اختلاط الاسود بالابيض) والهيملايا Hemalaya (ويكون ابيض اللون ماعدا الاطراف والاذن فتكون سوداء مشابهة في ذلك القط السيامي) واخيرا يوجد اللون الابيض والعيون الحمراء في الارانب الابينو Albino.

وعندما اجرى التهجين بين اى اثنين منهما تظهر صفة احدهما فى الجيل الاول وتتغزل كلا من الصفتين بنسبة 1:3 فى الجيل الثانى كما فى الجدول اعلاه.

الأباء	الجيل الأول	الجيل الثانى
أجوتى x شنشلا	أجوتى	3أجوتى : 1 شنشلا
أجوتى x هيملايا	أجوتى	3 أجوتى : 1 هيملايا
أجوتى x البينو	أجوتى	3 أجوتى : 1 البينو
شنشلا x هيملايا	شنشلا	3 شنشلا : 1 هيملايا
شنشلا x البينو	شنشلا	3 شنشلا : 1 البينو
هيملايا x البينو	هيملايا	3 هيملايا : 1 البينو

ويستنتج من ذلك ان لون فراء الارانب يتحكم فيه جين واحد يشغل مكانا على كروموسوم جسمى له عدة صور أو اليات تكون سلسلة اليلية متعددة وان اليل اللون الاجوتى سائد سيادة تامة على كل الالوان بينما اليل اللون الشنشلا سائد على كل من اليلي الهيملالا والالبينو ولكن اليل اللون الهيملالا سائد فقط على اليل الالبينو (المتحى لجميع الاليات الاخرى فى السلسلة) وعلى ذلك فاذا رمزنا لاليل اللون الاجوتى بالرمز C والشنشلات بالرمز C^{ch} والهيملالا C^h والاليل اللون الالبينو بالرمز c ، وتبعاً لعلاقة السيادة التامة (اجوتى < شنشلا < هيملالا < البينو) فيكون التركيب الوراثى للارانب الاجوتى (CC أو CC^{ch} أو CC^h)

أو (Cc) ويكون التركيب الوراثى للارانب الشنشلا ($C^{ch} C^{ch}$ أو $C^h C^h$ أو $C^{ch} C^h$) وبينما يكون التركيب الوراثى للارانب الالبينو هو (cc) فقط.

2- مجاميع الدم الكلاسيكية (ABO) فى الانسان:

Classical Blood Group (ABO) in Man

ادت ظاهرة التوافق بين دم شخص واخر أو عدم التوافق بين اخرين إلى الاعتقاد بوجود اختلاف جوهري بين دم كل شخص واخر. وقد ثبت من الأبحاث ان هذ الاختلاف بين طرز الدماء يعتمد على اسس وراثية. ويعتبر دم الانسان الشئ الوحيد الذى يمكن فيه تحديد اثر الجينات الفردية عن طريق ما تفرزة هذه الجينات من مواد معينة فى الدم فى حين ان الصفات الاخرى قد تكون عبارة عن محصلة تفاعل عدد كبير من الجينات .

اكتشف الطبيب النمساوى لاند شتاينر Landsteiner عام 1932 اربعة مجاميع من الدم (ABO) اطلق عليها O, AB, B, A تبعاً لمحتوى كرات الدم الحمراء فى كل منها من مواد كيميائية مختلفة اطلق عليها انتيجينات antigens والتي يمكنها ان تتفاعل مع مكونات معينة فى مصل الدم (السيرم) تسمى اجسام مضادة antibodies ومن المعتاد استخدام لفظ المصل (السيرم) serum اكثر من استخدام لفظ البلازما - عمليا - لاختبار المواد الموجودة فى كرات الدم الحمراء (الانتيجينات) لتحديد إلى اى مجموعة دم من المجاميع الاربعة ينتمى هذا الفرد لان المصل عبارة عن السائل المتبقى فقط بعد تلزم agglutination اى تجلط الدم ولذا يطلق على الاجسام المضادة الموجودة بالمصل (السيرم) اسم ملزونات agglutinins كما يعرف المصل المحتوى على اجسام مضادة لانتجين معين باسم المصل المضاد antiserum. اوضح لاند شتاينير انه عند خلط كرات دم حمراء لشخص معين بمصل دم شخص اخر فانه قد يحدث فى بعض الاحيان تلزنا (تجمعا) لخلاياه مما يدل على ان كرات الحمراء فى احدهما تحتوى على انتيجينات وان المصل فى دم الشخص الاخر يحتوى على اجسام مضادة لهذه الانتيجينات مما سبب عملية التلزن أو التجلط (التجمع) وقد بينت الابحاث التى اجريت فى هذا الصدد وجود نوعين من الانتيجينات فى كرات الدم الحمراء انتيجين I^A ، انتجين I^B ، كما يوجد نوعين من الامصال تبعاً لمحتواها من الاجسام المضادة antiserum هما المصل المضاد A ، والمصل المضاد B .

جدول (5-2): طريقة توارث مجموعات دم ABO في الانسان.

AB	B	A	O	مجموعة دم الأب	
$I^A I^B$	$I^B I^B, I^B i$	$I^A I^A, I^A i$	ii	مجموعة دم الأم	
B, A	B, O	A, O	O	ii	O
A, B AB	O, AB, B, A	A, O	O, A	$I^A I^A, I^A i$	A
A, B AB, B	B, O	A, O AB, B	O, B	$I^B I^B, I^B i$	B
B, A AB	B, A AB	B, A AB	A, B	$I^A I^B$	AB

مواقعها على كروموسومات مختلفة وتتوزع كل صفة مستقلة عن الاخرى بنسبة 3:1 في الجيل الثاني. فاذا كان هناك صفتين مستقلتين يؤثر في كل منهما زوج واحد من الايالات لجين معين فان النسبة 9:3:3:1 ستظهر في نسل الجيل الثاني أي (3:1)².

ولكن ماذا تكون نسبة الانعزال في الجيل الثاني اذا كان موقع هذين الجينين على كروموسومين مختلفين ولكنهما يؤثران معا في الشكل المظهري لصفة واحدة؟

نعرف ان الشكل المظهري phenotype للفرد عبارة عن محصلة تفاعل الجينات مع البيئة الخارجية (مثل الحرارة وكمية وكثافة الضوء) أو البيئة الداخلية (مثل الانزيمات والهرمونات) ومن ناحية اخرى تتحكم الجينات في تكوين البروتينات (ذات النشاط الانزيمي وغير الانزيمي في الخلية) وتقوم الانزيمات بوظائف تحفيزية حيث تسبب انفصال أو اتحاد الجزيئات المختلفة في

وقد بينت الابحاث ايضا ان خلال الدم الحمراء في الانسان قد تحتوي على اي من هذين الانتيجينين (I^A أو I^B) أو قد تحتوي على كليهما أو قد لا يحتوي الدم على اي أنتيجين على الاطلاق.

قام كل من العالم الالماني برنشتاين Bernestein (1924) والعالم الياباني فيوروهاتا Furuata (1927) بدراسة السلوك الوراثي لمجموعة الدم (ABO) حيث وضع كل منهما على حدة النظرية الوراثية على اساس وجود ثلاثة اليلات متعددة لموقع جيني معين على احد كروموسومات الانسان رمز لها (I) من الاصطلاح isoagglutination اي التلزن المتماثل - هي I^B, I^A, i ولا توجد سيادة لاي من I^B أو I^A على الاخر (سيادة متعادلة أو غائبة) ولكن كلاهما سائد سيادة تامة على ($I^A = I^B > i$) وعلى ذلك فانه يمكن نقل كرات دم حمراء من اي شخص من مجموعة (O) إلى اي فرد اخر من اي مجموعة دم لعدم احتوائها على انتيجينات ولذلك تسمى مجموعة الدم (O) مجموعة دم واهبة عامة Universal donor بينما يستقبل اي فرد من مجموعة (AB) كرات دم من اي فرد اخر لعدم احتواء سيرم دمه على اي جسام مضادة ولذلك تسمى مجموعة (AB) مجموعة دم مستقبلة عامة Universal recipient.

الاهمية الاجتماعية لمجاميع الدم (ABO) (تعيين الابوة المتنازع عليها)

حيث ان مجموعة دم الطفل تتحدد قبل ولادته تبعا لتركيبة الوراثة لذلك لا يمكن ان تتغير مجموعة دم هذا الطفل على الاطلاق معتمدة على التركيب الوراثة لابيوة وعلى ذلك فيمكن - في بعض الحالات - نفي بنوة طفل لابيوة بدراسة مجموعة الدم له ولابيوة فمثلا لا يمكن ان يولد طفل من مجموعة الدم (O) لابيوة احدهما أو كلاهما من مجموعة الدم AB. وفي بعض الحالات قد لا يمكن اثبات بنوة طفل اثباتا قطعيا من خلال دراسة مجاميع الدم له ولابيوة (لتماثل أو عدم تماثل التركيب الوراثة) ويظهر ذلك من الجدول (5-2).

التداخلات الجينية وصورها المختلفة:

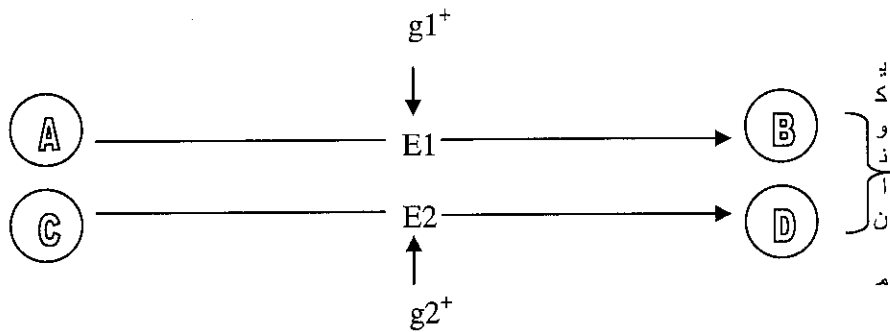
ركز قانون مندل الثاني على قاعدة التوزيع المستقل (الحر) للصفات وكانت الصفات التي درسها مندل يتحكم في كل منها زوج من الاليلات و التي كانت

متفوقا عليه hypostatic و يتبين من ذلك انه قد يتبادل كل من الموقعين التفوق على الاخر.

ولتوضيح التداخل الجيني دون وجود علاقة تفوق نعطي المثال التالي:

يتكون اللون الاحمر البري (العادي) في عين حشرة الدروسوفيلا من خليط من نوعين من الصفات (D, B) ينتجان عن طريق تحول انزيمي للمادتين (C, A) من خلال سلسلتين مختلفتين من التفاعل ، بواسطة الانزيمين E_1 ، E_2 الذى يتحكم فى انتاجهما الجينان g_1^+ ، g_2^+ ، على الترتيب (شكل 4-4) عند غياب الانزيم E_2 (لطفور الجين g_2^+) تظهر الصبغة B فقط، وعند غياب كلا الانزيمين E_2 ، E_1 (لطفور الجينان g_2^+ ، g_1^+) يظهر اللون الابيض لعدم تكون أى من المادتين الملونتين D, B.

يلاحظ ان غياب التفوق فى هذا التداخل يحافظ على النسبة المندلية لزوجين من الجينات (1:3:3:9) فى الجيل الثانى كما هى وسنوضح ذلك فيما بعد .

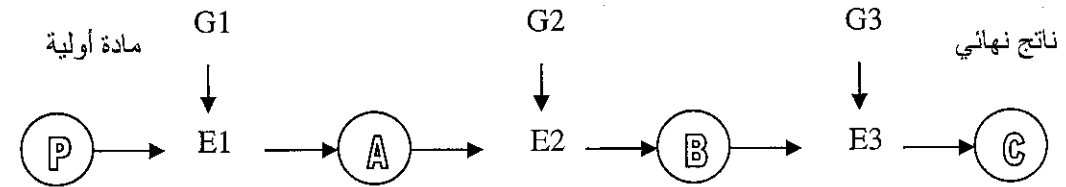


شكل (3-5): مسار التخليق الحيوي للمادتين الملونتين المكونتين

للون الأحمر في عين حشرة الدروسوفيلا.

أما اذا كان هناك تداخلا جينيا فى وجود علاقة تفوق (سلسلة تخليق حيوى واحدة) فان النسبة المظهرية التقليدية (انعزال مستقل) 1:3:3:9 الملاحظة فى نسل اباء ثنائية الهجين تتحور بالتفوق إلى نسب اخرى عبارة عن توافق مختلفة للفئات 1:3:3:9 تبعا لنوع التفوق (سنذكر انواع التفوق فيما بعد) وللتدليل على ذلك نسوق المثال التالي:

التفاعلات الكيميائية . ويتم تخليق النواتج النهائية end products (المطلوبة فى خلايا الكائن) فى عمليات التمثيل الغذائى نتيجة سلسلة (أو سلاسل) معينة من التفاعلات المتتالية والتي تسمى مسار التخليق الحيوى biosynthetic pathway. ويلزم لكل خطوة فى سلسلة التفاعلات انزيم معين يتحكم فى تكوينه جين خاص كما فى الشكل التخطيطى التالى:



يتضح من الشكل التخطيطى السابق ان كل مركب من المركبات A , B , C ينتج تحت تأثير الفعل المساعد للانزيمات E_3 ، E_2 ، E_1 التى يتحكم فيها الجينات السائدة البرية G_3 ، G_2 ، G_1 ، على الترتيب .

التداخل بين جينين أو جينات مختلفة:

يحدث التفاعل (التداخل) الوراثى عندما يقوم جينين أو اكثر بتحديد الانزيمات التى تساعد فى اتمام خطوات فى سلسلة (أو سلاسل) تفاعل شائع فى مسار التخليق الحيوى. فاذا كانت المادة C - المنتج النهائى فى سلسلة التفاعل السابق - ضرورية لانتاج شكل مظهرى عادى لصفة ما وان اليات الجينات المتتحيحة (g_3 ، g_2 ، g_1) الطافرة تنتج انزيمات ناقصة فان الشكل المظهرى الطافر (غير العادى) فى الفرد ينتج من التركيب الوراثى المتتحي المتمائل لاي من المواقع الجينية الثلاثة. فعند ما يطرر الموقع الجينى G_3 إلى الجين g_3 فان المادة B لا تتحول إلى المادة C ويؤدى تجمع المادة B بكمية كبيرة إلى ظهور شكل مظهرى مختلف. اما اذا كان الموقع الجينى G_2 هو الطافر ، فان المادة A هى التى تتجمع ولا تتكون كلا المادتين B و C معطيا شكلا مظهريا مخالفا للشكل البرى أو الشكل الذى ينتج من تجمع المادة B.

و يمكن القول بان الجين أو الموقع الذى يكبت أو يحجب فعل أو تأثير جين اخر فى موقع اخر (على كروموسوم اخر) فى سلسلة تخليق حيوى يسمى جينا متفوقا epistatic gene اما الجين المكبوت (الذى لم يظهر تأثيره) فيطلق عليه جينا

جدول (5-2): نتيجة الجيل الثاني لتجهين أجرى بين سلالتين من البرسيم الابيض ذات اوراق منخفضة السيانيد:

نسبة الانعزال في الجيل الثاني F2	التركيب الوراثي	مستخلص الاوراق فقط	مستخلص الاوراق + جلوكوسايد	مستخلص الاوراق + انزيم E ₂
9	G1-G2-	+	+	+
3	G1-g2g2	0	0	+
3	g1g1 G2-	0	+	0
1	g1g1 g2g2	0	0	0

+ = وجود السيانيد (-) عدم وجود السيانيد

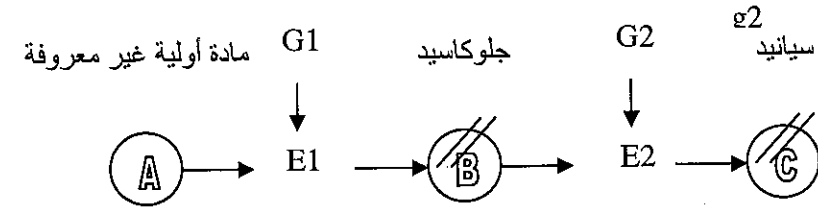
وقد وجدنا من التهجينات الاولى ان شكل العرف الباسلائي (P) سائد على العرف المفرد (p) وينعزل نسل الهجين الاحادي (الفردى) لهما في الـ F2 بنسبة 1:3 وكذلك بالنسبة للعرف الوردى (R) السائد على العرف المفرد (r) مما يدل على ان الاختلاف كان يتوقف على زوج واحد من الجينات الايلية في كل منهما. ولكن عندما اجرينا تهجيناً بين سلالة ذات عرف وردى واخرى ذات عرفت باسلائي ظهر في الجيل الاول شكل جديد للعرف فكانت كل افراده جميعاً ذات عرف جوزى وعندما تزوج افراد الجيل الاول داخليا فيما بينها كانت نسبة الانعزال المظهرية ، بالنسبة لشكل العرف ، في الجيل الثاني كالاتى:

9 جوزى: 3 وردى: 3 باسلائي: 1 مفرد.

و السؤال الان ما الفرق بين نسبة 1:3:3:9 (في البسلة - انعزال مستقل -) ونسبة 1:3:3:9 (في شكل عرف الدجاج)؟ فكلاهما يدل على اننا نتعامل مع زوجين من الجينات المستقلة ولكن في الاولى (البسلة) كنا نتعامل مع زوجين من الصفات الايلومورفية المستقلة بينما في الثانية (عرف الدجاج) نتعامل مع صفة واحدة (شكل العرف) . ومن جهة اخرى ظهرت في الجيل الثاني فى شكل العرف فئتان

توجد سلالات من البرسيم الابيض white clover تحتوى على نسبة عالية من السيانيد وسلالات اخرى تحتوى على نسبة منخفضة من السيانيد. عند تهجين سلالتين من البرسيم تحتوى اوراقهما على نسبة منخفضة من السيانيد كان الجيل الاول عالياً فى محتوى اوراقه من السيانيد وظهرت النباتات فى الجيل الثانى بنسبة 9 عالية السيانيد : 7 منخفضة السيانيد.

ومن المعروف ان السيانيد C ينتج من مادة التفاعل سيانوجينيك جلوكوسايد B تحت تحفيز انزيمى (شكل 5-4) تحتوى احدى السلالات المتزاوجة على الانزيم لكنها لا تحتوى على مادة التفاعل (جلوكوسايد) بينما تحتوى السلالة الاخرى على مادة التفاعل (جلوكوسايد) الا انها غير قادرة على تحويلها إلى سيانيد لعدم وجود الانزيم بها.



شكل (5-4): رسم تخطيطي لسلسلة التفاعل في مسار التخليق الحيوي لمادة السيانيد فى البرسيم الابيض .

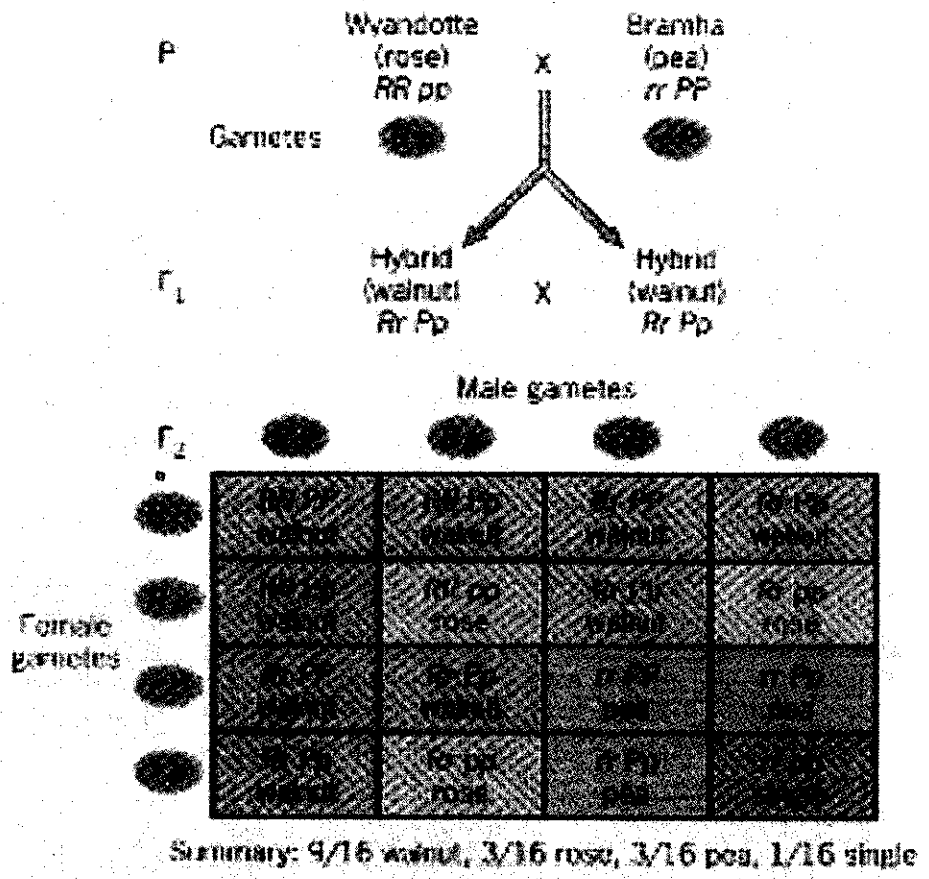
أجريت الاختبارات على مستخلصات الاوراق لتحديد محتواها من السيانيد قبل وبعد اضافة كل من الجلوكوسايد وانزيم E₂ وظهرت النتائج التالية جدول (5-2)

اذا صنفنا الاوراق مظهرياً على اساس محتوى السيانيد فى مستخلص الاوراق فقط تنتج النسبة 9:7 وتنتج النسبة 12:4 (3:1) اذا صنفنا على اساس مستخلص الاوراق مضافاً اليه الجلوكوسايد أو مضافاً اليه الانزيم (E₂) اما اذا شكلت كل الاختبارات معا اساس التصنيف تظهر النسبة التقليدية 9:3:3:1.

التداخل (التفاعل) الجينى مع عدم وجود تفوق:

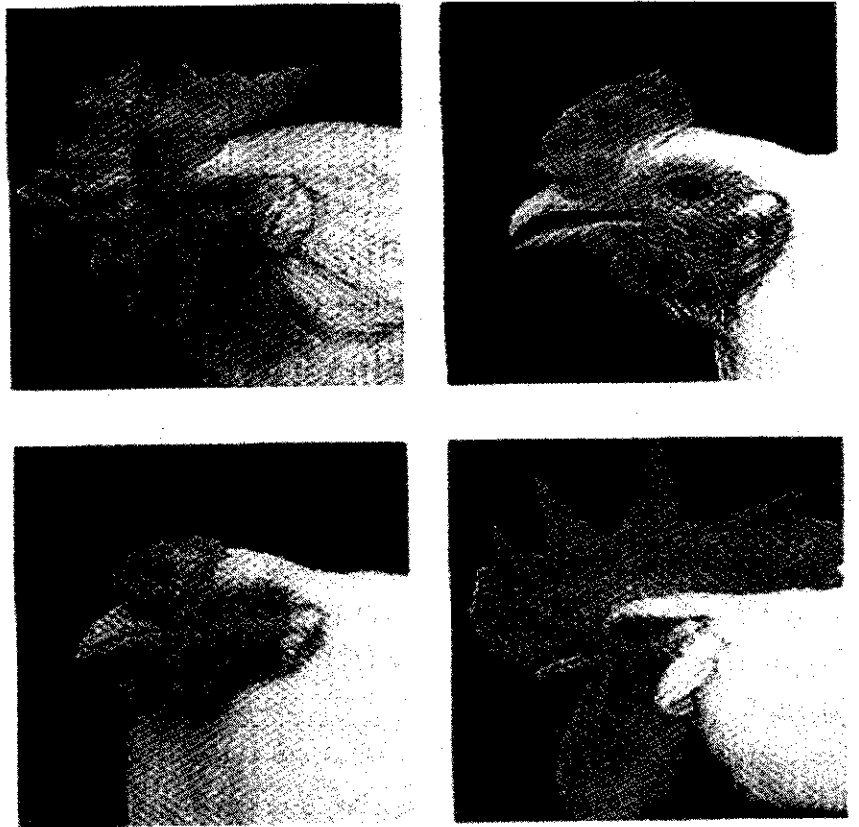
كانت ابسط حالات التفاعل الجينى مع عدم وجود تفوق ما لاحظته باتسون وبانيت Bateson & punnett عام 1930 كاول حالة لتداخل (تفاعل) تأثير زوجين من الجينات فى وراثه شكل العرف فى الدجاج (شكل 5-6).

مظهريتان لم تكونا في الآباء (شكل العرف الجوزي والمفرد) وقد فسر ذلك على انه نتيجة التفاعل (التداخل) بين هذين الزوجين من الجينات الذي اتى احداها من الدجاج ذى العرف الوردى والآخر من الدجاج ذى العرف الباسلاى فى التهجين السابق وعلى ذلك يكون التحليل الوراثى للتهجين السابق هو:



Dateson's and Punnett's experiment on comb shape in chickens. The intercross in the F₁ produces four phenotypes in a 9:3:3:1 ratio.

شكل(5-5): وراثه شكل العرف في الدجاج



Epistatic Interactions (تفاعلات التفوق)

سبق ان ذكرنا ان التفوق Epistasis يشبه حالة السيادة التامة Complete dominance غير ان التفوق يكون بين جينات غير اليلية بينما السيادة عبارة عن العلاقة بين الجين واليلة. يكون الجين المتفوق سائدا أو متحيا.

علاقات التفوق:

إذا وجدت علاقة تفوق بين موقعي جينين فان نسبة الاشكال المظهرية في الجيل الثانى (النسل الناتج من ابوين كلاهما هجين ثنائى) تكون دائما اقل من اربعة مجاميع. عموما توجد ستة طرز من نسب التفوق والتي من الشائع التعرف عليها ، ثلاثة منها تحتوى على ثلاثة مجاميع [نسب (4:3:9) ، (1:3:12) ، (1:6:9)] ، والثلاثة الاخرى تتكون من مجموعتين فقط [نسب (7:9) ، (3:13) ، (1:15)] والتي يلخصها الشكل (5-6).

F1 AaBb x AaBb		التحليل الوراثى لـ F2										النسب المظهرية
الحالة	الكانن	الصفة	AABB 1/16	AABb 2/16	AaBB 2/16	AaBb 4/16	AAbb 1/16	Aabb 2/16	aaBB 1/16	aaBb 2/16	aabb 1/16	
	البسلة	هجين ثنائى	9/16				3/16		3/16		1/16	9:3:3:1
1	الفران	لون الفراء	اجوتى				البينو		أسود		البينو	9:3:4
2	قرع الكوسة	اللون	ابيض						أصفر		أخضر	12:3:1
3	بسلة	لون الأزهار	احمر						ابيض			9:7
4	قرع الكوسة	شكل الثمار	قرصى				بيضاوى				طويل	9:6:1
5	الدجاج	اللون	ابيض						ملون		ابيض	13:3
6	كيس الراعى	غطاء البذرة	مثلث								بيضاوى	15:1

الشكل (5-6) علاقات التداخل أو التفوق بين زوجين من الجينات

المستقلة والتي تظهر أنواعا مختلفة من حالات التفوق.

الفصل السادس

وراثة الجنس

The Genetics of Sex

يعد الجنس الوسيلة الأساسية للتكاثر و حفظ النوع فى الكائنات الراقية حيث يتزاوج الذكور و الإناث سواء فى الإنسان أو غيره من الأنواع الثديية الأخرى. و يوجد الجنس فى النباتات أيضا إذ أننا نعرف على الأقل أنه يوجد أجزاء ذكورية و أخرى أنثوية فى الزهرة.

إلا أنه ليست كل الكائنات تشتمل على جنسين فقط. فبعض الرتب الدنيئة من النباتات أو الحيوانات قد تحتوى على العديد من الطرز الجنسية. وعلى سبيل المثال يوجد فى أحد أصناف البروتوزوا الهدبية (بارميسيوم پورساريا) ثمانية طرز جنسية أو "طرز تزاوجية" و كلها متطابقة موفولوجيا و فسيولوجيا إلا أنه ليس فى مقدور أى من هذه الطرز أن يتزاوج مع نظيره إلا أنه يمكنه تبادل المادة الوراثية مع أى من الطرز السبعة الأخرى التى تتبع نفس الصنف. إختزل عدد الطرز الجنسية إلى إثنين فقط فى معظم الكائنات الراقية.

و قد تتواجد هذه الطرز فى أفراد مختلفة أو فى نفس الفرد. و يطلق على الحيوان الذى يمتلك كلا من الأعضاء الجنسية المذكورة و المؤنثة مصطلح خنثى hermaphrodite.

و فى النباتات حيث توجد كل من الأزهار الطلعية (المذكورة) و المتاعية (المؤنثة) على نفس النبات فإن التسمية المفضلة هى أحادى المسكن. بالإضافة إلى ذلك ، فإن معظم النباتات الزهرية تحتوى على كل من الأجزاء المذكورة و المؤنثة داخل نفس الزهرة (زهرة كاملة). و فى النباتات المغطاة البذور يوجد عدد قليل نسبياً من النباتات الثنائية المسكن أى تحتوى على المكونات الذكورية و الأنثوية فى أفراد مختلفة ، و من بين المحاصيل المنزعة الشائعة و المعروفة بأنها ثنائية المسكن الأسبرجس و نخيل البلح ، و القنب و حشيشة الدينار و السبانخ .

ترجع أهمية الجنس فى حد ذاته إلى أنه الميكانيكية التى تؤدى إلى الإختلافات الوراثة الكبيرة المميزة لمعظم العشائر الطبيعية. و تعتمد العمليات التطورية للإنتخاب الطبيعى على هذه الإختلافات الوراثة لإمداد المادة الخام التى تبقى منها الطرز الأفضل تأقلماً و التى تقوم بإكثار أنواعها. و قد برزت وسائل

أخرى كثيرة ثانوية للتأكيد على أهمية الإخصاب الخلطي في معظم الأنواع كوسيلة للحصول على تراكيب وراثية جديدة في كل جيل.

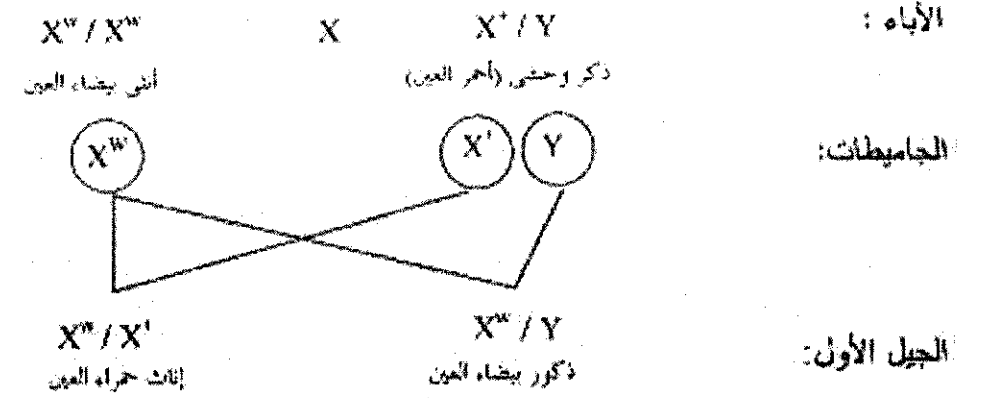
نظم تعيين الجنس: Sex-Determining Mechanisms:

تتحكم الوراثة في معظم نظم تعيين الجنس و التي يمكن تصنيفها في أحد الأقسام التالية:

1- نظم كروموسومات الجنس : Sex Chromosome Mechanism : (أ) الذكور غير متماثلة الجاميطات: Heterogametic Males

في الذكر البشري ، و غالبا في كل الثدييات الأخرى، قد يحدد وجود كروموسوم Y الإتجاه نحو الذكورة . و الذكور الطبيعيين يكون تركيبهم الكروموسومي XY بينما الإناث يكن بتركيب XX . و ينتج عن ذلك نسبة جنسية 1:1 في كل جيل. و حيث أن الذكر يقوم بإنتاج نوعين مختلفين من الجاميطات ، فيما يختص بكروموسومات الجنس ، لذلك يطلق عليه الجنس غير المتماثل الجاميطات أما الأنثى التي تنتج نوعا واحدا من الجاميطات فإنه يطلق عليها الجنس المتماثل الجاميطات. و يعرف هذا النظام في تعيين الجنس بطريقة XY .

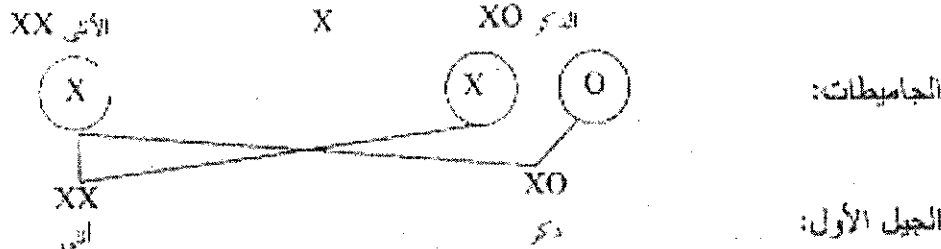
مثال طريقة XY لتعيين الجنس



أكثر (يحتمل أن يكون على كروموسومات أخرى) في سلسلة أو مسار متدفق من التنشيط الجيني الذي يحكم تكوين الخصية. و يحدث في غياب TDF أن تتمايز و تنمو غدة أثرية عادة في الجنين لتكوين مبيض. و يبدو أن منطقة TDF تكون محفوظة جدا في الثدييات. و قد ساعد على التعرف على موقع TDF إكتشاف إستثناء نادر لقاعدة أن XX يبرمج للتأنيث في حين أن XY يبرمج للتذكير فقد وجد أن الذكور البشرية بتركيب XX التي تبدو طبيعية ولكنها تكون عقيمة. و تمتلك جزءاً على الأقل من TDF مرتبط (ملتصق) بأحد كروموسومي X . في حين كانت الإناث البشرية بتركيب XY قد فقدت جزء أساسى (هام) من TDF من كروموسوم Y بها.

في بعض الحشرات و خاصة تلك التي تتبع رتب نصفية الأجنحة البق الدقيقى) و مستقيمة الأجنحة (النطاطات و الصراصير) تكون الذكور أيضا غير متماثلة الجاميطات ، إلا أنها تنتج إما حيوانا منويا حاملا كروموسوم X أو جاميطات خالية من كروموسوم الجنس. و في ذكور هذه الأنواع لا يوجد لكروموسوم X كروموسوم نظير للتزاوج معه لأنه لا يوجد كروموسوم Y. و على ذلك تبدى الذكور عدد أحادى في الهيئة الكروموسومية الخاصة بها. و تحدد حالة الكروموسوم X المفرد و كروموسوم X الثنائى التذكير و التأنيث على التوالي. و إذا ما وجد كروموسوم X المفرد للذكر دائما في إحدى نسوعيتى الجاميطات المتكونة فستنتج النسبة الجنسية 1:1 في النسل. و يطلق على هذا النظام من تعيين الجنس XO حيث ترمز O إلى نقص كروموسوم بالمقارنة بكروموسوم Y في نظام XY .

مثال : طريقة XO لتعيين الجنس



أمكن تحديد مكان عامل محدد للخصية Testis-Determining Factor (TDF) في قطعة صغيرة على الذراع القصير لكروموسوم Y البشرى. و يفترض أن الجين (أو ربما مجموعة من الجينات المرتبطة بشدة) الخاص ب TDF ينتج بروتين الإرتباط بجزئى دن أ. و الذى يقوم بتنشيط جين آخر أو

بين كروموسومات Z و عدد المجموعات الكروموسومية الأتوسومية مما يعرف بالتوازن الجيني .

1- التوازن الجيني Genic Balance :

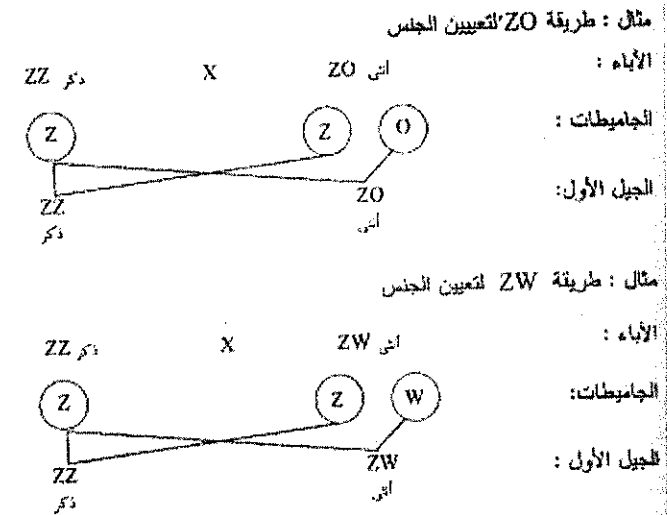
على الرغم من أن وجود كروموسوم Y فى الدروسوفلا يعتبر مهما لخصوبة الذكر إلا أنه يبدو أنه ليس له علاقة بتعيين الجنس. و بدلا من ذلك فإنه طبقا لنظرية بريدجز Bridges للتوازن الجيني فى تعيين الجنس فإن عوامل التذكير الموجودة على كل الكروموسومات الجسمية "توزن" مقابل عوامل التأنيث الموجودة على كروموسومات X. و إذا احتوت كل مجموعة أحادية من الكروموسومات الجسمية على عوامل محددة للتذكير بقيمة مساوية لواحد صحيح فإن كل كروموسوم X يحمل عوامل محددة للتأنيث بقيمة تساوى واحد صحيح أيضاً و إذا افترضنا أن A تمثل مجموعة جسمية أحادية فإننا نجد أن الذكور العادية (AAXY) أى أن نسبة $A:X = 2:1 = 1/2$ و على ذلك يكون الفرد ذكر . و فى الأنثى العادية (AAXX) تكون هذه النسبة $1:1 = 1$ و على ذلك فيكون الميزان لصالح التأنيث. و قد تأكدت صحة هذا الفرض بدراسة العديد من التراكيب الكروموسومية الشاذة. فمثلا الفرد المحتوى على مجموعتي X و ثلاثة مجموعات كروموسومية جسمية تكون النسبة 3:2 أى تكون النسبة 0.67 والتي تجعل جنسه الوراثى محايدا و بالفعل وجد أن هذا الفرد يكون مظهره بينى الجنس Intersex و عقيم .

و يبين الجدول (6-1) نسبة كروموسومات X: الأتوسومات (A) ونوع الجنس المقابل فى حشرة الدروسوفلا ميلانوجاستر .

(ب) الإناث غير المتماثلة الجاميطات: Heterogametic Females

يتبع هذه الطريقة لتعيين الجنس عدد كبير نسبيا من الحشرات التى تشمل الفراشات ، و عتة الملابس و ذبابة كادس و ديدان الحرير و فى بعض الطيور و الأسماك.

و يحدد وجود كروموسوم X واحد أو اثنين فى هذه الأنواع الأنوثة والذكورة على الترتيب. و تحتوى الإناث فى بعض الأنواع على كروموسوم يشبه كروموسوم Y فى الذكور البشرية. و فى هذه الحالات تعطى الكروموسومات رمز Z و W بدلا من Y, X على التوالى و ذلك بغرض جذب الإنتباه لحقيقة أن الأنثى (ZW) هى الجنس غير المتماثل الجاميطات وأن الذكر (ZZ) هو الجنس المتماثل الجاميطات. و لا تحتوى إناث بعض الأنواع الأخرى مثل الدجاج على كروموسوم مشابه لكروموسوم الجنس الوحيد كما فى حالة نظام XO الذى سبق دراسته. ولتوضيح هذا الفرق فإنه يمكن إستخدام الرموز ZO, ZZ لترمز للذكور و الإناث على الترتيب. و فى أى من الحالتين فإن النسبة الجنسية المتوقعة هى 1:1.



و لا يعد كروموسوم W عنصر قوى فى تحديد الأنوثة فى الدجاج ، وقد دلت الدراسات الحديثة على أن تعيين الجنس فى الدجاج .وربما فى الطيور بصفة عامة ، يتشابه مع نظام تعيين الجنس فى الدروسوفلا أى أنه يعتمد على النسبة

الجدول (1-6) نسبة كروموسومات X: الأتوسومات و نوع الجنس المقابل في حشرة الدروسوفلا ميلانوجاستر.

النسبة	كروموسومات (X)	المجموعات الأتوسومية (A)	الجنس
0.5	1X	2A	ذكر
1.0	2X	2A	أنثى
1.5	3X	2A	أنثى فائقة
1.33	4X	3A	أنثى فائقة
1.0	4X	4A	أنثى رباعية المجموعة
1.0	3X	3A	أنثى ثلاثية المجموعة
0.75	3X	4A	بينية الجنس
0.67	2X	3A	بينية الجنس
0.5	2X	4A	ذكر رباعي المجموعة
0.33	1X	3A	ذكر فائق

الوراثة المرتبطة بالجنس: Sex-Linked Inheritance

يقال لأي جين يقع على كروموسوم X (في الثدييات و الدروسوفلا ، و غيرها) أو على الكروموسوم المقارن Z (في الطيور و بعض الأنواع الأخرى بنظام ZO أو ZW لتعيين الجنس) بأنه مرتبط بالجنس. و كان أول جين مرتبط بالجنس إكتشف في الدروسوفلا هو الطفرة المتحيزة للعين البيضاء. و من المعروف أن التهجينات العكسية المحتوية على صفات أوتوسومية تعطي نتائج متشابهة. إلا أن ذلك ليس صحيحاً في حالة الصفات المرتبطة بالجنس كما هو مبين أدناه. فعند تهجين إناث بيضاء العين مع ذكور ذات طراز وحشي (حمراء العين) تكون جميع الذكور الناتجة في النسل بيضاء العين مثل أهم بينما تكون جميع إناث النسل الناتج حمراء العين مثل أبيهم.

مثال:

الأباء: X^w/X^w X X^+/Y
 أنثى بيضاء العين ذكر وحشي (أحمر العين)

الجاميطات: X^w X^+ Y

الجيل الأول: X^w/X^+ X^w/Y

إناث حمراء العين ذكور بيضاء العين

و تعتبر هذه الطريقة من الوراثة التصلبية و تعتبر علامة مميزة للجينات المرتبطة بالجنس ، و ترجع هذه النوعية غير العادية من الوراثة إلى حقيقة أن كروموسوم Y لا يحمل أليلات مشابهة لتلك الموجودة على الموقع الخاص بلون العين البيضاء في كروموسوم X . و في الحقيقة أنه في معظم الكائنات ذات الطراز الكروموسومي XY نجد أن كروموسوم Y يحتوي على عدد محدود جداً من الجينات. و على ذلك فإن الذكور تحمل أليلاً واحداً للصفات المرتبطة بالجنس .

الجيل الثاني:

	X^+	X^w
X^+	X^+ / X^+ أنثى حمراء العين	$X^+ X^w$ أنثى حمراء العين
Y	X^+ / Y ذكر أحمر العين	X^w / Y ذكر أبيض العين

و على ذلك يتوقع الحصول على النسبة المظهرية 3 أحمر العين : 1 أبيض العين في جميع أفراد الجيل الثاني بغض النظر عن الجنس ، و لكن الذكور فقط ظهرت بها الصفة الطافرة. و تكون النسبة المظهرية بين ذكور الجيل الثاني هي 1 أحمر العين : 1 أبيض العين. و كل إناث الجيل الثاني تكون مظهرها حمراء العين.

في حالة الصفة المرتبطة بالجنس و التي يحكمها جين متحى فإنها تعبر عن نفسها بالطريقة التالية:

- (1) تكون عادة موجودة بتكرار أكبر في الذكر عن الأنثى .
 - (2) أنها تفشل في الظهور في الإناث إلا إذا ظهرت أيضا في الأب الذكرى .
 - (3) نادرا ما تظهر في كل من الأب و الإبن ، و يحدث ذلك فقط إذا كانت الأم خليطة .
- و من ناحية أخرى عادة ما تعبر الصفة المحكومة بجين سائد مرتبط بالجنس عن نفسها بالطريقة التالية :

- (1) أنها موجودة بتكرار أكبر في الأنثى عن الذكر .
 - (2) أنها موجودة في كل إناث نسل الذكر الذي تظهر به الصفة .
 - (3) الفشل في الانتقال إلى أي من الأبناء الذكور من أم لم تظهر بها الصفة .
- و من أمثلة الصفات المتتحية المرتبطة بالجنس في الإنسان الربو و سيولة الدم و عمى الألوان .

و يطلق على حالة الأليل الواحد هذه مصطلح نصفية التركيب الوراثي Hemizygous بعكس احتمال الحصول على التركيب الأصيل أو التركيب الخليط في الأنثى ، و إذا تزوج أفراد الجيل الأول في المثال السابق ببعضهم البعض لإنتاج الجيل الثاني فإنه من المتوقع الحصول على نسبة مظهرية 1 أحمر العين : 1 أبيض العين في كل من الذكور و الإناث.

مثال:

الجيل الأول: ذكر أبيض العين X^w / Y أنثى حمراء العين X^+ / X^w
الجاميطات: X^w Y X^+ X^w
الجيل الثاني:

	X^+	X^w
X^w	X^+ / X^w أنثى حمراء العين	X^w / X^w أنثى بيضاء العين
Y	X^+ / Y ذكر أحمر العين	X^w / Y ذكر أبيض العين

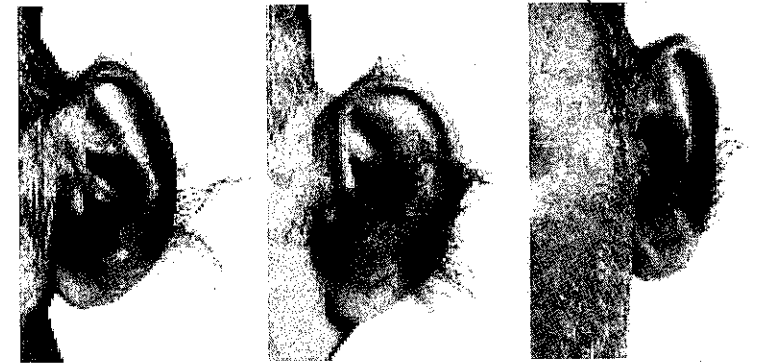
و يؤدي التهجين العكسي حيث تظهر الطفرة المرتبطة بالجنس في الأب المذكر إلى إختفاء الصفة في الجيل الأول و إعادة ظهورها في ذكور الجيل الثاني فقط و يعتبر هذا النوع من الوراثة المصحوبة بترك جيل مميزا أيضا للجينات المرتبطة بالجنس.

مثال:

الآباء : ذكر أبيض العين X^w / Y أنثى حمراء العين X^+ / X^+
الجاميطات: X^w Y X^+
الجيل الأول: X^w / Y X^+ / Y

اختلافات الارتباط بالجنس: Variations of Sex Linkage

إن كروموسومي الجنس (X,Y) غالبا ما يكونان مختلفين في الحجم أو الشكل أو خواص الصبغ. و تعتبر حقيقة أنهما يتلاصقان أثناء الإنقسام الميوزي دليلاً على إحتوائهما على الأقل على وجود بعض المناطق المتناظرة. و يقال للجينات الموجودة على المناطق المتناظرة بأنها ذات ارتباط جنسي غير تام أو ارتباط جنسي جزئي و يمكنها تكوين إتحادات جديدة عن طريق العبور الوراثة تماما مثل المواقع الجينية على الأتوسومات المتناظرة. و يتطلب الأمر طرق خاصة للتليل على وجود مثل هذه الجينات على كروموسوم X. و هناك عدد قليل من الأمثلة المعروفة. و يقال للجينات الموجودة على المناطق غير المتناظرة لكروموسوم X بأنها تامة الارتباط بالجنس و تسلك السلوك الوراثة غير العادي الذي سبق وصفه في الأقسام السابقة. في الإنسان يعرف قليل من الجينات الموجودة في الجزء غير المتناظر لكروموسوم Y. و في مثل هذه الحالات تظهر الصفة في الذكور فقط و تورث دائما من الأب إلى الإبن. و يطلق على هذه الجينات التامة الارتباط بكروموسوم Y إسم جينات هولاندرية Holandric Genes (الشكل 1-6).



الشكل (1-6) جين مرتبط بكروموسوم Y نصفه ظهور الشعر على صيوان الأذن

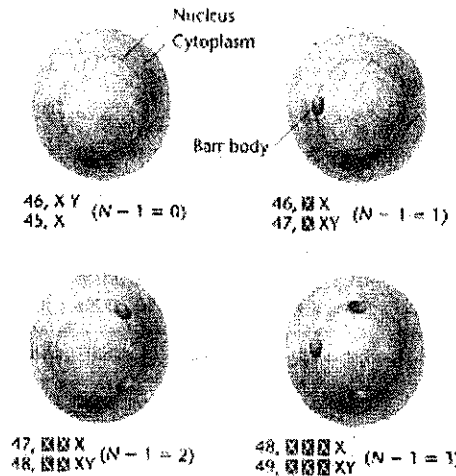
تمييز الجنس:

الأجسام الجنسية الكروماتينية:

لاحظ العالم بار Bar وجود أجسام كروماتينية في الخلايا العصبية لإناث القطط و التي لم تظهر في خلايا الذكر. و قد وجد بار و آخرون إختلافا سيتولوجيا دائما بين محتويات أنوية الذكر و الأنثى في عديد من الأنسجة، بما في ذلك النسيج

الطلائي للغشاء المخاطي بالتجوييف الفمى (المبطن للحم من الداخل) عند إستخدام طريقة الصبغ المناسبة حيث يمكن التعرف على جسم كروماتيني صغير في نواة خلايا الأنثى. إقترن جسم بار هذا بعدد كروموسومات X و لم تشاهد في خلايا الذكور العادية.

لا تستخدم الأجسام الكروماتينية الجنسية في التمييز فقط بين الخلايا العادية للإناث و الذكور و لكنها تعتبر مفيدة أيضا في تشخيص أنواع عديدة من الشذوذ الكروموسومي الجنسي في الإنسان. فأولئك الأشخاص اللذين تحتوى خلاياهم على كروموسومين أو أكثر من X يكون لديهم عدد من الأجسام الكروماتينية يقل بواحد عن عدد كروموسومات X الموجودة. و لا تحتوى خلايا الإناث غير الطبيعية التي بها كروموسوم X مفرد (تتاذر تيرنر) على أجسام كروماتينية، بينما تحتوى خلايا الذكور التي بها كروموسومي X و كروموسوم Y مفرد (تتاذر كلينفلتر) على جسم كروماتيني. تحتوى الإناث غير الطبيعية التي بها ثلاثة كروموسومات X على إثنين من الأجسام الكروماتينية الجنسية في أنويتها الشكل (6-2).



الشكل (2-6) إرتباط عدد الاجسام الكروماتينية بعدد

كروموسومات X في الخلايا البشرية

تعويض الجرعة:

لاحظ الوراثةيون منذ عدة سنوات عديدة أنه في بعض الحالات نجد أن الإناث الأصلية للجينات المحمولة في كروموسوم X لا تزيد في تعبيرها كثيرا عن

مثيلتها في الذكور نصفه التركيب الجيني. و على ذلك فلا بد أن يكون هناك نظاماً من " تعويض الجرعة " يتم من خلاله المساواة في الجرعة الفعالة للجينات في الجنسين. و قد توصل العديد من الباحثين في نفس الوقت تقريباً إلى فرضية تفسر أن الجسم الكروماتيني الجنسي و تعويض الجرعة في الثدييات تتحدد عن طريق حجب نشاط أحد كروموسومى X في الأنثى الطبيعية. و قد سميت الفرضية بإسم مارى ن . ليون التي كانت أول من سجلتها بالتفصيل بعد دراسات سيتولوجية و وراثية على لون الفراء في الفأر . تأخذ إناث الفئران الخليطة لجينات معينة للون الفراء لونا مبرقشاً بعكس الإناث الأصلية بحيث أخذ الفراء طرازاً موزايكياً مكوناً من خصل موزعه عشوائياً من اللونين ، بينما لم تأخذ الذكور الطبيعية أو الإناث غير الطبيعية XO الطراز المبرقش على الإطلاق.

بنيت فرضية ليون على ما لوحظ من أن عدد الأجسام الكروماتينية الجنسية في الدور البيني للأنثى البالغة يكون أقل بواحد عن عدد كروموسومات X و يتحول فيها الكروماتين إلى النوع غير النشط وراثياً المسمى Heterochromatin ، بناء على ذلك فلا بد من الافتراض بأن كروموسوم X واحد فقط هو المطلوب للتفاعلات الأيضية في خلايا الأنثى. تصبح أى كروموسومات X إضافية مصبوغة بشدة (هيتروكروماتين) عن أى كروموسومات أخرى و تكون غير نشطة وراثياً. و على ذلك فيكون لكروموسوم X في الثدييات القدرة على التحول إلى هيتروكروماتين (غير نشط) في بعض الخلايا في حين يظل في الصورة يوكروماتين (نشط) في البعض الآخر. يتم تحديد أى من كروموسومى X يصبح هيتروكروماتين غير فعال بالصدفة المحضة ، و لكن متى أصبح كروموسوم X معين غير فعال فإن جميع الخلايا الناتجة من هذه الخلية ستحافظ على نفس الكروموسوم غير النشط (جسم كروماتيني جنسى). في الفأر ، يبدو أن تثبيط كروموسوم X يحدث مبكراً أثناء التكوين. و فى أجنة الإنسان شوهدت الأجسام الكروماتينية الجنسية عند اليوم السادس عشر من الحمل.

و على ذلك فإن بعض الصفات البشرية يمكن أن تتأثر بكلا كروموسومى X في الأيام الستة عشر الأولى من عمر الجنين و بعدها يصبح كروموسوم X واحد فقط هو الفعال في خلايا الجسم. و تكون الأنثى موزايكية مع وجود أجزاء يظهر بها التعبير المقابل للأنثى الآخر. و يحدث تثبيط لنشاط كروموسوم X فقط عندما يكون هناك كروموسومين X على الأقل في الخلية.

عند وجود العديد من كروموسومات X فى نفس النواه فإنه يتم تثبيط نشاطها جميعاً فيما عدواً واحداً فقط. و على ذلك فيكون عدد الأجسام الكروماتينية الجنسية بعد فترة التثبيط أقل بواحد عن عدد كروموسومات X الموجودة فى الخلية الأصلية.

تفسر فرضية ليون نتائج وراثية معينة للجينات فى الثدييات كالاتى:

- 1- تعويض الجرعة للإناث المحتوية على كروموسومين X بحيث تنظم النشاط الإنزيمى إلى المستوى الموجود فى الذكور بكروموسوم X واحد.
- 2- التباين فى تعبير الإناث الخليطة نتيجة لتثبيط النشاط العشوائى لأحد كروموسومى X أو الكروموسوم الآخر.

الهرمونات و تعيين الجنس:

إن النظام الهرمونى الذى ينظم البيئة الداخلية أو الفسيولوجية للكائن لا يؤثر مباشرة على العملية الأساسية لتعيين الجنس إلا أنه هام فى تكوين و إظهار الصفات الجنسية الثانوية، تتكون الهرمونات الجنسية بواسطة المبايض و الخصى و الغدد الإدرينالية تحت تنظيم من هرمونات الغدة النخامية. و تنتج الغدد الإدرينالية هرمونات إستيرودية التى تتشابه كيميائياً مع هرمونات الغدد الجنسية و تؤثر أيضاً على الصفات الجنسية الثانوية. تؤدى كل من المبايض و الخصى وظيفتين فكل منهما مسئول عن إنتاج الجاميطات، (البويضات و الإسبرمات) بالإضافة إلى الهرمونات الجنسية. و تؤثر هذه الهرمونات على الصفات الجنسية الثانوية مثل الفروق الفسيولوجية (معدل الأيض ، ضغط الدم ، ضربات القلب و التنفس) ، تركيب العظام ، الصوت ، و تكوين الثدي و الشعر.

الفصل السابع

الإرتباط و تحديد الخريطة الكروموسومية Linkage and Chromosome Mapping

1- الإرتباط Linkage:

عندما يقع جينان أو أكثر على نفس الكروموسوم يقال لهما بأنهما مرتبطان. وقد يكونان مرتبطين ببعضهما على واحد من الأتوسومات أو متصلين ببعضهما على كروموسوم الجنس. و تتوزع الجينات الموجودة على كروموسومات مختلفة في جاميطات مستقلة عن بعضها البعض (قانون مندل للتوزيع الحر). إلا أن الجينات الموجودة على نفس الكروموسوم تميل للبقاء مع بعضها أثناء تكوين الجاميطات.

و على ذلك فإن نتائج التلقيح الإختباري للأفراد ثنائية الهجين ستعطي نتائج مختلفة تبعاً لما إذا كانت الجينات مرتبطة أو على كروموسومات مختلفة.

مثال 1: الجينات الموجودة على كروموسومات مختلفة تتوزع مستقلة ، معطية

نسبة التلقيح الإختباري 1 : 1 : 1 : 1

الآباء AaBb x aabb

الجاميطات AB Ab aB ab ab

الجيل الأول 1/4AaBb : 1/4Aabb:1/4 aaBb:1/4aabb

مثال 2: الجينات المرتبطة لا تتوزع مستقلة ، و لكنها تميل للبقاء مع بعضها بنفس

التوافق كما كانت موجودة في الآباء : الجينات على يسار الخط

المائل (/) موجودة على نفس الكروموسوم و تلك التي على اليمين

موجودة على الكروموسوم النظير.

الآباء AB/ab x ab/ab

الجاميطات AB ab ab

الجيل الأول 1/2AB/ab: 1/2ab/ab

و يمكن أن تؤخذ الإنحرافات الكبيرة عن نسبة 1 : 1 : 1 : 1 في نسل التلقيح

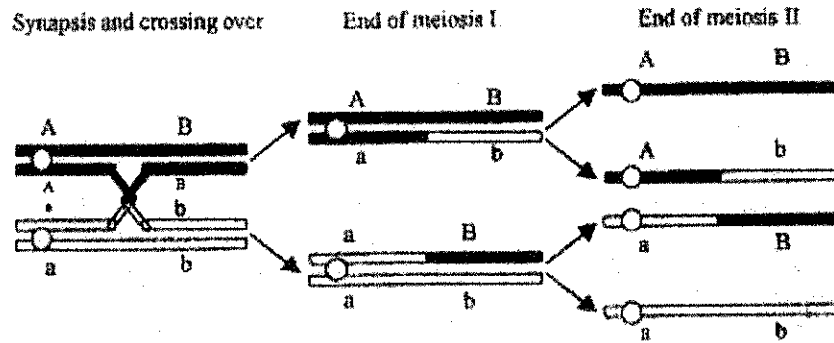
الإختباري للهجين الثنائي كدليل على وجود إرتباط ، إلا أن الجينات المرتبطة لا

تبقى معا دائما لأن الكروماتيدات المتناظرة غير الشقيقة قد تتبادل قطع بأطوال مختلفة مع بعضها البعض أثناء الدور التمهيدى للميوزي.

و من المعروف أن الكروموسومات المتناظرة تتلاصق مع بعضها البعض دون إندماج في عملية تسمى " التزاوج " Synapsis و أن نقط التبادل المسماة " كيازومات " تنتج جاميطات بإتحادات جديدة من خلال العبور الوراثي.

2- العبور الوراثي Crossing Over :

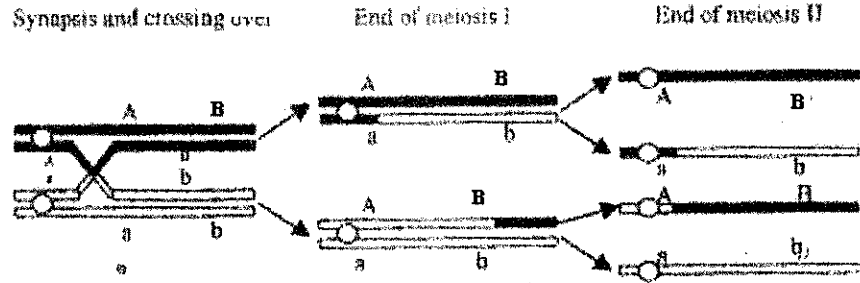
يتناسخ كل كروموسوم أثناء الإنقسام الميوزي مكونا كروماتيدتين شقيقتين متطابقتين ، و تتلاصق (تتزوج) الكروموسومات المتناظرة و يحدث العبور بين الكروماتيدات غير الشقيقة. و هذه العملية الأخيرة تشتمل على كسر وإعادة إلتحام لإثنين فقط من الخيوط الأربعة عند أى نقطة معينة على الكروموسومات. و فى الشكل أدناه نفترض حدوث عبور فى المنطقة الواقعة بين الموقعين A.B.



و تكون الجاميطات الناتجة إثنين منها عبوريتين Ab,ab و إثنين أبويتين AB,ab. لاحظ أن إثنين من نواتج الميوزي (ab. AB) تكون بها الجينات مرتبطة بنفس الطريقة مثلما كانا فى الكروموسومات الأبوية. و تأتى هذه النواتج من الكروماتيدات التي لم تكن مشتركة فى العبور و يطلق عليها لا عبورية أو طرز أبوية. و ناتجتا الميوزي الإثنان الأخریان (Ab.AB) اللتان نشأتا من العبور الوراثي قد شكلت إتحادين جديدين من العلاقات الإرتباطية الأصلية للآباء فى توافق جديدة تسمى إتحادات جديدة recombinant أو طرز عبورية crossover.

تكونت به كيازما بين الجينات موضع السؤال. إذ يمكن إكتشاف وجود إتحادات وراثية جديدة فقط عندما يحدث عبور بين المواقع الوراثية المعنية.

مثال 5 : يفشل العبور الوراثي خارج منطقة A-B في تكوين إتحاد جديد بين هذه الكشافات.



عندما تتكون كيازما بين موقعين وراثيين ، فإن نصف النواتج الميوزية فقط ستكون من النوع العبوري . و على ذلك ف تكرار الكيازما يساوى ضعف تكرار النواتج العبورية .

نسبة الكيازما % = 2 (نسبة العبور %)
أو نسبة العبور % = 1/2 (نسبة الكيازما %)

مثال 6 : إذ تكونت كيازما بين موقعي الجينين A,B في نسبة 30 % من الرباعيات لفرد بتركيب وراثي AB/ab ، فإن 15 % من الجاميطات ستكون محتوية على تراكيب وراثية جديدة (aB أو Ab) و 85 % ستكون أبوية (ab أو AB) .

مثال 7 : إفتراض أنه قد وجد أن النسل الناتج من التلقيح الإختباري Ab/aB X ab/ab

كان بنسبة 40 % Ab/ab ، 40 % aB/ab ، 10 % AB/ab ، 10 % ab/ab . نتجت التراكيب الوراثية AB/ab و ab/ab من جاميطات عبورية.

و قد تظهر أليلات الخليط المزدوج (الهجين الثنائي) لموقعين مرتبطين فى أى من موضعين بالنسبة لكل منهما. إذا كان الأليلان السائدان (أو الوحشيان) على كروموسوم و الأليلان المتنحيان (أو الطافران) على الكروموسوم الآخر (AB/ab) فيطلق على العلاقة الإرتباطية الدور التجاذبى Coupling Phase. و عندما يحتل الأليل السائد لموقع وراثي و الأليل المتنحى للأخر نفس الكروموسوم (Ab/aB) فتسمى العلاقة الدور التنافرى repulsion phase و ستكون الجاميطات الأبوية و العبورية (الإتحادات الجديدة) من طرز مختلفة ، إعتقاداً على كيفية إرتباط هذه الجينات فى الأب.

مثال 3 : أب تجاذبى : AB/ab

جاميطات : لا عبورية (أبوية) ab AB

عبورية Ab aB

مثال 4 : أب تنافرى : Ab/aB

جاميطات : لا عبورية (أبوية) Ab aB

عبورية AB ab

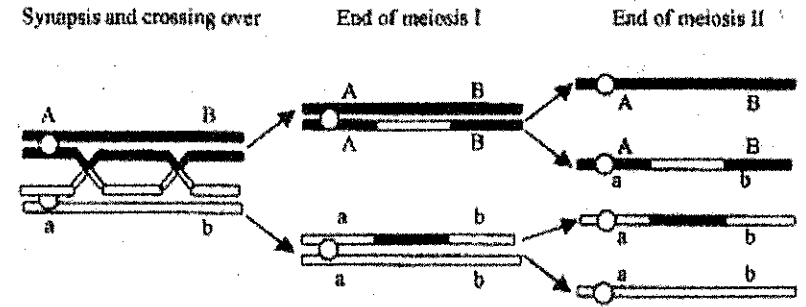
3- تكرار الكيازما Chiasma Frequency :

يتكون الزوج الكروموسومى المتلاصق (الوحدات الثنائية) من أربعة كروماتيدات تسمى رباعيات tetrad. و لابد أن يحدث لكل رباعية كيازما واحدة على الأقل فى مكان ما على طولها. و عموماً كلما إزداد طول الكروموسوم كلما زادت أعداد الكيازومات. و لكل طراز من الكروموسومات فى النوع الواحد عدد مميز (أو متوسط) من الكيازومات. و التكرار الذى تحدث به الكيازما بين أى من موقعين وراثيين يكون له درجة مميزة أو متوسطة من الإحتمال. و كلما تباعدت المسافة بين جينين على الكروموسوم كلما إزدادت فرصة حدوث كيازما بينهما. و كلما إزداد إقتراب الجينين المرتبطين ، كلما قلت فرصة حدوث كيازما بينهما. و تفيد إحتتمالات حدوث الكيازومات هذه فى التنبؤ بنسب الجاميطات الأبوية و العبورية المتوقع أن ينتجها تركيب وراثي معين. و تعتبر نسبة الجاميطات العبورية (الإتحادات الجديدة) الناتجة من تركيب وراثي معين بمثابة إنعكاس مباشر للتكرار الذى

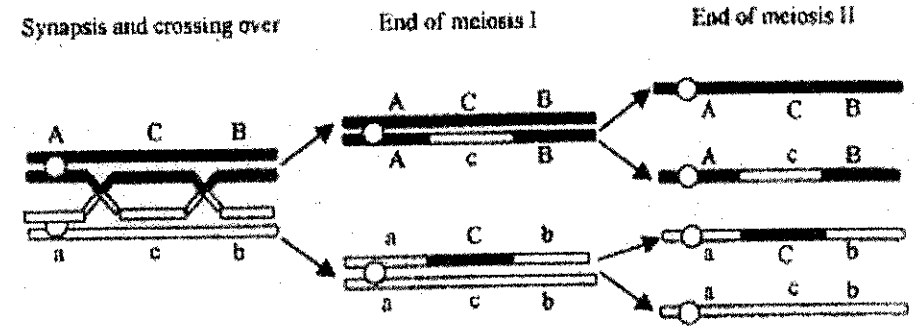
و على ذلك فإن 20 % من كل الجاميطات المتكونة بواسطة الأب الهجين الثنائي كانت عبورية الطراز . و يعنى ذلك أنه تحدث كيازما بين هذين الموقعين فى 40 % من كل الرباعيات .

4- العبور المتعدد Multiple crossover :

عندما يحدث عبور مزدوج بين خيطين و بين كشافين وراثيين ، فإن النواتج التى يمكن التعرف عليها من الطرز المظهرية للنسل ستكون من النوع الأبوى فقط .



وحتى يمكن التعرف على نواتج العبور المزدوج ، فإنه لابد من إستخدام موقع وراثى ثالث (C) بين الموقعين الطرفيين.



إذا كان هناك احتمال معين بأن عبورا سيحدث بين الموقعين A, C و أن هناك احتمال آخر مستقل لحدوث عبور آخر بين الموقعين B,C فإن احتمال حدوث عبور مزدوج عبارة عن حاصل ضرب الاحتمالين المستقلين .

مثال 8 : إذ حدث عبور وراثى بين الموقعين A,C فى 20 % من الرباعيات و عبور آخر بين الموقعين B,C فى 10 % من الرباعيات فى فرد بتركيب وراثى ACB/acb ، فإن 2 % من الجاميطات (0.1×0.2) يتوقع أن تكون من نوعى العبور المزدوج aCb,AcB .

و تعطى الأعداد الفردية للعبور بين خيطين (3, 1 ، 5 إلخ) بين موقعين وراثيين إتحادات وراثية جديدة يمكن التعرف عليها بين الكشافات الخارجية ، بينما الأعداد الزوجية للعبور بين خيطين (2 ، 4 ، 6 ، إلخ) لا تعطى ذلك .

5- حدود الإتحادات الوراثية الجديدة:

Limits of Recombination

إذا كان موقعان وراثيان متباعدين عن بعضهما على الكروموسوم إلى درجة أن احتمال حدوث الكيازما بينهما هو 100 % ، فإن 50 % من الجاميطات ستكون أبوية (لاعبورية) و 50 % منها بإتحادات جديد (عبورية). و عند إجراء التلقيح الإختبارى لهذه الأفراد ثنائية الهجين ، فإنه من المتوقع أن تنتج نسلا بنسبة 1:1:1:1 كما هو المتوقع للجينات الموجودة على كروموسومات مختلفة. ولا يمكن أن تزيد نسبة الإتحادات الجديدة بين جينين مرتبطتين عن 50 % حتى لوحدث عبور وراثى متعدد بينهما .

رسم الخرائط الوراثية Genetic Mapping:

1- مسافة الخريطة Map Distance :

إن المواقع التى تحتلها الجينات على الكروموسوم (المواقع الوراثية) تكون منتظمة فى تتابع طولى تشبه حبات الخرز على خيط.

و توجد سمتان رئيسيتان لرسم الخرائط الوراثية:

(i) تحديد التتابع الخطى الذى تترتب به الوحدات الوراثية بالنسبة لبعضها البعض (تتابع الجينات) و (ii) و تحديد المسافات النسبية بين الوحدات الوراثية (المسافة الوراثية).

و أكثر وحدات المسافة إستعمالا فى التنبؤ بنتائج أنواع معينة من التزاوج مبنية على احتمالات حدوث عبور بين الجينين المعنيين. و تكون وحدة المسافة الوراثية (سنتيمورجان Centimorgan) مكافئة ل 1 % عبور.

مثال 9 : إذا أنتج التركيب الوراثى Ab/aB 8 % من كل من الجاميطات العبورية ab,AB فإن المسافة بين A,B تقدر ب 16 وحدة خريطة .

مثال 10 : إذ كانت المسافة الوراثية بين الموقعين B,C هى 12 وحدة ، فإن 12 % من الجاميطات من التركيب الوراثى BC/bc لابد أن تكون عبورية ، 6 % Bc و 6 % bc .

و تعطى كل كيازما 50 % نواتج عبورية . و تساوى خمسين فى المائة عبور وراثى 50 وحدة مسافة ، و إذا عرف متوسط عدد الكيازما لزوج من الكروموسومات فإنه يمكن التنبؤ بالطول الكلى للخريطة بالنسبة لتلك المجموعة الإرتباطية:
الطول الكلى = متوسط عدد الكيازما $\times 0.50$

2- التلقيح الإختبارى بنقطتين Two Point Test Cross:

إن أسهل الطرق للتعرف على الجاميطات العبورية فى هجين ثنائى هى عن طريق نسل التلقيح الإختبارى . لنفترض أننا أجرينا التلقيح الإختبارى للأفراد الثنائية الهجين فى دور تجاذبى (AC/ac) و وجدنا فى الطرز المظهرية للنسل 37 % سائدة لكلا الموقعين ، 37 % متتحة لكلا الموقعين، 13 % سائدة فى الموقع الأول و متتحة فى الثانى ، 13 % سائدة فى الموقع الثانى و متتحة فى الأول . من الواضح أن المجموعتين الأخرتين (بتراكيب وراثية (aC/ac .Ac/ac) نتجت من جاميطات عبورية من الأب الهجين الثنائى. و على ذلك فإن 26 % من كل الجاميطات (13+13) كانت من النوع العبورى و أن المسافة بين الموقعين A,C تقدر بـ 26 وحدة مسافة .

3- التلقيح الإختبارى بثلاث نقاط Three-Point Test Cross:

عادة لا يحدث عبور مزدوج بين جينات تقل المسافة بينها عن 5 وحدات خريطة. و بالنسبة للجينات الأكثر بعدا فإنه ينصح بإستعمال كشف ثالث بين

الإثنين الآخرين حتى يمكن التعرف على العبور المزدوج. لنفترض أننا لقحنا إختباريا أفراد ثلاثية الهجين بتركيب وراثى ABC/abc ووجدنا مايلى فى النسل:

36% ABC/abc	9% Abc/abc	4% ABc/abc	1% AbC/abc
36% abc/abc	9% aBC/abc	4% abC/abc	1% aBc/abc
2% مزدوجة عبورية	8% عبورية فردية بين B و A (المنطقة I)	8% عبورية فردية بين C و B (المنطقة II)	72% أبوية

و لإيجاد المسافة A-B لابد أن نحسب جميع الفئات العبورية (سواء الفردية أو المزدوجة) التى حدثت فى المنطقة I = 18 % + 2 % = 20 % أو 20 وحدة خريطة بين الموقعين A,B. و لإيجاد المسافة B-C فلا بد أن نحسب مرة أخرى كل الفئات العبورية (سواء الفردية أو المزدوجة) التى حدثت فى المنطقة II = 8 % + 2 % = 10 % أو 10 وحدات خريطة بين الموقعين B-C. و على ذلك فتكون المسافة A-C = 30 وحدة خريطة. و ذلك عندما يتم التعرف على الفئات المزدوجة العبور فى تجربة إرتباط بثلاث نقاط ، بينما تكون 26 وحدة مسافة وراثية فقط عندما لا يمكن التعرف على الفئات المزدوجة العبور فى تجربة الإرتباط ذات النقطتين السابقة.

بدون الكشف الوسطى (B) ستظهر الفئات المزدوجة العبور كطرز أبوية وبالتالي يكون تقديرنا أقل من الحقيقى بالنسبة للمسافة الوراثية الحقيقية (النسبة المئوية للعبور) و فى هذه الحالة ستظهر نسبة العبور المزدوج 2 % مع الـ 72 % للطرز الأبوية بحيث تعطى مجموع قدره 74 % طرز أبوية و 26 % إتحادات وراثية جديدة ، و على ذلك فإنه بالنسبة لأى ثلاثة جينات مرتبطة المسافة بينها معروفة فإن مقدار الفئات العبورية التى يمكن التعرف عليها (الإتحادات الجديدة) بين الكشافين الخارجين A,C و عندما يكون الكشاف الوسطى غائبا ، تكون : (نسبة العبور بين A-B) زائد (نسبة العبور بين B-C) ناقص (2% نسبة العبور المزدوج) و تصلح هذه الطريقة فقط إذا حدث عبور فى المنطقة A-B مستقلا عن ذلك الذى يحدث فى المنطقة B-C.

مثال 11 : إذا أعطيت المسافات $A-B = 20$ ، $B-C = 10$ ، $A-C = 30$ وحدة خريطة ، فإن النسبة المئوية للفئات العبورية التي يمكن التعرف عليها من التلقيح الإختباري للهجين الثنائي

$$2 - 0.30 = (0.10) (0.20)2 - 0.10 + 0.20 = ac/ac \times AC/ac$$

$$0.26 = 0.04 - 0.30 = (0.2) \% 26 \text{ أو } 13 \% \text{ Ac/ac} \text{ و } 13 \% \text{ ac/ac} .$$

تحديد ترتيب الجينات على المجموعة الإرتباطية Gene order

من المعروف أن الفئات اللاعبورية تكون بأعلى تكرار في حين تكون فئات العبور المزدوج الأقل تكرار و على ذلك فكيف نحدد الجين الذي يحتل الموقع الوسطى ، يتم ذلك بمقارنة الفئات اللاعبورية (الأبوية) بفئات العبور المزدوج و يكون الجين الوسطى هو الذى حرك موضعه بين هاتين الفئتين Switched in Position . فإذا أخذنا المثال العددي السابق فإنه يمكننا تحديد الموقع الوسطى كالآتى:

عند مقارنة أليلات الجينات الثلاثة بين الفئات اللاعبورية بما يقابلها من فئات العبور المزدوج نجد الآتى :

الفئة اللاعبورية : Aa bb cc

فئة العبور المزدوج aa bb cc

و كذلك :

الفئة اللاعبورية aa BbCc

فئة العبور المزدوج Aa BbCc

و فى هذه الحالات نجد أن ترتيب الأليلات ظل متماثلا بين الفئتين فى جميع المواقع فيما عدا الموقع A الذى تحرك فى موقعه بين الفئتين . و بذلك يكون الجين A هو المحتل للموقع الوسطى .

5- المقارنة بين نسبة الإتحادات الجديدة و مسافة الخريطة

Recombination Percentage vs. Map Distance

فى تجربة الإرتباط بنقطتين ، كلما زادت المسافة غير المعلمة (أى بدون مواقع إنعزالية) بين جينين كلما زادت فرصة حدوث عبور مزدوج (و غيره من العبور بأعداد ثنائية) بدون إمكان الإستدلال عليه. و على ذلك فإن أفضل التقديرات التى يمكن الإعتماد عليها لتقدير العبور الوراثى يمكن الحصول عليها من الجينات المرتبطة القريبة من بعضها . و فى العادة ، لا يحدث العبور

المزدوج على مدى مسافة 10 إلى 12 وحدة خريطة فى الدروسوفيليا. و تختلف أقل مسافة عبور مزدوج بين الأنواع المختلفة. و فى حدود هذا الحد الأدنى للمسافة ، تكون نسبة الإتحادات الجديدة مكافئة لمسافة الخريطة ، و خارج حدود هذه المسافة الصغرى فإن العلاقة بين نسبة الإتحادات الجديدة و مسافة الخريطة تكون غير خطية. و ستكون المسافة الوراثية الحقيقية أقل من قيمتها الحقيقية عند تقديرها بواسطة الإتحادات الجديدة ، و فى المسافات الكبيرة ستكون الإثنان فى الواقع مستقلتين عن بعضهما البعض .

6- العلاقة بين الخرائط الوراثية و الخرائط المادية:

Genetic vs. Physical Maps

يختلف تكرار العبور عادة فى القطع المختلفة للكروموسوم إلا أن درجة توقع حدوثه بين أى موقعين وراثيين تكون مرتفعة ، و على ذلك فإن المسافات المادية الفعلية بين الجينات المرتبطة ليس لها علاقة مباشرة بالمسافات الوراثية المحسوبة على أساس نسب العبور الوراثى . إلا أن الترتيب الخطى يكون متطابق فى كلا الحالتين.

7- تجميع أجزاء الخريطة الكروموسومية:

Combining Map Segments

يمكن تجميع أجزاء الخريطة المحسوبة من تجارب الإرتباط بثلاث نقاط بشرط إشتراك جينين من الثلاثة فى كل مرة .

مثال 15 : إعتبر ثلاثة أجزاء من الخريطة

$$(1) \underline{a \quad \quad \quad 8 \quad \quad \quad b \quad \quad \quad 10 \quad \quad \quad c}$$

$$(2) \underline{c \quad \quad \quad 10 \quad \quad \quad b \quad \quad \quad 22 \quad \quad \quad d}$$

$$(3) \underline{c \quad \quad \quad 30 \quad \quad \quad e \quad \quad \quad 2 \quad \quad \quad d}$$

ضع كل من هذه الأجزاء بحيث تتوازي الجينات المشتركة

8- التداخل و التوافق Interference and Coincidence:

في معظم الكائنات الراقية يؤدي تكوين كيازما إلى تقليل احتمال حدوث كيازما أخرى في منطقة مجاورة مباشرة على الكروموسوم . و هذا النقص في تكوين الكيازما يمكن أن يكون راجعا لعدم قدرة الكروماتيدات ماديا على الإنحناء مرة أخرى على نفسها على مدى حد أدنى معين من المسافات. والمحصلة النهائية لهذا التداخل هي الحصول على عدد أقل من فئات العبور المزدوج عما هو متوقع طبقا لمسافات الخريطة . و تختلف قوة التداخل في الأجزاء المختلفة من الكروموسوم و يتم التعبير عنها عادة بمصطلح معامل التوافق Coefficient of coincidence أو النسبة بين فئات العبور المزدوج الفعلية و المتوقعة .

$$\text{معامل التوافق} = \frac{\text{العبور المزدوج الفعلي}}{\text{العبور المزدوج المتوقع}} \%$$

و يعتبر التوافق مكتملا للتداخل

$$\text{التوافق} + \text{التداخل} = 1.0$$

عندما يكون التداخل تاما (1.0) ، فإنه لن تشاهد فئات عبور مزدوج بالتالي سيصبح التوافق صفرا . و عندما تشاهد كل فئات العبور المزدوج المتوقعة ، يكون التوافق مساويا واحدا صحيحا و يصبح التداخل صفرا . و عندما يكون التداخل 30 % يصبح التوافق الفعال 70 % إلخ.

مثال 17: إذ أعطيت مسافات الخريطة $A-B = 10$ و $B-C = 20$ فإن $0.1 \times$

$0.02 = 0.2$ أو 2% احتمال عبور مزدوج لو أنه لا يوجد تداخل . لنفترض أننا حصلنا بالفعل على 6.1% عبور مزدوج في تجربة ثلاثة نقاط. التوافق $0.8 = 2 \div 6.1$

و يعنى هذا ببساطة أننا حصلنا على 80% فقط من فئات العبور المزدوج التي كانت متوقعة على أساس ضم الاحتمالات المستقلة (مسافات الخريطة).

$$\text{التداخل} = 1.0 - 0.8 = 0.2$$

و على ذلك فإن 20% من العبور المزدوج لم تتكون نتيجة للتداخل و يمكن التنبؤ بالنسبة المئوية لفئات العبور المزدوج المحتمل مشاهدتها و ذلك بضرب العبور المزدوج المتوقع في معامل التوافق .

$$(1) \frac{a^8 b^{10} c}{d^{22}}$$

$$(2) \frac{d^{22} b^{10} c}{d^2 e^{30}}$$

$$(3) \frac{d^2 e^{30} c}{a^8 b^{10}}$$

ثم جمع الأجزاء الثلاثة في خريطة واحدة :

$$14 = 8 - 22 = (a \text{ إلى } b) - (d \text{ إلى } b) = d \text{ إلى } a$$

$$12 = 2 - 14 = (c \text{ إلى } d) - (d \text{ إلى } a) = C \text{ إلى } a$$

$$\frac{d^2 e^{12} a^8 b^{10} c}{d^2 e^{12} a^8 b^{10} c}$$

وبإضافة أجزاء أخرى من الخريطة بهذه الطريقة يمكن أن تؤدي إلى الحصول على خريطة كاملة للإرتباط بحيث تصل في الطول إلى 100 وحدة خريطة . إلا أنه كما سبق الشرح معروف أن الحد الأقصى للإتحادات الجديدة بين أى جينين مرتبطين هو 50% بمعنى أن الجينات البعيدة جداً عن بعضها على نفس الكروموسوم يمكن أن تسلك كما لو كانت على كروموسومات مختلفة (توزيعا مستقلا).

و عندما تتساوى جميع العوامل الخرى فإنه كلما زاد عدد الأفراد في تجربة ما كلما زادت دقة تقديرات الإرتباط. و على ذلك فغنه عند أخذ متوسط المسافات المتحصل عليها من تجربتين مكررتين أو أكثر ، يمكن وزن تقديرات الإرتباط طبقا لحجم العينة لكل تجربة و ذلك بضرب حجم العينة في تقدير الإرتباط ثم يجمع النواتج و يقسم على العدد الكلى للأفراد من جميع التجارب.

مثال 16: إفترض أن $n =$ عدد الأفراد ، $d =$ مسافة الخريطة

Experiment	N	d	Nd
1	239	12.5	2940
2	652	11.1	7237
3	966	12.9	12461
	1857		22638

$$12.2 = 1857 \div 22638 \text{ وحدة خريطة (متوسط موزون)}$$

الفصل الثامن

الاحصاء البيولوجي

يعتبر الاحصاء من أهم الأدوات التي يحتاجها المشتغلون بعلم الوراثة، إذ أنها تمكن الباحث من التأكد من قيمة البيانات التي يجمعها و مدى تطابقها مع القوانين الوراثة بل انه لولا إستعانة علماء الوراثة الأوائل بالاحصاء في تحليل البيانات الخاصة بالصفات الوراثة في تجاربهم فربما لم يكن من الممكن ان يتوصلوا الى ما توصلوا إليه من نتائج ساعدت على إرساء قواعد علم الوراثة ، و لقد كان ذلك واضحا في تجارب مندل ، إذ كان من بعد النظر بحيث أدرك الخطأ الذي وقع فيه من سبقوه ممن تصدوا للظواهر الوراثة بدون الاستعانة بأبسط القواعد الاحصائية مما أنتهى بهم الى العجز عن تفسير تلك الظواهر على أسس علمية صحيحة.

إذ أن ما صادف مندل من نجاح لم يكن ليتحقق لولا إتماده على الطرق الاحصائية المتوفرة لديه في ذلك الوقت ، و يمكن تعريف مادة الاحصاء في المعنى العام بأنها عبارة عن تجميع البيانات و ترتيبها و الوصول الى خلاصة محددة.

على أنه يمكن النظر الى الاحصاء على أنها عبارة عن إستعمال الطرق الرياضية في تحليل نتائج التجارب بغرض الوصول الى هدفين:

1. إختزال البيانات الكثيرة الى عدد بسيط جدا من الثوابت التي تعطى حكم أسرع و أكثر تحديدا عما لو نظرنا الى البيانات كلها.
2. إختبار قيمة أو أهمية هذه الثوابت فيما يعرف بإختبارات المعنوية Tests of Significance و معرفة مدى الثقة في هذه الثوابت.

و إذا ما حاولنا أن نعرف علم الاحصاء الوراثة فإنه واضح من الاسم أنه عبارة عن تطبيق الطرق الاحصائية على البيانات الوراثة حتى لا يكون حكما على هذه البيانات عفويا بل مبنى على أسس رياضية سليمة و هذا طبيعي خصوصا إذا علمنا أن الوراثة قامت على أساس قانون الاحتمالات و هذا بدوره هو واحد من الأعمدة الأساسية في علم الاحصاء.

نظرية الاحتمالات:

و ربما يكون من المفيد أن نبدأ بإلقاء نظرة سريعة على نظرية الاحتمالات

مثال 18: إذا أعطيت قطعة من خريطة a 10 b 20 c بتداخل قدره 40 % فإننا نتوقع $0.2 \times 0.1 = 0.02$ أو 2 % عبور مزدوج على أساس ضم الإحتمالات المستقلة إلا أننا سنشاهد 60 % فقط من تلك المتوقعة بسبب التداخل.
و على ذلك فإننا سنشاهد $0.6 \times 0.02 = 0.012$ أو 1.2 % فئات عبور مزدوج .

و أبسط تعريف للاحتمالات Probability هو أنها نسبة عدد مرات وقوع الحدث المرغوب (نجاح) الى العدد الكلى للمحاولات بمعنى أنه إذا حاولنا الوصول الى حدث ما و ليكن A في عدد N من المحاولات و حصلنا فعلا على الحدث المنتظر في عدد n من المرات فإنه يقال أن احتمال الحصول على الحدث A عبارة عن:

$$P = \frac{\text{عدد مرات النجاح}}{\text{العدد الكلى للمحاولات}} = \frac{n}{N}$$

(نجاح + فشل)

فمثلا في حشرة الدروسوفيلا التركيب e/e يعطى اللون الأبنوسى للجسم بينما E/E, E/e يعطى اللون الوحشى (الرمادى).

$$E/e \times e/e$$

فى التلقيح ينتج أربعة جاميطات E, e, e, e

و على ذلك فإحتمال أن الأب E/e سوف يعطى جاميطات e عبارة عن 1/2 بينما أن احتمال الأب e/e سوف يعطى جاميطات e عبارة عن واحد صحيح ، وعلى ذلك فإحتمال الحصول على حشرة أبنوسية من مثل هذا التلقيح هو النصف. و فى حالة وجود احتمالات لأكثر من حدث (إحتمالات مركبة) فيجدربنا ملاحظة الآتى:

1. أن فرص أو احتمال وقوع حدثين مستقلين معا و فى نفس الوقت عبارة عن حاصل ضرب احتمال كل منهما على حدة ، مثال ذلك نفرض أنه فى مجتمع ما نصف عدد الأفراد من الذكور و أن 10/1 من هذا المجتمع فصيلة دمه من نوع B و على ذلك فإذا أردنا أن نعبر من احتمال إختيار فرد ذكر و فصيلة دمه فى نفس الوقت من نوع B فيكون ذلك:

$$P_1 = \frac{1}{2} \quad \text{و} \quad P_2 = \frac{1}{10}$$

$$P(1,2) = P_1 \times P_2 = \frac{1}{2} \times \frac{1}{10} = \frac{1}{20}$$

(و معنى حدثين مستقلين هو أن حدوث أحدهما لا يمنع حدوث الآخر).

2. احتمال وقوع واحد من حدثين مستقلين بحيث أن وقوع أحدهما يمنع وقوع الآخر فإن احتمال الحصول على أى منهما عبارة عن مجموع احتمالات وقوع كل منها منفردا.

فمثلا: فى زهر الطاولة للزهر الواحد ستة وجوه:

ثلاثة منها أعداد زوجية 2 ، 4 ، 6 و الثلاثة الأخرى فردية 1 ، 3 ، 5 و نعرف أن احتمال الحصول على أى من الوجوه الستة = 1/6

6

و لكن لو أردنا أن نعرف احتمال الحصول على أى عدد زوجى من الزهر فيكون ذلك بتجميع احتمالات كل من الوجوه الثلاثة ذات الأعداد الزوجية أى:

$$P = 1/6 + 1/6 + 1/6 = 3/6 = 1/2$$

مثال آخر: فى توريث صفتين مستقلتين و لتكن A, B فنجد أن نواتج الجيل الانعزالى (F₂) تكون عادة كالاتى:

A - B -	A - bb	aa B-	aa bb
9 / 16	3/16	3/16	1/16

فيمكن القول بأن احتمال الحصول على فرد متتحى لأى من العاملين دون الآخر يساوى P = 3/16 + 3/16 = 6/16 = 3/8

$$P = \frac{3}{16} + \frac{3}{16} = \frac{6}{16} = \frac{3}{8}$$

مسألة: فى عائلة من خمسة حشرات دروسفلا ناتجة من التلقيح E/e x e/e ما هو احتمال أن تكون كل الحشرات الخمسة أبنوسية اللون؟

الحل: نعرف أن الجاميطات الناتجة من الفرد الخليط E/e يكون احتمال الحصول على كل منها 1/2 أى P (E) = 1/2 q (e) = 1/2 بينما الفرد المتتحى e/e لا يعطى إلا نوع واحد من الجاميطات و هى e أى P (e) = 1 و على ذلك فإحتمال الحصول على حشرة أبنوسية = 1/2 × 1 = 1/2 (حشرة واحدة)

و لكن كيف يكون الحال فى احتمال الحصول على كل الحشرات الخمسة من النوع الأبنوسى

$$P = 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

و نفس الحال فيما لو حسبنا احتمال أن تكون الخمسة حشرات كلها من النوع الوحشى P = (1/2)⁵ = 1/32

و لو أمعنا النظر في هاتين النتيجةين لوجدنا أنهما يمثلان الحدين النهائيين (الأول و الأخير) لمفكوك ذات الحدين أى: $(1 + 1)^5$

$$2 \quad 2$$

و عليه فإذا أردنا أن نحسب الاحتمالات المختلفة للحصول على بعض الحشرات من النوع الأبوسى و البعض الآخر من النوع الوحشى فيكون ذلك بحساب القيم الوسطية لمفكوك ذات الحدين.

$$P + q)^n = \frac{n!}{r!(n-r)!} P^r q^{n-r}$$

حيث P احتمال وقوع فئة معينة ، q احتمال وقوع الفئة الأخرى ، n عدد الأفراد فى العائلة الناتجة ، r عدد الأفراد فى الفئة المرغوبة.

فمثلا فى خمسة حشرات ناتجة من التلقيح E/e X E/e ما هو احتمال الحصول على 4 حشرات (من الخمسة) من النوع الأبوسى.

نعرف أن احتمال الحصول على $\frac{3}{4} = E/e$ ، $\frac{1}{4} = e/e$ فى مثل هذا التلقيح و على ذلك فالاحتمال $P = \frac{3}{4}$ ، $q = \frac{1}{4}$

$$\frac{5!}{4!(5-r)!} (1/4)^4 (3/4)^1$$

$$= \frac{5!}{4! \times 1!} = \frac{5 \times 4!}{4! \times 1!} = \frac{5 \times 3}{1} = \frac{15}{1} = 0.0146$$

تعريف بعض المصطلحات الاحصائية:

1. الملاحظة أو المشاهدة Observation عبارة عن قيمة مأخوذة لصفة من الصفات كطول النبات أو وزن البذرة ... الخ.
2. المجتمع Population: عبارة مجموعة من الأفراد أو الملاحظات تتميز بصفات وخواص معينة مثال ذلك بيانات أطوال كل طلبة الكلية يكون مجتمع ، و قد يكون المجتمع محدود Finite أو غير محدود Infinite و معظم التجارب البيولوجية تتعلق بالمجتمع غير المحدود.
3. العينة Sample: عبارة عن مجموعة من الملاحظات أو الأفراد مأخوذة من مجتمع معين ، فمثلا إذا كانت أطوال طلبة الكلية بأجمعها يكون مجتمع فإن أطوال جزء من طلبة الكلية يكون عينة ، والعينة العشوائية Random Sample عبارة عن عينة مأخوذة من

المجتمع بطريقة تحقق أن يكون لكل فرد فى هذا المجتمع فرصة متساوية و مستقلة لكى يظهر فى هذه العينة.

4. عملية الاستنتاج الاحصائى Statistical Inferences تتم عندما نحكم

على المجتمع من خلال عينة ممثلة له و مأخوذة منه بطريقة عشوائية أى أننا نحكم من الجزء على الكل أو من الخاص الى العام.

و هذه هى أهم و أعظم وظيفة للاحصاء إذ أنه كثيرا ما يتعذر دراسة المجتمع بأكمله لأسباب عديدة فيكتفى بأخذ البيانات على عينة ممثلة لهذا المجتمع مأخوذة بطريقة عشوائية ، و غالبا ما يكون الحكم على المجتمع من واقع بيانات مثل هذه العينة هو أقرب ما يكون الى الحقيقة مع توفير الجهد و الوقت.

بعض الرموز الشائعة الاستعمال فى الاحصاء:

الحرف اليونانى Σ يعنى مجموع . و القيم يرمز لها عادة بـ Y_1, Y_2, Y_3, \dots أى Y_n و الى جانب ذلك يوجد رمزين شائعين و هما ΣY^2 و $(\Sigma Y)^2$ و الأول ΣY^2 عبارة عن مجموع مربعات القيم Y_1, Y_2, Y_3, \dots (أى كل قيمة تربع بمفردها أولا ثم تجمع المربعات) بينما $(\Sigma Y)^2$ عبارة عن مربع مجموع القيم (أى تجمع القيم أولا ثم يربع المجموع).

مثال القيم: 1, 2, 3, 1

$$\Sigma Y^2 = 1 + 9 + 4 + 1 = 15$$

$$\text{بينما مربع مجموع القيم } (\Sigma Y)^2 = (1+3+2+1)^2 = (7)^2 = 49$$

قياس القيمة المركزية للمجتمع:

المتوسط الحسابى : Arithmetic Mean و يرمز له بالرمز μ

المتوسط الحسابى للمجتمع عبارة عن مجموع القيم (ΣY) مقسوما على عدد هذه القيم (N) أى

$$M = \frac{\Sigma Y_i}{N} = \frac{Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n}{N}$$

المتوسط الهندسى: Geometric Mean

و يستعمل فى حساب المعدلات و القيم النسبية و هو عبارة عن

$$G = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times \dots \times x_n}$$

الوسيط: Median

عبارة عن القيمة التي تتوسط جميع القيم فيما لو رتبت القيم تنازليا أو تصاعديا و لو كان العدد زوجيا يؤخذ متوسط القيمتين الوسطيتين.

مثال: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 1, 2, 3, 4, 5, 6
3.5

المنوال: Mode

و هو عبارة عن القيمة التي تحتوى على أكبر تكرار.

مثال: 1 2 3 2 5 2 4

قيمة المنوال = 2 نظرا لأنها تكررت ثلاث مرات و هو أعلى تكرار في

هذا المثال.

على أن أهم هذه المقاييس و أكثرها إستعمالا هو المتوسط الحسابي.

قياس التشتت في المجتمع:

التباين Variance

التباين في المجتمع عبارة عن مقياس لدرجة التشتت أو الاختلاف بين الأفراد الموجودة في هذا المجتمع حول القيمة المركزية (المتوسط الحسابي) و لتوضيح ذلك لنفرض أن عندنا أربع مجتمعات تحتوى كل منها على 3 أفراد كالاتى:

المجتمع	المتوسط
أ	4
ب	4
ج	4
د	4

فبينما نجد أن المتوسط الحسابي لكل من هذه المجتمعات واحد و هو 4 و لكن درجة الاختلاف مختلفة في كل من هذه المجتمعات ، فمثلا لا يوجد إختلاف بالمرة بين أفراد المجتمع الأول أ ، بينما في المجتمع ب يوجد تشتت أو إختلاف و يزداد ذلك في ج و أكثر ما يكون التشتت أو الاختلاف يظهر في المجتمع د. لذلك و إن كان حساب المتوسط الحسابي يعطى فكرة عن قيمة وسطية أو مركزية للمجتمع إلا أنه لى تكون فكرة كاملة عن المجتمع لابد أن نعرف مقدار الاختلافات بين أفراد المجتمع.

و ربما يكون أسرع طريقة لمعرفة الاختلافات يكون عن طريق حساب المدى ، و المدى عبارة عن الفرق بين أعلى قيمة و أقل قيمة في المجتمع.

ف نجد أن المدى في كل من أ = صفر ، ب = 5 ، ج = 8 ، د = 11

و لكن قياس المدى لا يعطى فكرة كاملة عن التشتت في المجتمع إذ انه يهتم فقط

بالحد الأدنى و الأقصى للقيم بينما لا يأخذ في الاعتبار ما بينهما من قيم. فمثلا:

المجتمع

12	9	8	7	7	5	1	I
12	7	5	4	3	2	1	II

كلاهما له مدى واحد و هو $12 - 1 = 11$ و لكن الاختلافات داخل كل منهما لا يمكن أن يكون واحدا.

و عموما فإن أهم مقياس للتشتت في المجتمع هو التباين Variance.

و التباين يرمز له بالرمز σ^2 في المجتمع و يحسب عن طريق حساب فرق كل

قيمة عن المتوسط الحسابي M ثم تربع كل هذه الفروق و تجمع هذه المربعات

و تقسم على عدد القيم (حجم المجتمع N)

فيكون الانحراف القياسي في المجتمع

أ = صفر و في ب = $\sqrt{4.66} = 2.15$ و في ج = $\sqrt{12.66} = 3.46$ و في د

= $\sqrt{24.66} = 4.96$

التوزيع المعتدل Normal Distribution

و هو أهم التوزيعات الاحصائية و أكثرها شيوعا ، و يمتاز بأنه توزيع متصل

على شكل ناقوس و يقع المتوسط الحسابي في النصف تماما بحيث أنه يقسم

المنحنى الى نصفين متماثلين متطابقين و تتحدد خواص منحنى التوزيع المعتدل

بالمتوسط الحسابي و الانحراف القياسي للمجتمع.

الثابت عبارة عن قيمة معينة من المجتمع ككل و تعبر عن خاصية من خواص هذا المجتمع ، مثال ذلك المتوسط الحسابي للمجتمع μ و التباين σ^2 يقال لها ثوابت حيث أنها صفة مميزة و غير متغيرة من صفات المجتمع. بينما التقديرات Statistics عبارة قيمة محسوبة من عينة مأخوذة من المجتمع كالمتوسط الحسابي للعينة \bar{Y} و هي قيمة متغيرة من عينة الى أخرى.

حساب بعض التقديرات من العينات:

المتوسط الحسابي للعينة Sample Mean (Y): و هو عبارة عن مجموع قيم أفراد العينة y مقسوما على حجم العينة n (عدد الأفراد في العينة)

$$\bar{Y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{y_1 + y_2 + \dots + y_n}{n}$$

الانحراف القياسي للعينة Standard Deviation (S)

عبارة عن الجذر التربيعي لمجموع مربع الانحراف عن المتوسط الحسابي للعينة مقسوما على عدد أفراد العينة (حجم العينة) ناقص واحد. و يقال $n-1$ عدد درجات الحرية degrees of freedom و عادة ما ترتبط بعدد الثوابت التي قدرت في العينة ففي حالة تقدير التباين تفقد درجة حرية نتيجة لتقدير المتوسط الحسابي الذي دخل بدوره في تقدير التباين و هكذا تفقد درجة الحرية كلما قمنا بتقدير ثابت ما ، و في حالة وجود ماكينة حاسبة فهناك طريقة أس لحساب الانحراف القياسي للعينة كالآتي :-

$$S = \sqrt{\frac{\sum X^2_i - \frac{(\sum Y)^2}{n}}{n-1}}$$

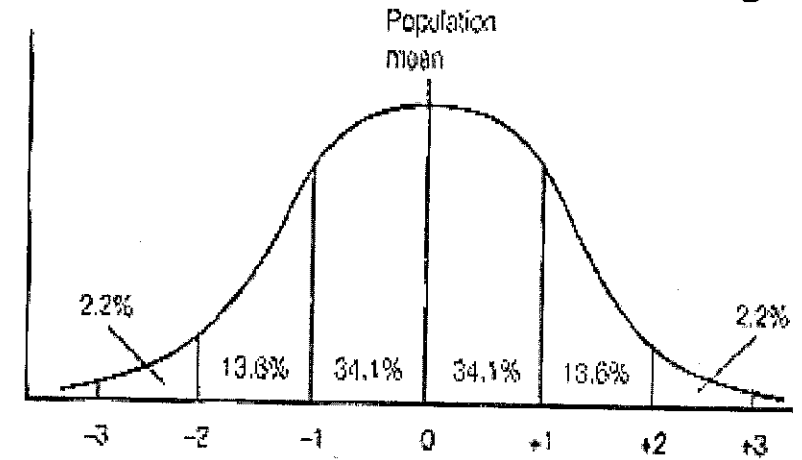
Standard Error (Sy) الخطأ القياسي (لمتوسط العينات)

و هو مقياس لدرجة تشتت متوسطات العينات حول المتوسط الحقيقي للمجتمع و يقدر على النحو التالي :

$$S_{\bar{y}} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

أى عبارة عن الانحراف القياسي للعينة s مقسوما على الجذر التربيعي لحجم العينة .

على أن أهم ما يميز هذا المنحنى هو العلاقة بين التوزيع النسبي للأفراد تحت المنحنى و بين المتوسط الحسابي و الانحراف القياسي للمجتمع كما في الشكل التالي:



منحنى التوزيع المعتدل

50% من القيم أعلى من المتوسط الحسابي μ بينما 50% منها أقل منه ، 34% من الأفراد تقع قيمتها في المدى بين μ ، $\mu + \sigma$ و بالتالي 16% من الأفراد تزيد عن $\mu + \sigma$ ، 84% من الأفراد تقل عن $\mu + \sigma$ و بالمثل 34% من الأفراد تقع أعلى من المتوسط الحسابي M بينما 50% منها أقل منه ، 34% من الأفراد تقع قيمتها في المدى بين μ ، $\mu + \sigma$ و بالتالي 16% من الأفراد تزيد عن $\mu + \sigma$ ، 84% من الأفراد تقل عن $\mu + \sigma$ و بالمثل 34% من الأفراد تنحصر بين المتوسط الحسابي ، $\mu - \sigma$

و يمكننا القول بأن 68% من الأفراد تقع في الفترة بين $\mu + \sigma$ ، $\mu - \sigma$ و بالمثل 95% من الأفراد تقع بين $\mu + 2\sigma$ ، $\mu - 2\sigma$ و 99% من الفراد تقع بين $\mu + 3\sigma$ ، $\mu - 3\sigma$

و ربما يكون من المفيد إيضاح العلاقة بين التكرار النسبي Relative Frequency و قانون الاحتمالات probability ، فبينما نقول أنه في التوزيع المعتدل يوجد 34% من الأفراد في الفترة بين المتوسط μ ، $\mu + \sigma$ فإنه في حالة الاحتمال نقول أن احتمال وقوع فرد في الفترة من μ الى $\mu + \sigma$ هي 0.34.

الثوابت و التقديرات (المتغيرات) Parameter and Statistic

واضح أن مقدار الخطأ القياسى يمكن أن يقل إما بزيادة حجم العينة n أو بتقليل الاختلافات داخل العينة (s) أو كلاهما .

معامل الاختلافات : (C.V.) coefficient of Variability

و هو النسبة بين الانحراف القياسى إلى المتوسط الحسابى للعينة

$$C.V. = \frac{s}{\bar{y}} \times 100$$

و يستعمل للمقارنة بين عينات مختلفة فى وحدات القياس.

إختبار "t" Student's t distribution

و قد سمي عقب W.S Gosset الذى كان يكتب فى الاحصاء تحت اسم مستعار Student و قد أدخل عليه تعديلات فيما بعد بواسطة R. A Fisher و على العكس من إختبار U الذى يعتمد فى حسابه على ثوابت المجتمع و فيه يجب أن تكون قيمة الانحراف القياسى للمجتمع σ معروفة و هذا ما يكون متعذرا فى معظم الأحيان.

لذلك جاء إختبار t ليتلافى هذا النقص و أعتمد على التقديرات المحسوبة من العينة لاجراء إختبارات المعنوية مما فتح مجالاً أوسع لاستعمالات الاحصاء فى هذا الصدد بدلاً من الحدود الضيقة التى تصحب إستعمال إختبار U و ما تحتمه من الحصول على جميع أفراد المجتمع و معرفة ثوابته و خاصة σ و التى استبدلت فى إختبار t بالانحراف القياسى للعينة s.

و على ذلك فالإختبار كالاتى:

$$t = \frac{\bar{y} - \mu_0}{\sqrt{\frac{S^2}{n}}}$$

حيث \bar{y} متوسط العينة المحسوب ، μ_0 المتوسط الافتراضى للمجتمع ، S^2 معامل التباين للعينة ، n حجم العينة.

هذا و تزداد دقة إختبار t بزيادة عدد درجات الحرية للتباين S^2 فى العينة.

إستعمالات إختبار "t" :

إختبار الفرض النظرى Test of Hypothesis

مثال: عينة مكونة من خمسة أفراد بالقيم التالية: 5 ، 3 ، 1 ، 4 ، 2 و المطلوب إجراء إختبار المعنوية للتأكد من أن متوسط المجتمع هو 5 على مستوى 5%.

الحل: الفرض النظرى $\mu_0 = 5$

مستوى المعنوية 5%

درجات الحرية $4 = 5 - 1$

المنطقة الحرجة و هى المنطقة حيث يكون قيم t كالاتى (من الجدول)

$$t < -2.776 , t > 2.776$$

(4 d.f at 2.5%)

بمعنى أن قيمة t المحسوبة إذا ازدادت عن القيمة الأولى أو قلت عن القيمة الثانية (الجدولية) فنرفض الفرض النظرى و نستنتج أن المتوسط μ ليس قيمته 0 أما إذا وقعت قيمة t بين هذين الحدين فيمكن الاستنتاج بأن قيمة μ هى 0 و عليه فنقبل الفرض النظرى.

و يقال أن t داخل المنطقة الحرجة فى الحالة الأولى و أن t خارج المنطقة الحرجة فى الحالة الثانية

$$t = \frac{\bar{y} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}} = \frac{3 - 5}{\frac{0.707}{0.707}} = \frac{-2}{1} = -2.83$$

و حيث أن قيمة t المحسوبة أقل من قيمة t من الجدول أى تقع داخل المنطقة الحرجة اليسرى و عليه فيكون الاستنتاج هو أن متوسط المجتمع أقل من 5 ومن ثم نرفض الفرض النظرى.

حدود الثقة:

يتم حساب حدود الثقة فى إختبار t على الوجه التالى:

$$y' - t_{0.25} \sqrt{\frac{S^2}{n}} < \mu < y' + t_{0.25} \sqrt{\frac{S^2}{n}}$$

الفصل التاسع

تطبيقات التكنولوجيا الحيوية في تحسين الإنتاج الزراعي

كلونة الجين Gene Cloning:

قبل أن نتطرق إلى إستخدامات تكنولوجيا الجين في الزراعة يجدر بنا التعرف باختصار على كيفية الحصول على جين مكلون وراثياً. يرجع الفضل في نجاح تقنية كلونة الجينات إلى إكتشاف إنزيمات القطع المحددة Restriction endonucleases والتي يمكنها أن تقطع جزيء د ن أ عند تتابعات نوعية محددة ، كما كان لإكتشاف البلازميدات التي يمكن أن تستخدم كناقلات للكلونة Cloning vector عاملاً هاماً في التوصل إلى تقنية إعادة صياغة د ن أ Recombinant DNA مما فتح مجالاً واسعاً لعزل جين محدد من بين الآف الجينات التي يتكون منها جينوم كائن ما، ودراسة تركيبه ووظائفه بمعزل عن بقية جينات الجينوم. ويشبه ذلك أحياناً كما لو كنا نعزل إبرة صغيرة من كومة قش كبيرة لدراسة خصائصها. تؤدي عملية الكلونة إلى إنتاج أعداد كبيرة من جزيئات د.ن.أ المتماثلة والتي تعرف بالكلونات Clones التي يمكن تعريفها وتمييزها أو استخدامها في أغراض كثيرة في دراسة تركيب ووظيفة الجين المكلون. تعتمد هذه التقنية على حقيقة أن جزيئات د.ن.أ التي تمثل الجين المراد دراسته يمكن ادخالها في ناقلات الكلونة cloning vectors التي تكون عادة إما بلازميد بكتيري أو فاج أو كوزميد Cosmid والذي يستمر بعد ذلك في التناسخ في خلية مضيفة host cell ولكن تحت تأثير نظم التحكم الخاصة بهم. وبهذه الطريقة يمكن الحصول على أعداد هائلة من نسخ الجين.

وتتلخص الخطوات الأساسية لكلونة الجين gene cloning في عمليتين أساسيتين:

- أ- تكوين بلازميد د ن أ كيميائياً Reombinant DNA (معاد صياغته) يحتوي على الجين الغريب (المعزول من جينوم كائن آخر) (الشكل 9-1).
- ب- الحصول على أعداد كبيرة من الجين المكلون بإدخاله في بكتيريا مضيفة لإحداث تكاثر عددي له (الشكل 9-2).

حيث تحدد فترة الثقة أو المدى الذي يوجد فيه المتوسط الحقيقي للمجتمع μ بين هذين الحدين (حدود الثقة) و بمعامل ثقة 95% في هذه الحالة و بنفس الطريقة تكون حدود الثقة على مستوى 1% أي بمعامل ثقة 99% كالاتي:

و عليه فيمكن القول بأن فترة الثقة تقصر كلما زاد حجم العينة ، من هذا يتضح أنه من متوسط العينة و بمعلومية الانحراف القياسي للعينة ، يمكن القول بأن المتوسط الحقيقي للمجتمع يقع في حدود معينة بدرجة معينة من الاحتمال.

ثانياً: إختبار الفرق بين متوسطين:

مثال: فيما يلي معدل النمو (رطل / يوم) في تجربة للمقارنة بين تأثير

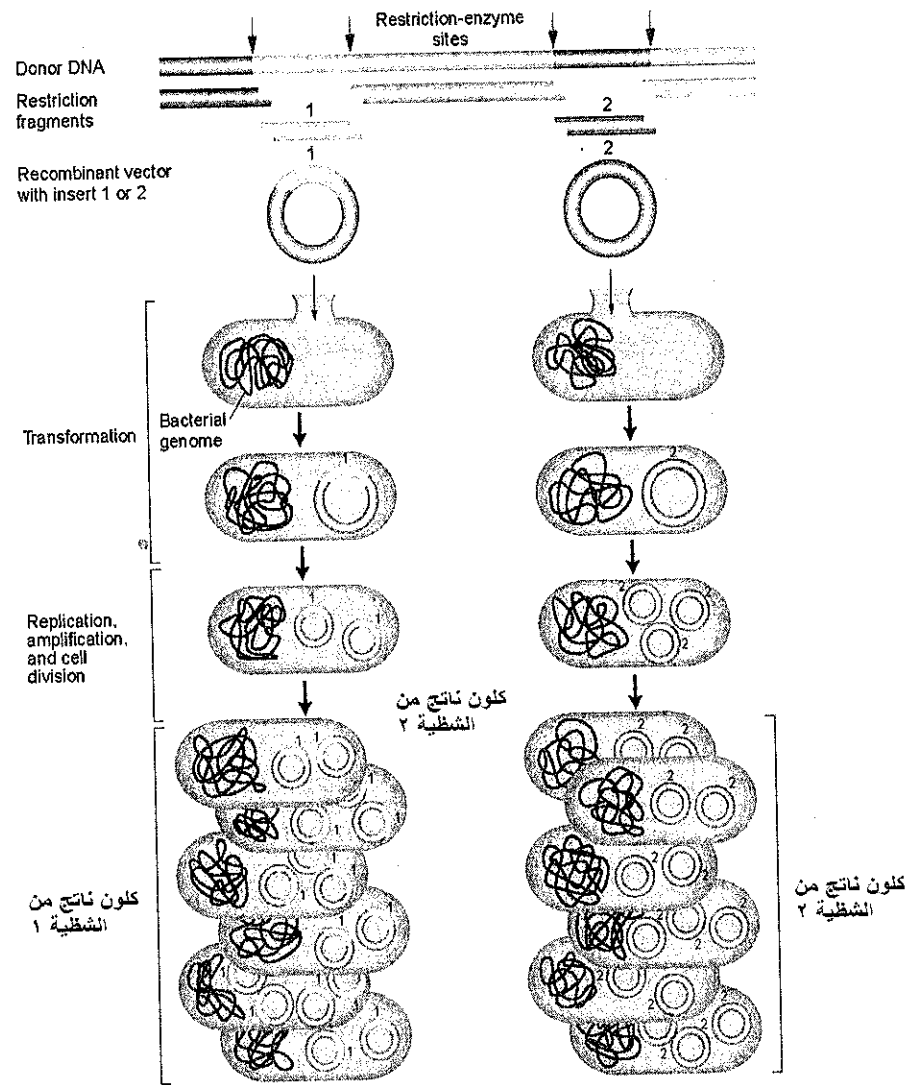
إختبار مربع كاي X^2 - Chi - Square Test

بينما يهتم إختبارى U , t بإختبار معنوية المتوسط الحسابي للعينة و مدى مطابقته للمتوسط الحقيقي للمجتمع إختبار X^2 يهتم بإختبار معنوية قيمة التباين للعينة و مدى مطابقته أو تمثيله لقيمة التباين في المجتمع إستعمالات مربع كاي:

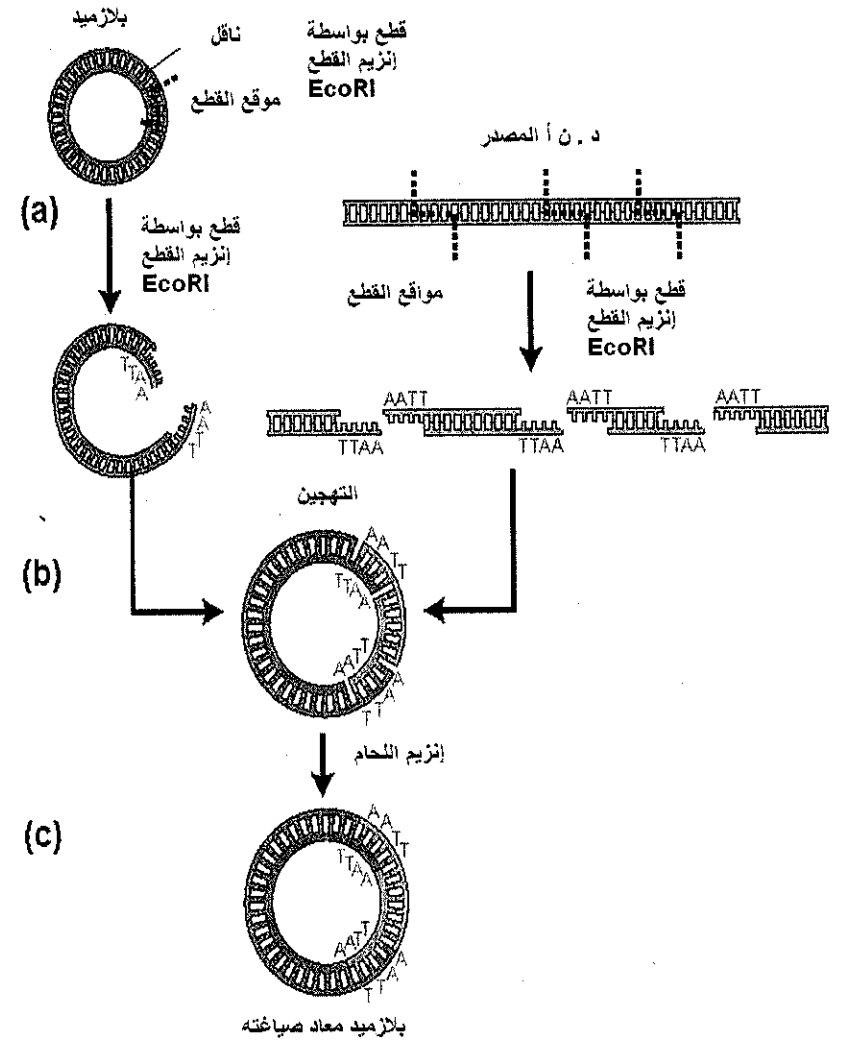
إختبار درجة المطابقة للنسب الوراثية Testing goodness of fit to a ratio حيث أن:

$$X^2 = \frac{(O - E)^2}{E}$$

فيمكننا إختبار مدى مطابقة البيانات الوراثية المتحصل عليها من التجربة لنسب وراثية معينة حتى يتسنى الحكم على ما إذا كانت هذه البيانات تتبع طرز وراثية معينة.



الشكل (٩-٢): الخطوات الأساسية في عملية كلونة الجين gene Cloning



الشكل (٩-١): عملية تكوين بلازميد د ن أ كيميى Recombinant DNA يحتوى على جين معزول من جزئ د ن أ غريب .

Gene cloning and DNA analysis in Agriculture

أولاً: إستخدام تكنولوجيا الجين فى النبات:

لقد أدت الطرق التقليدية لتربية النبات إلى إستنباط أصناف نباتية عالية المحصول و تتميز بصفات جودة عالية و متحملة للإجهاد البيئى (ملوحة و جفاف) و مقاومة للأمراض و الحشرات. و لكن برامج التربية التقليدية تعتمد أساساً على عنصر الصدفة فى الحصول على إتحدات جديدة فى النسل أو الهجن الناتجة من التلقيح بين الأباء. كما يستغرق إستنباط صنف جديد عادة وقتاً طويلاً قد يصل إلى أكثر من عشر سنوات. بالإضافة إلى مشكلة وجود تلازم عكسى (سلبى) بين صفات جودة المحصول فى نبات ما و بين كمية هذا المحصول.

وتتميز تكنولوجيا الجين بإمكان إحداث تغيرات موجهة و محددة فى الطرز الوراثية للنبات بدلاً من الإعتماد على الصدفة. فضلاً عن الإختصار الكبير فى الوقت والمجهود يصل إلى نصف الوقت الذى تتطلبه طرق التربية التقليدية.

ويتم ذلك بإدخال الجين المشفر للصفة المرغوبة و المحمل فى البلازميد الهجينى Chimeric Plasmid إلى خلايا النبات المطلوب تحويله وراثياً Genetic transformation لإكسابه هذه الصفة . ويتم إدخال الجين Transgene إلى النبات بطرق مختلفة أهمها إستخدام قاذفة الجينات gene biolistic gun أو بإستخدام بكتيريا Agrobacterium أو بالحقن المجهرى Microinjection فى حالة الحيوان .

و توجد طريقتان أساسيتان لتكنولوجيا الجين فى النبات:

1. إضافة الجين Gene addition حيث تستخدم كلونة الجين لتغيير بعض الصفات النباتية بإدخال جين أو جينات جديدة مسؤله عن تحسين هذه الصفات.
2. طرح (حذف) الجين Gene subtraction: ويؤدى إستخدام تكنولوجيا الجين فيها إلى إيقاف نشاط جين أو أكثر داخل النبات.

أولاً: إضافه الجين :

أ- إنتاج نباتات مقاومة للحشرات:

نظراً للآثار الضارة الناتجة عن إستخدام المبيدات الكيماوية على صحة الإنسان وتلوث البيئة إتجه العلماء إلى إنتاج نباتات من المحاصيل الحقلية كالذرة والقطن وغيرها ذات مقاومة ذاتية للحشرات بإدخال جين يشفر لبروتين سام بحيث تؤدى تغذية الحشرة عليه إلى هلاكها دون أن يؤثر ذلك على النبات نفسه. و من أهم الجينات التى إستخدمت فى هذا المجال جين δ endotoxin المستخلص من جينوم بكتيريا *Bacillus thuringiensis* والذى يطلق عليه جين Bt .

و قد وجد أن البروتين السام الذى يشفر له هذا الجين تصل درجة سميته إلى 80 ألف ضعف سمية المبيدات الكيماوية كما أنه يتميز بأنه إنتقائى selective بمعنى وجود سلالات بكتيرية مختلفة يتخصص كل منها فى بروتينات فعالة ضد يرقات مجموعات معينة من الحشرات (الجدول 9-1) والأهم من ذلك أنه غير سام للإنسان أو غيره من الثدييات .

الجدول (9-1) التخصص النوعى للبروتينات المنتجة من سلالات

بكتيريا Bt فى مقاومة بعض أنواع الحشرات المختلفة:

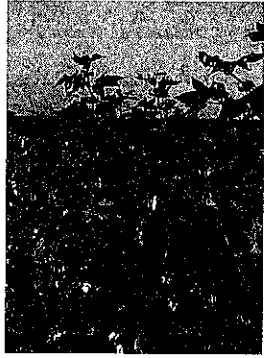
السلالة	الحشرات المتأثرة
Cry I	يرقات حرشفية الأجنحة Lepidoptera
Cry II	يرقات حرشفية وثنائية الأجنحة Lepidoptera and Diptera
Cry III	يرقات حرشفية الأجنحة Lepidoptera
Cry VI	ثنائيه الأجنحة Diptera
Cry V	دودة النيما تودا Nematode
Cry VI	دودة النيما تودا Nematode

و قد أدى التوسع فى إستخدام تكنولوجيا الجين إلى إكساب نباتات المحاصيل المختلفة جينات جديدة لتحسين صفات الجودة أو المحصول كما فى الجدول (9-2).

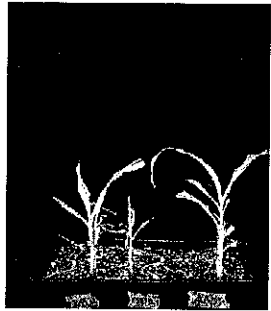
الجدول (2-9) بعض الأمثلة لإستخدام تكنولوجيا الجين لإضافة جينات جديدة في النبات

الجين	المصدر	الصفات الجديدة
إندوتوكسين δ	<i>B.thuringiensis</i>	المقاومة للحشرات
مثبطات البروتينيز	نبات cowpea	المقاومة للحشرات
كيتينيز	الأرز	مقاومة الفطريات
أورنووثيين كربوميثيل ترانسفيريز	<i>Pseudomonas syringae</i>	مقاومة البكتيريا
إنزيم بلمره رن أ و هيليكييز	فيروس إتفاف ورقه البطاطس	مقاومة الفيروس
Aminocyclopropane carboxylic acid deaminase Taumatin	أنواع مختلفة	تعديل نضج الثمار
زيادة رجة الحلاوة (بدون سكر)	<i>Thaumatococcus danelli</i>	
تعديل محتوى النبات من الزيوت و الدهون	فول الصويا	
تحمل الإجهاد البيئي	الشعير	HVA-1
تحمل الجفاف	بكتيريا	MtLD
تحمل الجفاف والملوحة (في الطماطم و القمح)	الخميرة	HAL-1
زيادة محتوى حامض الليسين في فول الصويا	بكتيريا	d a p A

و يبين الشكل (9 - 3 - أ) إنتاج قطن مهندس وراثيا مقاوم للحشرات ،
الشكل (9 - 3 - ب) نبات ذرة مقاوم للفيروس
الشكل (9 - 3 - ج) نبات ذرة مقاوم للجفاف.



الشكل (9 - 3 - أ)
نبات قطن غير مقاوم للحشرات
نبات قطن مقاوم للحشرات



الشكل (9 - 3 - ب)
نبات ذرة غير مقاوم للفيروس
نبات ذرة مقاوم للفيروس



الشكل (9 - 3 - ج)
نبات ذرة غير مقاوم للجفاف
نبات ذرة مقاوم للجفاف

ب- مقاومة الحشائش Herbicide Resistance

يعتمد إنتاج نباتات مهندسة وراثياً ومقاومة للحشائش على إدخال جينات تكسب النبات الإقتصادي القدرة على مقاومة مبيد الحشائش مما يعطيه ميزة عن الحشائش الضارة النامية في نفس الحقل بحيث يقتل المبيد هذه الحشائش في حين يستمر نمو النبات الإقتصادي و يكتمل نضجه.

و تعتمد ميكانيكية مقاومة الحشائش على إدخال جين يؤثر على عملية البناء الضوئي في أوراق النبات. وتوجد ثلاث إستراتيجيات لهذه المقاومة وقد قامت هذه الإستراتيجيات على أساس منع مبيد الحشائش من التأثير المدمر لنشاط أحد الإنزيمات الهامة في النبات وهو إنزيم (ESP) 5-enol-pyruvyl shikimate والذي يعتبر نشاطه هاماً في عملية البناء الضوئي في النبات ويعتمد ذلك على إنتاج نباتات محولة وراثياً بإدخال نسخة إضافية من الجين المشفر لهذا الإنزيم مما يؤدي إلى زيادة فائقة over expression في إنتاج هذا الإنزيم بحيث يبقى جزء كبير منه بدون هدم بالبيد ويكون فعالاً في تكملة دورة حياة النبات. ومن جهة أخرى يمكن إنتاج نباتات محولة وراثياً بإدخال جين طافر يشفر لإنزيم ESP غير حساس Insensitive للمبيد بحيث يستمر في نشاطه بدون أن يتأثر بوجود المبيد. وتوجد طريقة ثالثة وهي إدخال جين يشفر لإنزيم آخر يقوم بإزالة سمية المبيد وتحليله إلى مركبات غير سامة حتى لا تؤثر على النبات.

وقد أدى إستخدام النباتات المحولة وراثياً المقاومة للحشائش إلى تقليل إستخدام هذه المبيدات مما يحافظ على البيئة من التلوث مع تقليل تكاليف إنتاج المحصول.

ثانياً: الطرح الجيني Gene subtraction

ويتم ذلك عن طريق إيقاف نشاط الجين المستهدف في خلايا النبات الحى. و يعد إستخدام تقنية م ر ن أ مضاد المعنى antisense technology من أكثر التقنيات نجاحاً و التي أدت إلى إنتاج نباتات محولة وراثياً تستخدم حالياً على نطاق تجارى.

إستخدام م ر ن أ مضاد المعنى للتحكم فى التعبير الجيني

Antisense RNA and Regulation of Gene Expression:

تعتمد هذه الطريقة على بناء جزيئات من م ر ن أ متكاملة فى التتابع مع م ر ن أ المرسل mRNA الناتج من نسخ جين معين . ويطلق على هذا الأخير اسم

م ر ن أ ذو المعنى Sense RNA نظراً لأنه يحمل الكودونات التي تتم قراءتها أثناء عملية الترجمة لإنتاج بروتين فعال يحتوى على تتابع نوعى من الأحماض الأمينية . ومن جهة أخرى يطلق على النسخة المكتملة من م ر ن أ مضاد المعنى Anti sense نظراً لأن تتابع النيوكليوتيدات بها يكون معكوس بالنسبة للتتابع الموجود على النسخة الأصلية مما يترتب عليه عدم إمكان قراءة كودونات شفرية صحيحة و ذات معنى بل تقرأ على أنها كودونات انهاء الترجمة.

يؤدى وجود م ر ن أ مضاد المعنى مع م ر ن أ المرسل الطبيعي لنفس الجين فى سيتوسول الخلية إلى حدوث تجاذب نوعى بينهما بحيث ينتج جزئ مزدوج هجين من م ر ن أ .

و بديهى أنه لا يمكن ترجمة مثل هذا الجزئ المزدوج مما يعنى عدم الحصول على الناتج النهائى لتعبير هذا الجين (البروتين) و بالتالى يكون بمقدورنا وقف نشاط هذا الجين وعدم ترجمته إلى بروتين فعال.

و تتضح هذه العملية ونتائجها فى الشكل (9-3) إذ يتم نسخ الجين المعكوس التتابع إلى نسخ من م ر ن أ مضاد المعنى و هذه بدورها عند التقاءها بالنسخ الطبيعية ل م ر ن أ المرسل لنفس الجين ((ذوالمعنى)) تتزوج معها مكونة جزئ م ر ن أ مزدوج لا يمكن ترجمته مما يؤدى إلى توقف إنتاج البروتين الذى يشفر له

إستخدام asRNA لإنتاج ثمار طماطم طويلة العمر

asRNA and the engineering of fruit ripening in tomato

من المعروف أن ثمار الطماطم بعد النضج تكون قصيرة العمر و قابلة للتلف والعطب بعد أيام قليلة من قطفها. و قد تبين أن أحد أسباب ذلك يرجع إلى نشاط إنزيم polygalacturonase الذى يقوم بتحليل حامض Polygalactouronic من هذا الجين. جذر خلايا الثمرة مما يؤدى إلى خفض صلابتها بالتدريج وينتهى الأمر بتلف أو عطب ثمار الطماطم و عدم صلاحيتها للإستخدام الأدمى .

ومن هنا نشأت فكرة وقف تعبير الجين المسؤول عن إنتاج هذا الإنزيم بتقنية asRNA مما يؤدى إلى إطالة عمر الثمار وتخزينها لمدة طويلة قبل فسادها. و كان أول صنف تجارى يتم تسويقه تجارياً بهذه التقنية هو الصنف Flavor Savor.

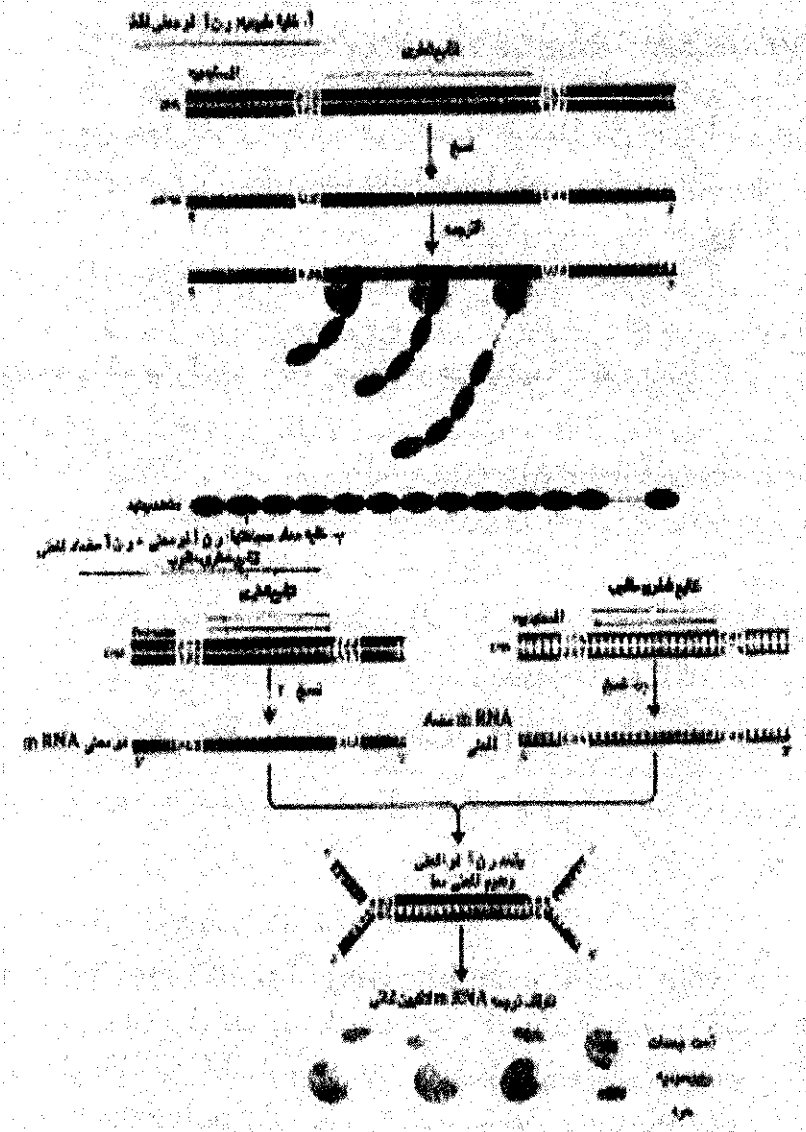
و يبين الجدول (3-9) بعض الأمثلة لإستخدام asRNA فى تعديل بعض الصفات فى النبات.

الجدول (3-9) بعض الأمثلة لإستخدام asRNA فى النبات

الصفة المعدلة	الجين المستهدف (لوقف تعبيره)
تأخير تعفن الثمار فى الطماطم	Polygalacturonase
تعديل نضج الثمار فى الطماطم	Aminocyclopropane carboxylic acid synthase
منع تشوه اللون فى الثمار والخضروات	Polyphenol oxidase
خفض محتوى النشا فى الخضروات	Starch synthase
زيادة نسبة حامض الأوليبيك فى فول الصويا	Delta-12 desaturase
تعديل ألوان الأزهار فى نباتات الزينة	Chalcone synthase

الأمان الحيوى و الكائنات المعدلة وراثيا Biosafety and GMO

لقد ساهمت الكائنات المعدلة وراثيا بشكل كبير فى تقديم كثير من الحلول غير التقليدية لمشاكل كثيرة سواء بالنسبة للامن الغذائى أو إنتاج مستحضرات دوائية أكثر فاعلية أو الحصول على لقاحات رخيصة و آمنة لعدد من الأمراض المعدية أو فى مقاومة الآفات الزراعية و غيرها. إلا أن البعض يرى أن إستخدام مثل هذه الكائنات المعدلة وراثيا ينطوى على بعض المخاطر. فمثلا فى حالة الطماطم المعدلة وراثيا Flavar Savor يستخدم ناقل تعبير محتوى على نسخة من المضاد الحيوى كاناميسين Kan^R كجين كشاف marker gene لمتابعة نجاح عملية التحول الوراثى transformation لإنزيم نيومايسين فسفوترانسسفيراز فسفوترانسسفيراز neomycin phosphotransferase. و يوجد هذا الجين والإنزيم الناتج فى جميع خلايا النبات المعدل وراثيا. و قد إعتقد البعض أن هذا الإنزيم قد يكون ضارا للإنسان، إلا أن هذا الإحتمال لم يعد له ما يبرره بعد أن تبين عدم صحتها بتجارب عديدة على نماذج حيوانية تنفى ذلك الإحتمال إلا أنه مازالت هناك مسألتين متعلقتين بالأمان الحيوى بالنسبة للأغذية المعدلة وراثيا وهما:



الشكل (3-9): رسم تخطيطى لإستخدام تقنية ر ن أ مضاد المعنى لإيقاف التعبير الجينى: (إلى أعلى) :خلية طبيعية يتم بها إنتاج سلسلة متعدد الببتيد بعملية النسخ والترجمة . (إلى أسفل) :خلية محتوية على جين مضاد المعنى مع الجين الطبيعى مما يؤدى إلى تكوين جزيء مزدوج من م ر ن أ لا يمكن ترجمته وبذلك لاينتج بروتين لهذا الجين.

جينوم الفيروس المعدى معبأ في الغطاء البروتيني الذي يبنيه النبات. و قد يكون النسل الهجينى محتويا على صفات خطيرة و غير متوقعة. فمثلا من الممكن لبروتين الغطاء الجديد أن يوسع مدى العوائل host range للفيروس الثانى مما يؤدي إلى إصابة نباتات جديدة كانت مقاومة أصلا للمرض الناتج . كما أن مشكلة إحتمال هروب "Escape" الجين المكون في النبات المحول و إنتقاله إلى نباتات برية، و إذا حدث ذلك فما هي حجم المخاطر المحتملة على النظام البيئى من جراء ذلك ؟.

و تجرى في الوقت الحاضر بحوث كثيرة لإعطاء إجابات كافية لمثل هذه الأسئلة و غيرها سواء بالنسبة لحماية البيئه تحت إشراف وكالة حماية البيئه Environanental Protection Agency (EPA) أو بالنسبة للأغذية المعدلة وراثيا تحت إشراف هيئة الغذاء و الدواء Food and Drug Administration (FDA).

ثانيا: استخدام تكنولوجيا الجين في الحيوان:

يعد هرمون النمو Bovine Somatotropin Hormone (BSH) من اوائل المنتجات المعدلة وراثيا المعروفة في الانتاج الحيوانى و يسمى أيضا Bovine Growth Hormone (BGH). وينتج هذا الهرمون طبيعيا من الغدة النخامية في المخ . وهو يساعد علي نمو الحيوانات الصغيرة وينظم انتاج اللين في ماشية اللبن. ويتم استخدام هذا الهرمون المعدل وراثيا لزيادة انتاج اللبن بنسبة تصل الى 20% في أبقار اللبن .

و ينتج هذا الهرمون بواسطة البكتريا المعدلة وراثيا ، حيث يتم إدخال الجين الخاص بهذا الهرمون (BSH) إلي الجينوم الخاص بالبكتريا . ولذلك ، فإن الهرمون الذي يعطي إلى الماشية يكون هو نفس الهرمون الذي ينتج من الغدة النخامية للحيوانات.

وقد تمت الموافقة علي استخدام هذا الهرمون (BSH) بواسطة الهيئات الرسمية الحكومية الأمريكية في عام 1994 . ومنذ هذا التاريخ أصبح المزارعين قادرين علي تثبيت انتاج اللبن في قطعانهم متفادين بذلك التغيرات غير الملائمة في معدلات انتاج اللبن . و معروف أن أبقار اللبن تصل الي قمة معدلات انتاج اللبن بعد حوالي 50 يوم من الولادة وبعد ذلك تتخفف المعدلات خلال الـ 10 أشهر التالية.

1. إحتمال إنتقال جين Kan^R الموجود في هذه الأغذية إلى البكتيريا الموجودة في الجهاز الهضمى للانسان وتحويلها إلى بكتيريا مقاومة للكائنات الحية وغيره من المضادات الحيوية.
2. إحتمال إنتقال جين Kan^R إلى كائنات أخرى في البيئه مما يؤدي إلى الإخلال بالنظام البيئىecosystem.

و قد تبين أن إمكان حدوث هذين الإحتمالين ضئيل جدا إذ إنه من المعروف أن عمليات الهضم ستؤدي إلى هدم كامل لجميع جينات Kan^R في الغذاء المعدل وراثيا قبل أن تصل إلى الفلورا البكتيرية في القناة الهضمية و أنه حتى لو لم يحدث هدم للجين فإن فرصة إنتقاله لبكتيريا ضئيلة جدا. مع الإعتراف بأن مستوى الخطورة لا يمكن أن يصل إلى الصفر بمعنى أنه لا يوجد معدل لإنعدام الخطوره تماما There is no zero risk factor.

و بالمثل و على الرغم من أن نتائج التجارب أفترضت أن زراعة النباتات المعدلة وراثيا سيكون لها تأثير ضئيل جدا على البيئه نظرا لأن جينات Kan^R شائعة بالفعل في النظم البيئية الطبيعية إلا أن إمكان حدوث بعض الإختلالات المستقبلية غير المنظورة لا يمكن إنكارها. و قد أدت هذه المخاوف من إستخدام Kan^R وغيره من المضادات الحيوية إلى ابتكار طرق للتخلص من هذه الجينات من دن أ النبات بعد التحقق من نجاح عملية التحول الوراثي. توصل الباحثون إلى إستبدال الكشافات المعتمدة على المضادات الحيوية بأخرى طبيعية و موجودة في النبات بحيث تكون أمنة للإستخدام الأدمى وغير ضارة بالبيئه و يطلق عليها Friendly markers.

المخاطر المحتملة على البيئه

ظهرت مخاوف من إحتمال تأثير إستخدام GMO على البيئه و قد برزت هذه المخاوف بصفة خاصة عند إنتاج نباتات معدلة وراثيا و مقاومة للفيروس إذ أنه في مثل هذه الحالة تستخدم الجينات المشفرة للغطاء البروتيني للفيروس الممرض. ولا يؤدي تعبير هذه الجينات إلى ظهور أعراض مرضية و لكنه يعطى النبات بعض الحماية من الإصابة بالفيروس الحى.

كما يوجد إحتمال أن النبات الذى يبني بروتين غطاء فيروسى ممرض ربما يهاجم نوع اخر من الفيروس و الذى قد يؤدي تكاثره إلى إنتاج نسل هجينى يحتوى على

و قد أثارت هذه التقنية الجدل و القلق بين الكثيرين . وقد أثارت كثير من الدول العديد من الأسئلة حول الفوائد الاقتصادية والمخاطر على صحة كل من الإنسان والحيوان. فالبعض يعتبر الحث علي زيادة انتاج اللبن يكون قاسيا ومؤذيا لصحة الحيوان . ويبدو أن الجدل بين المعارضين لاستخدام هذا الهرمون يرجع إلي أن استخدام هذا الهرمون قد يؤدي الي ظهور بعض الأعراض كهشاشة العظام وبعض الالتهابات للغدد البنوية وانخفاض المقاومة للأمراض ، مع العلم بأن هذه المشاكل لم يتم تأكيدها من الناحية العلمية. وفي الحقيقة ، لم تشاهد أي أعراض جانبية من استخدام هذا الهرمون للحيوانات أو الإنسان حتي يبرر ازالته من السوق. وهناك أعتراض أخر ضد استخدام BSH، حيث أنه الأضرار الناجمة لصحة الإنسان لا يمكن قياسها بواسطة الاختبارات التي تجري على حيوانات التجارب قصيرة العمر ولكن على المدى الطويل يمكن عمل تقييم شامل لاستهلاك الألبان الناتجة من الحيوانات المعاملة بهذا الهرمون. وتضع بعض الهيئات غير الحكومية استخدام هرمون الـ BSH على أوليات المبادئ الأخلاقية. وتعتبر هذه الهيئات أن استخدام هذا الهرمون غير أخلاقيا لزيادة انتاج اللبن الي المعدلات القصوى ، حيث أن الحيوانات في هذه الحالة يتم إستغلالها كماكينات بيولوجية للتصنيع.

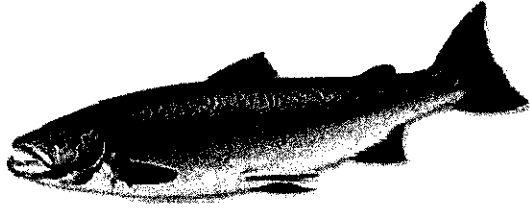
وقد قامت الهيئة المسؤولة عن السماح بتداول وتقييم الأغذية والأدوية في الولايات المتحدة (FDA) بتحليل التساؤلات عن مخاطر هرمون BSH على صحة الإنسان. وقد خلصت بعد دراسات مفصلة إلى أن الألبان واللحوم الناتجة من الحيوانات المعاملة بهذا الهرمون آمنة تماما للاستهلاك الأدمي. والآن يستخدم هذا الهرمون بطريقة قانونية لإنتاج الألبان في عديد من الدول في جميع أنحاء العالم. وقد قامت الهيئات غير الحكومية بتغيير سياستها نحو هذا الهرمون وذلك لانعدام الأدلة ضد هرمون BSH واستخدامه المتزايد في مختلف الدول. فبدلا من تحريم استخدام هذا الهرمون فقد قامت بوضع إرشادات labeling توضح كيفية إنتاج الألبان الناتجة من استخدام هذا الهرمون.

ومن استخدامات البيوتكنولوجي المبشرة في هذا الاتجاه هو إنتاج الأبقار المعدلة وراثيا والتي تنتج في الغدد الخاصة بها كميات كبيرة من هرمون BSH ، وهذا يمنع الحاجة لإعطاء الهرمون الي الحيوانات خلال مرحلة انتاج اللبن.

وقد يساعد علم البيوتكنولوجي و بالأخص في مجال الانتاج الحيواني علي تحسين نوعية اللحوم ،الألبان،البيض والصوف وكذلك المقاومة للأمراض

والتي سوف تساعد علي خفض استخدام المضادات الحيوية خلال عمليات الانتاج.

و يعد سمك السلمون أول حيوان معدل وراثيا للاستهلاك الأدمي يتم تسويقه علي المستوى التجاري. وهذا الحيوان يحتوي علي الجين الخاص بهرمون النموالذي يساعد هذا النوع من الاسماك علي النمو بسرعة اكثر من خلال تحسين معدل تحويل الغذاء بنسبة 15% عن الاسماك غير المعدلة وراثيا.



و قد انتج سمك السالمون المعدل وراثيا من خلال نقل الجين الي الإسبرم والذي تستخدم بعد ذلك لاصصاب البويضات من الام وينتج عن ذلك زيجوت محول وراثيا (شكل 9- 6).

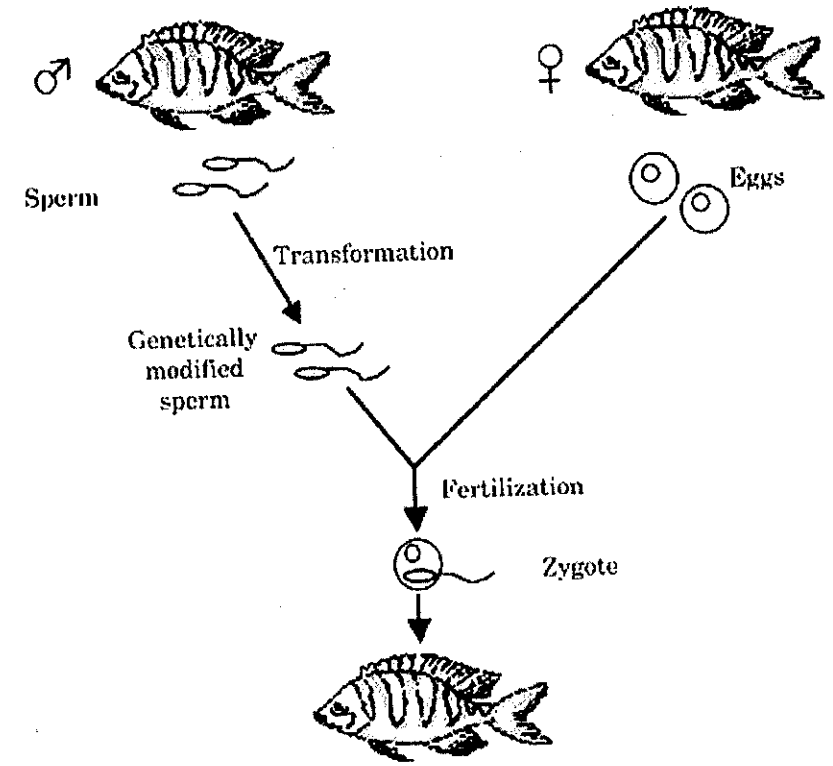
و من المتوقع خلال السنوات القليلة المقبلة وجود سلالات من الدواجن تنتج بيضا ذا محتوى منخفض من الكوليسترول و انتاج ابقار تنتج ألبانا ذات محتوى منخفض من اللاكتوز و سلالات من الاغنام ذات ألياف من الصوف مرنة وطويلة وغير ذلك . وبالرغم من ان الطرق التقليدية لتربية الحيوان قادرة علي احراز تقدم مهم لبعض من هذه الصفات فإن كثيرا من التقدم يمكن احرازه بمساعدة علم البيوتكنولوجي.

و من الامثلة علي ذلك هو انتاج لحم الخنازير ذا المحتوى المنخفض من الدهون. حيث أن البيوتكنولوجي هي الطريقة المثلي لخفض الدهون، ونرجع أهمية ذلك عندما تكون الصفة المرغوبة غير موجودة في حيوان اخر من نفس النوع أو في أي نوع أخر غير متوافق جنسيا. في هذه الحالة من الممكن نقل الجين وبالتالي الصفات باستخدام البيوتكنولوجي بين الأنواع وبعضها.

وفي الواقع، فانه توجد سلالات معدلة وراثيا من الأغنام والماعز والخنازير تحتوي علي صفات مختلفة في المراحل الاخيرة من التقييم. وهذه الحيوانات تعتبر مفيدة وهامة جدا ليس فقط لإنتاج الغذاء ولكن يمكن استخدامها كمفاعلات

و حاليا لا توجد أدلة علي وجود فيروس فقد المناعة HIV في الخنازير و الذي يساعد في أن تكون معطيات آمنة للدم (Donors) . وحتى اذا كان ذلك ، فإن الأختبارات تجرى الآن للتأكد من عدم وجود احتمالات نقل فيروسات وأمراض أخرى من الخنازير إلى الإنسان.

الحيوانات المعدلة وراثيا كمصدر للأنسجة والأعضاء: أصبح مصطلح Xenotransplant وهو نقل الأنسجة والأعضاء خلال مختلف الأنواع والأجناس والعائلات أحد الحلول لمواجهة العجز في أعداد المتبرعين بالأعضاء. والمثال الشائع الاستخدام الآن هو استخدام صمامات قلب الخنازير للإنسان شكل (9-7) .



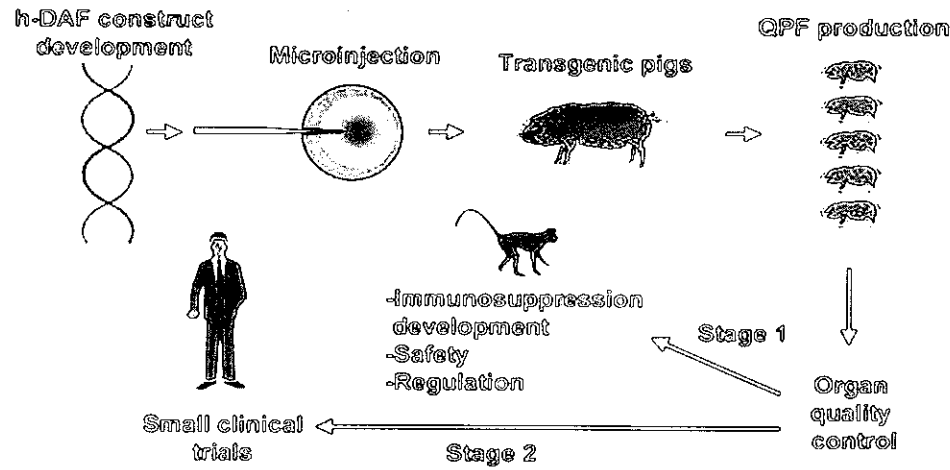
شكل (9-6): إنتاج اسماك السالمون المعدلة وراثيا.

حيوية (Bioreactors) لإنتاج الهيموجلوبين والأجسام المضادة للدغ الثعابين وكثيرا من التطبيقات في إنتاج الأدوية والعقاقير الطبية والأغذية ذات الجودة العالية وإنتاج الأنسجة والأعضاء لنقلها إلى الإنسان. فعلي سبيل المثال ، خلال الثمانينات تعرض بعض المصابين بمرض النزيف الدموي الوراثي (Hemophiliacs) لفيروس الايدز AIDS و ذلك لفشل بنوك الدم في اختبار المتبرعين ضد فيروس فقد المناعة HIV وبالرغم من استمرار بنوك الدم في استخدام دماء المتبرعين فقد نشأ عن ذلك مشكلتين:

1. أن انخفاض أعداد المتبرعين يقابله الطلب المتزايد.
2. الخطر الناجم من انتقال الأمراض المعدية من الأفراد الراغبة في التبرع.

و لذلك فقد نجحت إحدى التجارب في استنباط خنازير معدلة وراثيا لإنتاج البلازما و الهيموجلوبين البشري.

Development of Xenotransplantation



شكل (9-7) : شكل يوضح عملية زرع الأعضاء والأنسجة.

و من المشاكل التي تقابل عملية نقل الأعضاء هو الرفض النسيجي Rejection. فعندما تنتقل خلايا أو أنسجة من أي فرد إلى فرد آخر فإن الجهاز المناعي للفرد المستقبل لها يتعرف على الأنسجة المنقولة كجسم غريب (انتجين) . ويمكن التغلب على ذلك بإنتاج أجسام مضادة تهاجم الأنتجينات المسببة لرفض الأعضاء. وهذه الحالة يمكن معالجتها باستخدام الحيوانات المعدلة وراثيا. و مع تقدم المجتمعات ، يزداد معدل المرضى المحتاجين إلى زرع الأعضاء ، مع انخفاض أعداد المتبرعين. ومع استمرار الحملات الوقائية التي تؤكد على

أهمية تنظيم ضغط الدم ، مستوى الكوليسترول و الحفاظ على الوزن و رياضة المشى و الامتناع عن التدخين، فإن أمراض شرايين القلب ما زالت مستمرة حيث تؤدي الى وفاة أربعة أضعاف مرضى الايدز و ثلاثة أضعاف مرضى المصابين بسرطان الثدي . وأكثر أنواع العلاج تأثيرا لكثير من أمراض القلب هو استخدام زرع الأعضاء و الأنسجة. فحوالي 45.000 أمريكي تحت عمر الـ35 عام فى انتظار الإستفادة من زرع القلب ، علما بأن عدد القلوب البشرية المتوفرة سنويا للزرع فى الولايات المتحدة حوالى 2000 فقط.

و ربما يمكن استخدام عملية زرع الأعضاء و الانسجة ليس فقط لمرضى القلب ولكن أيضا لمعالجة أمراض الكلى و السكر و الشلل الرعاش و مصابى الحروق من الدرجة الثالثة.

و حديثا ، فقد تمكن العلماء من تخليق خنازير تحتوى على الجين المتحكم فى عملية رفض الأعضاء . بالرغم من أن ذلك مازال قيد البحث ، فإن زرع الأعضاء و الأنسجة مبشرا من منظور الطلب المتزايد وقلة المتاح من الأعضاء و النتيجة وجود قوائم انتظار طويلة للمرضى.

الفصل العاشر

الوراثة البشرية و وراثة السلوك

يمكن نظريا أن تطبق على الإنسان الأسس العامة التى تحكم تتابع الجينات على الكروموسومات و نظرية الارتباط و العبور و الطرق العامة لتحليل المجاميع الارتباطية ، التى سبق دراستها . إلا أنه ، من الناحية العملية ، نجد أن عمليات التحليل الوراثى للإنسان تتطلب إستخدام أساليب مختلفة لأسباب كثيرة منها : أن عدد أفراد النسل الناتج من أية أسرة يكون ، عادة صغيرا كما أن فترة الجيل طويلة جدا بالمقارنة بالكائنات الأخرى ، كما توجد أسباب أخلاقية ، أو دينية أو إجتماعية يستحيل معها إخضاع الإنسان لعمليات التهجين المتحكم فيه Controlled Mating كما هو الحال فى الكائنات الأخرى ، حيث يجب أن تكون الأفراد المتزاوجة لصفات معينة متفارقة حسب ما يتطلبه البحث.

لذلك إستنبطت طرق خاصة لرسم الخرائط الوراثية و هى:

- 1- تحليل سلاسل النسب فى العائلة و الارتباط.
- 2- الجرعات الجينية Gene Dosage Method.
- 3- التهجين فى الموقع بين جزيئات د. ن. أ

. *in situ* Hybridization

4- الإندماج الخلوى Cell Fusion.

طراز الهيئة الكروموسومية Karyotypes

يمكن تصنيف كروموسومات الإنسان و غيره من الكائنات حسب السمات الظاهرية.

و قد تبين أن أفضل دراسة للطرز الكروموسومية تتم عادة فى الدور الإستوائى المیتوزى ، حيث تكون الكروموسومات فى أقصى درجة من التحلزن و التغلظ ، حيث يمكن التعرف بسهولة على التفاصيل المورفولوجية للكروموسومات ، و ترتيبها فى أزواج متماثلة Homologous pairs وحيث يؤخذ فى الإعتبار الإختلافات فى الطول النسبى ، و موقع السنترومير ، و عدد و مواقع الحزم الهيتروكروماتينية التى تختلف حسب نوع تقنية الصبغ المستخدمة ، و غير ذلك من الصفات المورفولوجية حيث تأخذ أكبر الكروموسومات طولاً الرقم (1) ، و تتدرج إلى أن تأخذ أصغر الكروموسومات أقل رقم فى الهيئة الكروموسومية و هو الرقم 22.

1- الإقتصاعات أو الإقتضابات **Deficiencies or Deletions**.
تنتج عن كسرين في نقطتين و فقد القطعة الكروموسومية المحصورة بينهما.

2- التكرارات **Duplication**.
تنتج من حدوث تكرار مترادف لقطعة كروموسومية على نفس الكروموسوم.

3- الإقتلابات **Inversions**.
تنتج عن كسر في الذراع الكروموسومي و دوران القطعة المكسورة 180 ° و إعادة إلتحامها بحيث تصبح المواقع الوراثة معكوسة الترتيب.

4- الإنتقالات **Translocations**.
تنتج عن كسر في كروموسومين غير متناظرين و إنتقال القطع المكسورة بالتبادل بين الكروموسومين .

تحدث كل من الأنواع الثلاثة الأولى بصفة عامة على كروموسومات بمفردها. في حين تتضمن الإنتقالات إشتراك زوجين أو أكثر من الكروموسومات غير المتناظرة في عملية الإنتقال .
يمكن متابعة هذه التغيرات سيتولوجيا ، و وراثيا في بعض الكائنات، و في حالة تعذر ذلك ، فإنه يمكن الإستدلال عليها من الأشكال الكروموسومية غير العادية ، مثل العروات و التراكيب التصالبية أو الحلقية ؛ و التي تميز كل من هذه التغيرات في الدورين الإستوائى أو الإنفصالي في الميوزى الأول.
و يبين الجدول (1-10): أمثلة لبعض أنواع التغيرات الكروموسومية فى الإنسان. و يمثل الشكل (1-10) : منحى تكرار التغيرات الكروموسومية مع عمر الجنين. حيث يتضح أن حوالى 7.5 % من جميع الحالات الحمل فى الإنسان تحتوى على نوع أو أكثر من التغيرات الكروموسومية ، إلا انه يحدث لمعظم هذه الحالات إجهاض تلقائى ؛ بحيث ينخفض تكرار ظهورها فى المواليد إلى حوالى 0.6 % فقط.
و قد وجد أن حالات الإجهاض المبكر التلقائى تحتوى على نسبة شذوذ كروموسومى ، تصل إلى 60 % من إجمالى التغيرات الكروموسومية ، بينما تمثل الإجهاض المتأخر و المواليد الميتة Still births حوالى 5 % من التغيرات الكروموسومية.

تفيد دراسة طرز الهيئة الكروموسومية فى التعرف على الأشكال الطبيعية لكروموسومات الإنسان و عددها ، بحيث يمكن مقارنتها بأى شذوذ أو إختلافات عددية أو تركيبية ، و الربط بين تلك الإختلافات و بعض الصفات الوراثية . كما يفيد ذلك فى دراسة العلاقات التطورية **Phylogenetic relationships** بين الإنسان و غيره من الكائنات، وكذلك الحال بين الأنواع النباتية أو الحيوانية المختلفة .

كما تستخدم الحزم الصبغية و السمات المورفولوجية ، كعلامات مميزة ، ترتبط بها مواقع الجينات ، مما يفيد فى رسم الخرائط الوراثية.
لم يتم التحقق من العدد الحقيقى لكروموسومات الإنسان إلا فى عام 1956 حين أعلن تجيوليفان Tjio and Leven أن العدد الثنائى لكروموسومات الإنسان الطبيعى هو (2n=46) .

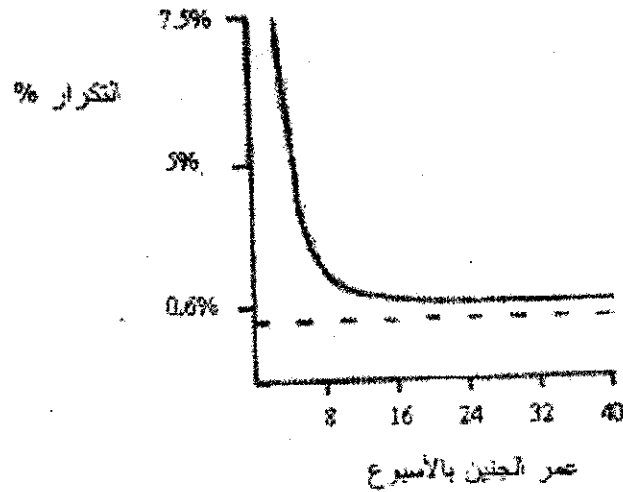
التغيرات الكروموسومية **Chromosomal Aberrations**

أن ثبات الكروموسوم ، كوحدة تركيبية ، يتمثل فى قدرته على التكرار **Replication** فى كل دورة إنقسام خلوى باعلى درجة من الدقة . إلا أنه قد تتعرض بعض الكروموسومات لتغيرات تلقائية **spontaneous** ؛ بحيث يتغير تركيب الكروموسوم فى بعض أجزائه. و يتضاعف هذا الكروموسوم المحتوى على تغيرات تركيبية فى كل دورة إنقسام ؛ مما يؤدي إلى التأثير على الطرز المظهرية ، و ظهور حالات مرضية متعددة و تشوهات خلقية خطيرة للفرد الحامل لمثل هذه الكروموسومات ، و لكن حدوث تغيرات كروموسومية تلقائية أمر نادر الحدوث فى الطبيعة.

من جهة أخرى ، يمكن إستحداث مثل هذه التغيرات بمعدل أعلى بالأشعة المؤينة ؛ مثل الأشعة السينية **x-ray** ، و بالمطفرات الكيميائية. كما تبين أن بعض الأمراض الوراثية مثل تناذر بلومز **Bloom's Syndrome** فى الإنسان يمكن أن يؤدي إلى زيادة معدل حدوث التغيرات الكروموسومية.

يمكن تقسيم التغيرات الكيميائية التركيبية التى يؤدي حدوثها إلى تغيرات ملموسة فى التتابع الخطى للجينات على الكروموسومات إلى أربع مجموعات رئيسية ، و هى :

جدول (10-1) أمثلة لبعض التغيرات التركيبية في الإنسان



شكل (10-1) منحنى تكرار التغيرات الكروموسومية مع عمر الجنين.

جدول (10-2): بعض التغيرات الكروموسومية التركيبية في الأطفال حديثي الولادة.

تكرار ظهوره عند الميلاد	نوع التغير الكروموسومي
500/1	الانتقال المتوازن .
2000/1	الانتقال غير المتوازن .
100/1	الإنقلاب السنترومييري .

يختلف نوع التغير الكروموسومي أيضاً بين هذه المجموعات ، ويبين الجدول (10-2) بعض أنواع التغيرات الكروموسومية في الأطفال حديثي الولادة .

ومن جهة أخرى قد تحدث تغيرات كروموسومية عددية numerical تؤدي إلى تشوهات خلقية و فيما يلي بعض الأمثلة لتناذر ناتجة عن التغيرات الكروموسومية العددية.

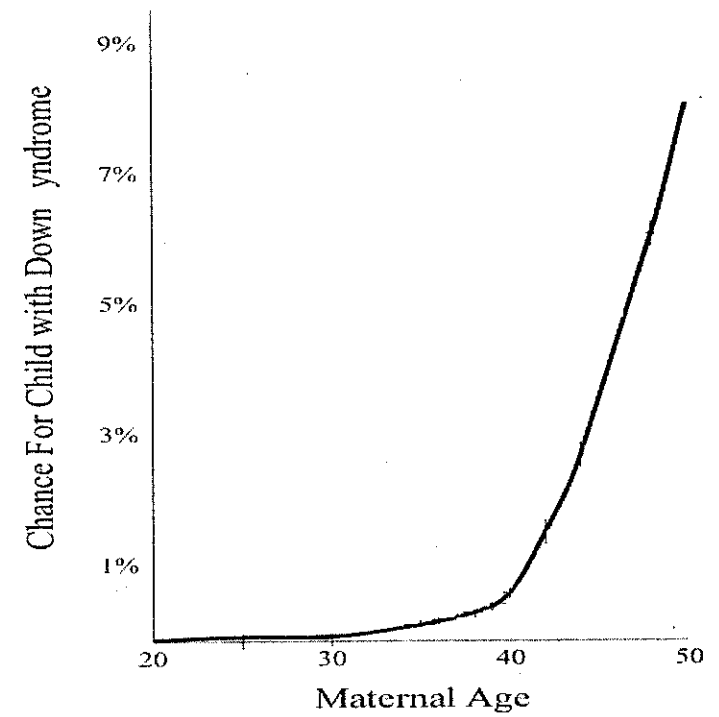
1- تناذر داون Down's Syndrome

و قد سمي بهذا الإسم ؛ نسبة إلى مكتشفه Down ، و يعرف أيضاً بتناذر المنغولية ، أو Trisomy - 21 . ترجع أسباب هذا التناذر إلى وجود

نوع التغير	الطراز الكروموسومي
انتقال متبادل متوازن ، يشمل كروموسوم 5، 10 (بين الذراع القصير من 5 و الذراع الطويل من 10).	46,XY,t(5:10)(p13;q25)
انتقال بإتحاد سنترومييري لكروموسوم 13، 14 .	45XX,t(13:14)(p11;q11)
نقص الذراع القصير لكروموسوم 5 (تناذر مواء القط).	46XY,(5) del (p25)
كروموسوم متشابه الأذرع (الذراع الطويل لكروموسوم X) .	46, X,iXq
تكرار جزئي للذراع القصير لكروموسوم 2 لكروموسوم 2	46,XXdup (2) (p13p22)
كروموسوم 3 حلقى .	46XY,r(3) (p26q29)
إنقلاب سنترومييري pericentric inversion للكروموسوم رقم 11 .	46XY(Inv)(11)(p15-q14)

الكروموسوم رقم 21 زائد نتيجة لعدم الانفصال في أثناء الإنقسام الميوزي الأول و ذلك في أكثر من 95 % من الحالات.

و لكن قد ينشأ أحياناً أثناء الميوزي الثاني .و تكون الأم عادة هي مصدر الكروموسوم الزائد في حوالي 80 % من الحالات ، بينما يكون الأب هو المصدر في حوالي 20 % من الحالات . وتبلغ نسبة ظهور هذا التناذر (مجموعة الأعراض المرضية) بين المواليد الأحياء حوالي 1:700 و لكن نسبة حدوث هذا التناذر في مجموع الحمل ، تكون أعلى بكثير عن ذلك إلا أن مايزيد عن 60 % منها يجهض تلقائياً ، و حوالي 20 % تولد ميتة. و قد تبين وجود علاقة بين عمر الأم عند الحمل ، و نسبة أو احتمال ظهور الإصابة مع تقدم الأم في العمر كما في (شكل 10 - 2).



شكل (10 - 2)

على سبيل المثال ، وجد أن المرأة الحامل عند عمر أعلى من 45 عاماً؛ يرتفع معدل أو احتمال ظهور تناذر داون في الجنين الذي تحمله إلى أكثر من 50 ضعفاً عن المرأة بعمر يتراوح من 15-19 عاماً؛

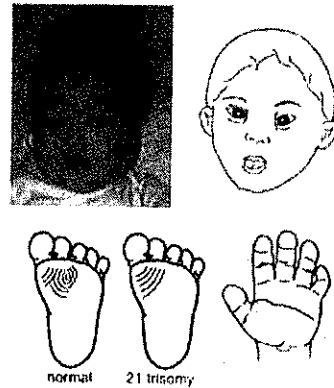
تتلخص أعراض الإصابة في أن ملامح الوجه تكون مميزة؛ حيث تكون ثنية الجفون مقلوبة إلى أعلى ؛ معطية ملامح منغولية ، كما توجد بقع في قزحية

العين ، و يكون الأنف صغيراً. و يكون الوجه مفلطحاً. كما يكون المولود ضعيف البنية بشكل ملحوظ و توجد ثنيات متتالية للجلد حول الرقبة ، و تكون الجمجمة قصيرة ، و الأذن غير طبيعية و منخفضة المستوى ، و يختفى الخط الوسطى في راحة اليد في أكثر من 50 % من الحالات ، و تكون الأصابع الصغيرة قصيرة و مثنية إلى الداخل (أصابع معوجة) ؛ و تظهر فجوة كبيرة بين إصبعي القدم الأول و الثاني و بطء في النمو الجسماني و التخلف العقلي الشديد (درجة الذكاء IQ أقل من 50). كما توجد عيوب خلقية في تكوين القلب ، و تظهر حالات متعددة للإصابة مثل عتامة عدسة العين Cataract، و حالات صرع و نقص في إفراز الغدة الدرقية، و عدم إتزان العنق ، يكون الطفل حساساً للإصابة بكثير من الأمراض .

يعتبر هذا التناذر مسئولاً عن حوالي ثلث حالات التخلف العقلي في الأطفال في عمر المدرسة كما يتأخر النضج الجنسي ، و يكون الفرد قصيراً ولا يزيد طوله عادة عن 150 سم . عندما تكون التشوهات شديدة فإن الموت في المراحل الأولى للطفولة، يكون هو السائد و لكن إذا كانت الأعراض أقل خطورة .. فيمكن للطفل أن يعيش حتى متوسط عمر 16 سنة و قد يصل إلى 40 عاماً. و يبين الشكل (10 - 3) السمات المظهرية لطفل بتناذر داون.



21 trisomy = Down syndrome



الشكل (10 - 3) السمات المظهرية لطفل بتناذر داون

كما يبين الشكل (10 - 4) طرز الهيئة الكروموسومية لطفل بتناذر داون

Trisomy 21

تناذر كلينفلتر Klinefilter Syndrome 47,XXY

يحدث في المواليد الذكور بنسبة 1:1000 ، و ترتفع النسبة بتقدم عمر الأم عند الحمل. يزداد معدل الإصابة في الذكور العقيمة (100 / 1000)، و في الذكور الموجودة في مصحات التخلف العقلي (10 / 1000).

يمكن تشخيص أعراض الإصابة في الفرد البالغ جنسياً أثناء فحص العقم؛ نظراً لأن هذا التناذر يعد من أكثر أسباب ضمور الغدد التناسلية و العقم في الذكور. وتكون الخصيتان صغيرتان جداً (أقل من 2 سم في الطول في الفرد البالغ) كما تفتش في إفراز المعدل الطبيعي من هرمون الذكورة (Testosterone) ، حيث يؤدي ذلك إلى ضعف ظهور الصفات الجنسية الثانوية ، و تضخم الثدي gynacomastia (40 %) و تكون الأطراف طويلة منذ مراحل الطفولة المبكرة و نسبة المناطق العلوية للمناطق السفلية للجسم منخفضة بشكل غير طبيعي كما في شكل (10-6).

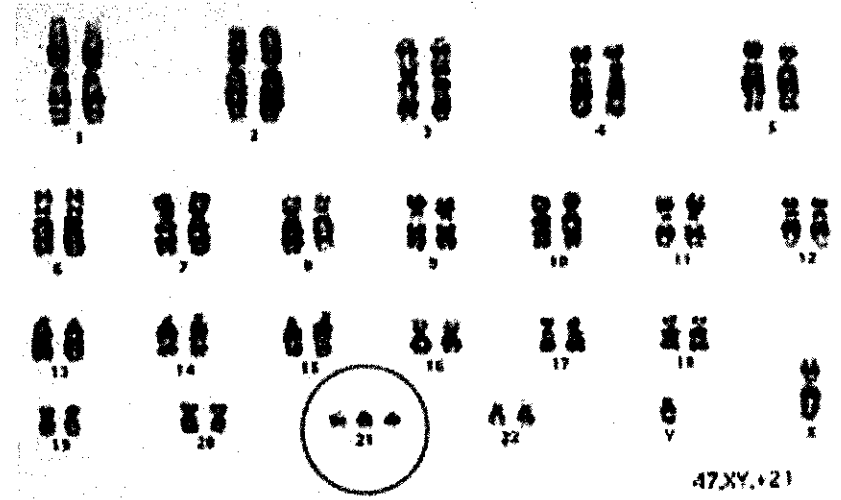
قد يصاب الفرد بمرض البول السكري ، الإنتفاخ ، مسامية و تخلخل العظام. ويمكن بإعطاء هرمون الذكورة Testosterone أن يحدث تحسن في ظهور الصفات الجنسية الثانوية ، و لكن دون حدوث أي تحسن في العقم فيما عدا الحالات الموازيكية. و يكون معدل الذكاء IQ أقل من المعدل الطبيعي بحوالي 10-15 درجة ، كما يكون مصدر الكروموسوم X الزائد هو الأم في حوالي 60% من الحالات ، في حين يكون مصدره الأب في حوالي 40% منها.

يمكن أن ينتج الكروموسوم الزائد ، نتيجة عدم الانفصال في الميوزي الأول أو الثاني في الأم ، و لكن في حالة الأب ، لا يحدث ذلك إلا في الميوزي الأول ؛ حيث ينتج حيوان منوي (XY).

ولا تزيد نسبة تكرار الإصابة في النسل من آباء أنجبوا فرداً بهذا التناذر عن النسبة العامة للمجتمع .

تناذر جاكوب 47,XYY

يبلغ معدل حدوث الإصابة بهذا التناذر حوالي 1:1000 بين المواليد الذكور ، ولا يبدو هناك علاقة بين عمر الآباء عند الحمل و معدل الإصابة . و يرتفع تكرار ظهور التناذر بين الذكور في السجون الخاصة بالأفراد ذوى التخلف العقلي (20 : 1000) ، و بين الرجال المتخلفين عقلياً (3 : 100) لا توجد أعراض محددة لهذا التناذر ، و لو أن معدل الذكاء منخفض بمعدل 10-15 درجة أقل من الطبيعي.



شكل (10-4): طراز الهيئة الكروموسومية لطفل بلنتاندر داون Trisomy 21

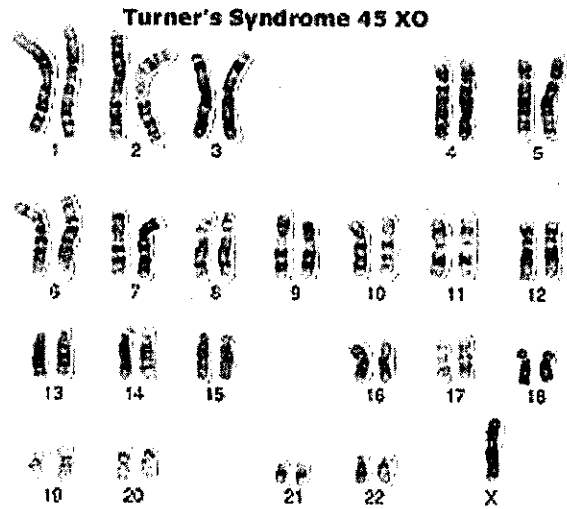
تناذر إدوارد Trisomy 18

سمى هذا التناذر نسبة إلى مكتشفه Edward و تبلغ نسبة الإصابة بهذا التناذر 1:3000 بين المواليد الأحياء ، و تتأثر نسبة الإصابة بعمر الأم عند الحمل. إلا انها تكون أعلى بكثير في الأجنة ، و لكن حوالي 95 % من الأجنة المصابة تجهض تلقائياً.

و يرجع السبب في هذا التناذر إلى عدم الانفصال الميوزي (1 أو 2) للكروموسوم رقم 18 في الخلايا التناسلية لأحد الآباء. و قد وجد أن الإصابة بهذا التناذر بين الأطفال حديثي الولادة تزداد في المواليد الإناث عن الذكور ؛ مما قد يدل على زيادة نسبة الإجهاض التلقائي في الأجنة المذكرة المصابة.

تتلخص أعراض الإصابة في إنخفاض الوزن عند الولادة ، و ظهور تشوهات متعددة على المولود المصاب ، تشمل الشكل المميز للججمة ، الذقن الصغير ، و مؤخرة الرأس البارزة ، و الأذن المنخفضة المستوى و المشوهة ، و اليد المضمومة مع تشابك إصبعي السبابة و الإصبع الخامس كما في شكل (10-5) ، كما تكون الأقدام معوجة و عظمة القص قصيرة.

تتميز أعضاء الجسم المختلفة ؛ و خاصة : القلب و الكليتين بنقص في التكوين و تشوهات خلقية و يموت حوالي 30 % من المواليد خلال شهر الولادة ، ولا يعيش أكثر من 10 % إلى ما بعد السنة الأولى من العمر ، و يكون النمو الجسماني و العقلي بطيئاً جداً في معظم الأطفال المصابين .

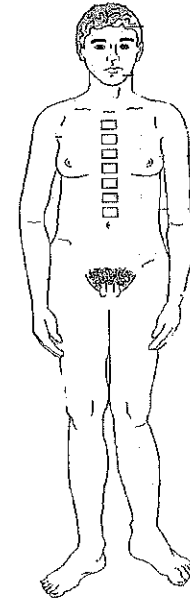


شكل (10-7): طراز كروموسومى لطفلة مصابة بتناذر تيرنر

إلا أن التشخيص عادة يتم في مراحل تالية عند فحص أسباب قصر القامة ، أو عدم حدوث الطمث أو إنقطاعه المبكر. و يبدو قصر القامة واضحاً منذ مراحل الطفولة مع تناسب أجزاء الجسم ، ولا تحدث الزيادة في الطول ، المصاحبة عادة لسن المراهقة ، و يكون الطول عند البلوغ متراوحاً بين 125 - 150 سم حيث يميل الصدر إلى الإتساع و ضمور الثدي و تباعد حلمات الثدي عن بعضها كثيراً ، و ينخفض خط الشعر ، و تكون الرقبة محتوية على ثنيات جلدية (شكل 10 - 8). و قد تنمو المبايض طبيعياً حتى الإسبوع الخامس عشر من الحمل ثم تبدأ المبايض في الإضمحلال و الإختفاء ؛

تكون المبايض أثرية عند الولادة ؛ مما يؤدي إلى عدم ظهور الصفات الجنسية الأنثوية الثانوية في المرأة ، و قد يسبب أحياناً إضمحلال جزئى فقط في المبايض ، و يمكن أن يحدث الطمث لعدة شهور ، ثم يختفى. يصاحب هذا التناذر تشوهات خلقية في القلب ، و ارتفاع ضغط الدم ، و نزيف معدى معوى ، وربما لا يتأثر مستوى الذكاء أو متوسط العمر بهذا التناذر.

يمكن بالعلاج بهرمونات الأنوثة أن تظهر بعض الصفات الجنسية الثانوية ، ولكن يبدو أنها لا تتجح في علاج قصر القامة أو العقم. يمكن أن ينشأ كروموسوم X الأحادى monosome ؛ نتيجة لعدم الانفصال الميوزى فى أى من الأبوين.



الشكل (10-6): رجل مصاب بتناذر كلينفتر

يتصف الأفراد المصابون بالطول الزائد و لكن قد تكون نسب أجزاء الجسم طبيعية. و ينشأ هذا التناذر عند إنتاج حيوان منوى بتركيب YY فى الإنقسام الميوزى الثانى للأب المذكر أو نتيجة لعدم انفصال كروموسومى Y. يكون إحتمال تكرار ظهور الإصابة فى الإخوة التاليين للمصاب ، عادة ، بنفس المعدل العام للمجتمع .

تناذر تيرنر (45,XO) Turner syndrome

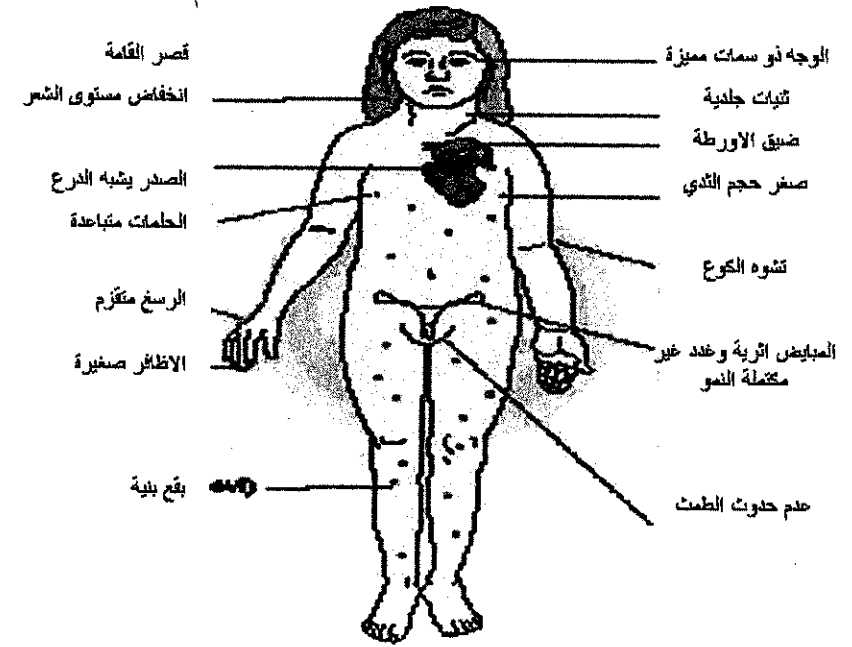
يصل معدل حدوث هذا التناذر بين المواليد الإناث إلى 1 : 5000 وتكون النسبة أعلى بكثير عادة عند بدء الحمل ، و لكن أكثر من 99 ٪ من الحالات المحتوية على هذا التناذر يحدث لها إجهاض تلقائى ، ينتج هذا التناذر نتيجة لغياب أحد كروموسومى X من الهيئة الكروموسومية كما فى الشكل (10-7). تشمل الأعراض فى الطفلة الحديثة الولادة ظهور ثنيات جلدية متعددة فى الرقبة ، و ظهور إنتفاخات ليمفاوية سطحية تحت الجلد.

بالإضافة إلى هذه التغيرات العشوائية ، يوجد عدد من التغيرات الكروموسومية التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً ببعض أنواع معينة من السرطان خاصة في حالة أمراض الدم مثل سرطان الدم Leukemia ، فعلى سبيل المثال و من المعروف أن سرطان الدم المزمن Chronic myelogenous leukemia مرتبط بما يعرف بـ كروموسوم فيلادلفيا (22q) ، و الناتج من إنتقال الذراع الطويل للكروموسوم رقم 22 إلى الذراع الطويل للكروموسوم رقم 9 ، كما أن النقص في جزء من الذراع القصير للكروموسوم رقم 11 يكون عادة مرتبطاً بسرطان الكلية المسمى بـ " ورم ولمز Wilms tumor ، و الذي ينتشر بين الأطفال .

و قد تبين أن لمعظم ، و إن لم يكن جميع ، هذه التغيرات الكروموسومية نقطة كسر بالقرب من أحد مواقع الجينات المسرطنة Oncogenes . و قد أمكن التعرف حتى الآن على أكثر من 100 موقع لهذه الجينات على الكروموسومات ، و ذلك في الجينوم الأحادي للإنسان . و لم تعرف حتى الآن الوظيفة الطبيعية لمعظم هذه الجينات ، و لكن يبدو أنها تلعب دوراً في تنظيم نمو و تمايز الخلايا ، إذا وجد أن بعضها يتحكم في إنتاج بعض عوامل النمو growth factors ، بينما ينتج البعض الآخر مستقبلات لبعض عوامل النمو growth factor receptors .

وعندما يحدث تغير كروموسومي معين بالقرب من جين مسرطن ، فقد يؤدي ذلك إلى أن ينشط هذا الجين ، معطياً تعبيراً غير طبيعي ، أو شاذاً ، بحيث يحفز التكاثر و الإنتشار غير المنتظم للخلية التي تحمله . إلا أنه وجد أنه لا يكفي إحداث طفرة وحيدة في أحد المواقع المسرطنة ، لكي تؤدي إلى السرطان ، بل لابد أن تحدث على الأقل طفرتين إلى أربع طفرات مختلفة لهذه الجينات في نفس الخلية ، لكي تتحول الأخيرة إلى خلية سرطانية . و عموماً ... فإن كل نوع من السرطان يتميز بوجود جينين مسرطنين متخصصين على الأقل . و قد تبين وجود علاقة بين مواقع بعض الجينات المسرطنة و نقط الكسر في بعض الكروموسومات المحتوية على بعض التغيرات الكروموسومية ، في الإنسان المرتبطة بحدوث أنواع معينة من الخلايا السرطانية . و منه يتضح التالي :

1- السرطان الليمفاوي و سرطان المبيض يكونان مصحوبان بوجود موقع لجين مسرطن على الأقل قرب نهاية الذراع الطويل لكروموسوم رقم 6 ، ويكون ذلك مرتبطاً بحدوث نقص أو حذف (-6q) في هذه المنطقة بالإضافة إلى وجود كروموسوم زائد .



شكل (10-8) : أنثى بالغة مصابة بتناذر تيرنر

علاقة التغيرات الكروموسومية بالسرطان :

من المعروف أن السرطان يحدث عندما تفقد الخلية القدرة على السيطرة على الإنقسام و النمو ، بحيث تستمر هذه الخلية في الإنقسام غير المنتظم ، و الإنتشار ، أو الإنبثات metastasis في الأنسجة المجاورة ، حيث ينشأ النسيج السرطاني غالباً من إنقسام متال لخلية طافرة ، أصبح نموها غير منتظم ، و بذلك تكون الخلايا السرطانية ما يعرف بالمستعمرة أو الكلون Clone .

و بإستمرار النمو لهذا الكلون ، قد يحدث لكثير من الخلايا داخل الكلون بعض التغيرات الكروموسومية مثل زيادة كروموسوم أو فقد كروموسوم أو حذف شظية كروموسومية أو تكرار أو إنتقال .

وجد أن التغيرات التي تحتويها الخلايا السرطانية كثيرة و متنوعة ، و قد تختلف بين الخلايا السرطانية في نفس الفرد ، أو بين أفراد مصابة بنفس النوع من السرطان . يعد تراكم التغيرات الكروموسومية في هذه الخلايا نتيجة للنمو غير المنتظم .

جدول (10-3) : ملخص لتكرار حدوث بعض الأمراض

الوراثية الرئيسية في المجتمعات البشرية .

تكرار حدوثها لكل ألف مولود	الأمراض الوراثية
	أ- السائدة الأتوسومية :
5	سرطان القولون الوراثي
5	سرطان الثدي الوراثي
2	ارتفاع نسبة الكوليسترول العائلي
0.5	مرض هنتجتون
0.1	العمى السائد
0.1	الصمم الخلقي السائد
	ب- المتنحية الأتوسومية
0.5	التليف الحويصلي
0.5	التخلف العقلي المتنحي
0.2	الصمم الخلقي
0.1	البول الفينولي
0.1	العمى المتنحي
5 - 25%	بيتا ثاليسيميا (فقر دم البحر المتوسط)
	ج- المرتبطة بالجنس : تكرار حدوثه لكل ألف مولود ذكر
80	عمى الألوان (الأحمر / الأخضر)
0.5	تناذر كروموسوم الجنس X الهش
0.5	التخلف العقلي المرتبط بالجنس
0.3	ضمور العضلات (DMD)
0.2	هيموفيليا A (عامل VIII)
0.03	هيموفيليا B (عامل IX)

٢- إن سرطان الدم الحاد النخاعي و سرطان بيركت الليمفاوى ، وكذلك سرطان الدم الحاد اللايمفاوى كلها تنتج عن تغيرات كروموسومية فى الكروموسوم رقم ٨ و قد أمكن تحديد موقعين للجينات المسرطنة a,b ، و يكون ذلك مصحوباً بتغيرات كروموسومية ، نشأت عن نقط كسر فى هذه المنطقة بالذات (قرب نهاية الذراع الطويل لكروموسوم ٨).

و كانت التغيرات الكروموسومية المصاحبة لهذه السرطانات ، هى : إنتقال متبادل بين كروموسومى ٢١ و ٨ : $t(8,21)a$ و إنتقال آخر بين $t(8,14)a$ ؛ و ذلك بالإضافة إلى وجود الكروموسوم الثامن فى حالة ثلاثية.

٣- سرطان الدم المزمن Chronic myelogenous leukemia ناتج عن إنتقال الذراع الطويل لكروموسوم ٢٢ إلى الذراع الطويل لكروموسوم $t(9,22)$ ، و يكون موقع الجين المسرطن قرب نهاية الذراع الطويل لكروموسوم 9 و نقطة الكسر فى نفس المنطقة .

٤- سرطان الكلية ، و المعروف بإسم ورم ويلمز Wilms tumor ينتج عن تغيرات كروموسومية فى الكروموسوم رقم ١١ ؛ حيث يحدث نقص فى الذراع القصير لهذا الكروموسوم $(11p-)$ ، و شملت منطقة التغيرات موقع الجين المسرطن (ras-H) على هذا الذراع.

يسود الاعتقاد بأن الإرتباط الوثيق بين مواقع التغيرات الكروموسومية و بين مواقع الجينات المسرطنة فى هذه الحالات السرطانية قد يفسر على أساس أن عملية إعادة تنظيم أو ترتيب الكروموسومات فى أثناء التغير الكروموسومى ، يؤدى إلى تحفيز ، أو طفور الجينات المسرطنة بحيث تتحول من الصورة العادية المنظمة لتكاثر الخلايا العادية إلى جينات طافرة فائقة النشاط ، بحيث تؤدى فى النهاية إلى نشأة الخلايا السرطانية .

بعض الطفرات المهمة فى الإنسان :

بعد الإستعراض المختصر لبعض التغيرات الكروموسومية سوف نقوم بدراسة بعض الطفرات الجينية التى تؤثر على صحة و حياة الإنسان. و قد أمكن حصر ما يزيد على ٦٦٧٨ مرض وراثي ناتج عن حدوث طفرات فى جينات فردية فى الإنسان (جدول ١٠-٣).

و من جهة أخرى يبين الجدول (10-4) ملخص لتكرار حدوث بعض الأمراض الوراثية الهامة في العوائل البشرية.

جدول (10-4) عدد الصفات المحكومة بجين واحد في الإنسان

نوع الصفة (المرض الوراثي)	العدد
صفات أتوسومية سائدة	4458
صفات أتوسومية متنحية	1730
صفات مرتبطة بكروموسوم X	412
صفات مرتبطة بكروموسوم Y	19
صفات في كروموسوم الميتوكوندريا	59
المجموع	6678

أولاً: الطفرات التي تؤثر على عمليات الأيض:

و هي الطفرات التي تحدث خلافاً في عمليات التمثيل الغذائي لبعض المركبات في الجسم ، نتيجة لنقص إنزيم معين في سلسلة تفاعلات الأيض الوسطية لبعض المركبات ، و قد أطلق عليها جارود Garod عام 1902 إسم أخطاء الأيض الموروثة . Inborn Errors of Metabolism

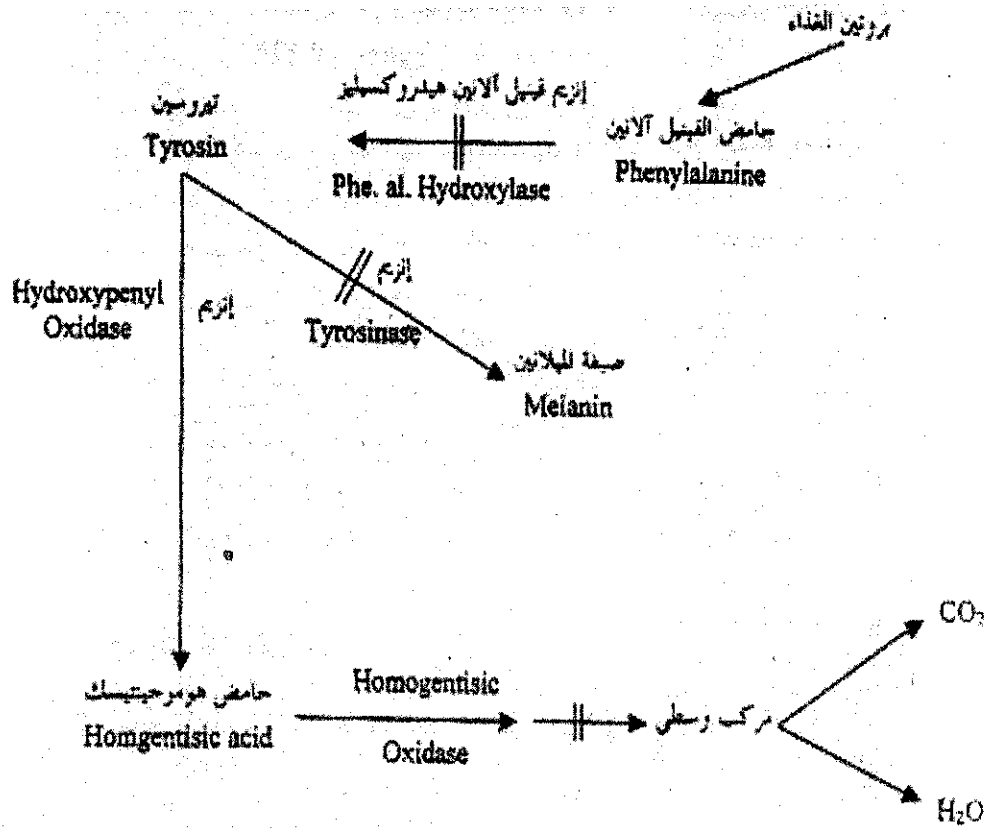
وسوف نتعرض لثلاث طفرات من هذا النوع، التي تؤثر كل منها على إنزيم معين في دورة التمثيل الغذائي للحامض الأميني فينيل ألانين Phenylalanine .

و يبين الشكل التخطيطي (10-9) أجزاء من الخطوات في سلسلة الأيض لهذا الحامض .

هناك ثلاث طفرات أتوسومية متنحية تحدث في ثلاث أماكن متفرقة (و كلها من نوع طفرات الإقتضاب أو الحذف deletion) ، و تؤدي كل منها إلى ظهور أحد الأمراض الوراثية في الإنسان و هي كالتالي:

1- مرض البول الفينولي (Phenyl Ketonurea (PKU)

حيث يؤدي حدوث طفرة أتوسومية متنحية على الكروموسوم رقم 12 في الجين المسؤول عن إنتاج إنزيم Phenylalanine hydroxylase إلى إنتاج إنزيم غير فعال ، مما يؤدي إلى تعطيل خطوة تحويل حامض الفينيل ألانين إلى تيروسين Tyrosine .



شكل (10-9): أجزاء من خطوات سلسلة الأيض للحامض الأميني فينيل ألانين (وتبين العلامة || موقع حدوث الطفرات المؤدية إلى توقف إنتاج أحد الإنزيمات الأساسية في تفاعلات الأيض الوسطية لبعض المركبات).

و ينتج عن ذلك تراكم حامض الفينيل ألانين و فينيل بيروفيك في البول و الدم. و تظهر الإصابة في الأسابيع الأولى من الولادة ، حيث يمكن تشخيص الإصابة في المولود باختبار كلوريد الحديدك لوجود الفينول في عينة من بول الطفل حديث الولادة ، فيظهر لون أخضر في حالة وجود فينولات. و يكون لون الجلد المولود عادة أشهب ، نتيجة لفقد الصبغات الملونة للجلد كما يكون لون الشعر فاتحاً و العيون عادة زرقاء اللون ، ولا يستطيع مواجهة الشمس لغياب الصبغات الواقية و التي تعد بمثابة مرشحاً للضوء في الأفراد الأصحاء ، و ذلك لغياب التيروسين اللازم لتكوين صبغة الميلانين .

القوقازى عموماً فى حوالى فرد واحد لكل أربعين ألف فرد، بينما يرتفع معدل ظهورها فى إحدى القبائل الهندية الموجودة فى بنما إلى واحد لكل ١٤٣ فرداً.

٣. مرض البول الأسود Alkaptonuria

ينتج هذا المرض من طفرة متنحية أوتوسومية تؤثر على الجين الخاص بإنتاج إنزيم Homogentisic oxidase مما يؤدي إلى إنتاج إنزيم غير فعال لا يستطيع أكسدة حامض الهوموجينيتيك إلى ثانى أكسيد الكربون و الماء ، مما يؤدي إلى تراكم الهوموجينيتيك فى الدم و البول و بتعريض البول للهواء ، يأخذ لونا أسود ، نتيجة لتأكسد حامض الهوموجينيتيك ، خاصة تحت الظروف القاعدية ، و هو مرض بسيط ولا يؤثر كثيراً على الفرد المصاب ، فيما عدا حالات ترسيب للحامض قد تحدث حول صوان الأذن ، و فى مناطق مختلفة من الجسم و خاصة فى المفاصل مسببة إلتهاب المفاصل.

ثانياً: بعض الأمراض الوراثية الناشئة عن طفرات جينية أخرى:

(١) التليف الحويصلى Cystic Fibrosis

ينتج عن طفرة متنحية أوتوسومية على الكروموسوم رقم ٧ فى الجين المسئول عن إنتاج إنزيم Glycosyl Transferase ، اللازم لإنتاج البروتينات السكرية التى تدخل فى تكوين السائل المخاطى. مما يؤدي إلى إنتاج سائل مخاطى غير طبيعى ، شديد اللزوجة لا يلبث أن يجف داخل القنويات الموصلة من الغدد المفرزة له ، فيحدث إنسداد بها مما يؤدي إلى تليف الأنسجة ، و ظهور أنسجة ميتة scar tissues فى أماكن التليف مثل الكبد ، و البنكرياس و الغدد العرقية.

و تحدث أخطر الحالات نتيجة لجفاف السائل المخاطى فى الشعب و فى الحويصلات الهوائية للرئتين ، مما يسبب إنسدادها و يصاب المريض بإلتهاب شعبى مزمن و قصور حاد فى وظائف الرئة ، و يعد هذا أكثر أسباب الوفاة شيوعاً من هذا المرض ، كما يؤدي تليف أنسجة البنكرياس ، و الكبد و الأمعاء إلى ظهور أعراض مرضية خطيرة ، حيث يقل إفراز إنزيمات البنكرياس مما يسبب إضطرابات هضمية متعددة. كما يؤثر تليف الكبد على وظائفه الحيوية ، و كذلك فى إنتاج العصارة الصفراوية اللازمة لإستحلاب الدهون و هضمها.

و تكمن خطورة هذه الحالة فى أنها إذا لم يتم تشخيص المرض فى المولود فى الأسبوع الأول أو قبل شهر على الأكثر من عمره، تتراكم كميات كبيرة من الفيولات فى الدم ، و تصل إلى خلايا المخ فتتسبب هذه الأخيرة بها ، مما يؤدي إلى تلف دائم لهذه الخلايا ، يسبب تخلفاً عقلياً مصحوباً بنوبات تهيج عصبى .

و يمكن وقاية الطفل المصاب إذا تم التشخيص مبكراً ، و ذلك بتقديم وخبثات خاصة تحتوى على نسبة منخفضة جداً من حامض فينيل الآمين ، يضاف إليها التيروسين و ذلك حتى عمر 6 سنوات ، ينجو بعدها الطفل من الإصابة بالتخلف العقلى ، و الأعراض المرضية الأخرى .

وفى حالة الإناث المتزوجات ، يجب إعادة التغذية على اللوجبات الخاصة قبل و أثناء فترة الحمل ، بحيث يظل الفينيل الآمين ، فى الدم منخفضاً (120- 480 ميكرومول / لتر) حتى لا يتأثر الجنين عند الحمل.

2. المهاق أو الألبينو Albinism

يطلق على الفرد المصاب أحيانا اسم عدو الشمس ، نظراً لعدم قدرته على مواجهة ضوء الشمس ، لغياب صبغة الميلانين فى الجلد و فى الجفون و العيون ، مما يجعلها حساسة جداً عند التعرض لأشعة الشمس. حيث تعد صبغة الميلانين بمثابة مرشح للأشعة فوق البنفسجية و غيرها من الأشعة الضارة . و يكون لون جلد الطفل وردياً مائلاً إلى الإحمرار ، ولا يستطيع إكتساب اللون البرونزى sun tan عند التعرض للأشعة الشمس و يكون لون الشعر أبيض فاتح ، و العيون زرقاء فاتحة اللون عادة ، أو مائلة للإحمرار. و تحدث الطفرة تغيراً فى الجين المسئول عن إنتاج إنزيم Tyrosinase المسئول عن إنتاج صبغة الميلانين ، بحيث لا ينتج إنزيماً فعالاً فى الأطفال المصابة بهذا المرض.

يمكن الكشف عن وجود إنزيم تيروسينيز من عدمه فى بصيلات الشعر Hair bulbs حيث تؤخذ عينة منه و تحضن مع حامض التيروسين لمدة 12 ساعة، ثم تفحص تحت المجهر الضوئى للكشف عن وجود الصبغة ، فإذا لم تظهر صبغة الميلانين فيدل هذا على الألبينو النموذجى.

و يكون الفرد المصاب عادة طبيعياً و قدراته العقلية طبيعية ، و تختلف نسبة الإصابة بهذه الطفرة بين الشعوب ، فهى تظهر مثلاً فى الجنس

يعد هذا المرض من أكثر الأمراض الوراثية التي تصيب الجنس القوقازي ، و يحدث في الولايات المتحدة الأمريكية بمعدل 1 لكل 250 مولوداً ، و يعرف منذ القدم بأنه مرض الطفولة المميت. لا يزيد متوسط عمر المريض عن 19 عاماً.

يتميز الفرد المصاب بوجود نسبة عالية غير عادية من كلوريد الصوديوم في العرق ، و غياب إنزيم التيريبسين من العصارة البنكرياسية ، و ارتفاع مستوى بروتينات المناعة المتفاعلة مع التيريبسين في السيرم ، و قد يؤدي الإفراز المستمر للعرق إلى مشاكل فسيولوجية خطيرة ، و أهمها : الإنهيار الحراري Thermal collapse .

(2) مرض الجلاكتوسيميا Galactosemia

و هو من الأمراض الخطيرة الناشئة عن طفرة متناحية أوموسية على الكروموسوم رقم 9 في موقع الجين المسؤول عن إنتاج إنزيم Galactose 1-Phosphate uridylyl transferase (GALT) حيث يؤدي إلى إنعدام إنتاج هذا الإنزيم ، فيسبب عجز المولود عن هضم و تمثيل الألبان و منتجاتها.

يتصف المولود حديث الولادة بفقدان الوزن ، و القيء المستمر و تضخم الكبد ، و إصفرار الجلد Jaundice ، و مرض المياة البيضاء في العين Cataract و الحساسية للإصابة بالأمراض المعدية ، و وجود مواد مختزلة في البول (الجلكتوز) ، و كذلك غياب إنزيم GALT في كرات الدم الحمراء.

يمكن علاج المولود بمنع اللبن و منتجاته من غذائه للمحافظة على حياته ، و بذلك لا يتأثر مستوى نكاه الطفل أو عمره ، و لكن لابد أن يتم ذلك قبل وصول عمر الطفل إلى شهر واحد ، و إلا أصيب بتخلف عقلي حاد ، و لذلك .. تبدو أهمية التشخيص في العمر المبكر للطفل neonatal diagnosis للتأكد من وجود GALT. و يبلغ معدل الإصابة بهذا المرض: 1/40000 مولود .

(3) رعشة هنتجون Huntington's Chorea

يرجع هذا المرض إلى طفرة سائدة أوموسية في الكروموسوم رقم 4 و لكن أعراض الإصابة لا تبدأ في الظهور إلا بعد وصول المصاب إلى عمر 35 عاماً أو أكثر ، حيث يكون غالباً ، قد تزوج و أنجب أطفالاً

قد يحملون هذا المرض قبل أن يكتشف إصابته به ، مما يزيد من معدل إنتشار هذا المرض الوراثي.

تتلخص أعراض المرض في حدوث رعشة عصبية مستمرة في عضلات الجسم و الأطراف لا يمكن التحكم فيها تشبه الرقصة ، كما تظهر أعراض عصبية نفسية متعددة ، و يحدث تدهور مطرد في التخلف العقلي و الإعاقة الجسمانية، و يموت المصاب عادة بعد حوالي 10-15 سنة من بدء ظهور الأعراض المرضية.

(4) ارتفاع نسبة الكوليسترول العائلي

Familial Hypercholesterolaemia

يحدث هذا المرض نتيجة طفرة سائدة أو توسومية على الكروموسوم رقم 19 و تبدأ أعراض الإصابة في الظهور في العقد الثالث أو الرابع من العمر ، حيث تظهر مناطق مصفرة برونزية متورمة خاصة في أربطة اليدين ، و تقوس في القرنية ، و قصور في الدورة الدموية كما يتعرض المصاب لعدد من أمراض القلب .

يتميز المصاب أيضاً بارتفاع حاد في نسبة البروتينات الدهنية المنخفضة الكثافة في الدم ، خاصة الكوليسترول ، نتيجة لإنخفاض ميكانيكية التخلص من هذه الدهون ، لعدم وجود مستقبلات كافية لها . تؤدي الإصابة إلى الموت المبكر ، نتيجة لأمراض القصور في وظائف القلب . و يموت أكثر من 50 % من الأفراد المصابة عند عمر 60 عاماً إلا إذا عولجوا من أمراض القلب .

بعض الأمراض الوراثية المرتبطة بالجنس:

1. عمى الألوان:

يحمل الرجل المصاب بعمى اللون الأخضر أليلاً مفرداً متحياً (g) على كروموسوم X . و حيث أن كروموسوم Y لا يحمل جينا خاصة برؤية الألوان فإن الأليل المفرد يظهر تأثيره مسبباً عمى الألوان. و إذا كانت زوجة هذا الرجل أصيلة للأليل السائد g+ للرؤية الطبيعية للألوان ، فإن جميع بناتهم سيحصلن على كروموسوم X مصدره الأم و يحمل الأليل g+ كما يحصلن على الأليل المتحى من الأب و بالتالي سيصبحن خليطات مع عدم ظهور عمى الألوان لديهن. و يحصل الأبناء ذوى كروموسوم X المفرد على أليل واحد g+ من الأم و بالتالي سيكونوا خالين من مرض عمى الألوان . و سينتقل كروموسوم Y ، الذى لا يحمل أليل لهذه الصفة ،

الأرجل و الصدر ضعيفة متسيبة و يصاب الأطفال عادة بالشلل و العجز و الكساح في خلال منتصف عمر المراهقة أو قرب آخره.

و في النهاية يموتون جميعاً قبل بلوغهم سن 21 سنة .و يتوقع أن تكون جميع الأطفال الإناث الآتية من أم حامله لهذا المرض طبيعيات نظراً لأن احتمال أن يكن أصيلات لجين متتحي مرتبط بالجنس غير وارد بالمرّة.

3- هيموفيليا A (مرض النازف)

يحدث نزيف متكرر سواء تلقائياً أو بعد أى جرح أو عملية جراحية و تجمعات دموية تحت الأنسجة الرخوة أو في المفاصل و يكون مستوى عامل التجلط VIII بنسبة 30% أقل من الطبيعي ، (أقل من 1% خطير ، 1-5% متوسط الخطورة ، 5-30% قليل الخطورة). و يمكن علاجه بالحقن في الوريد بعامل التجلط VIII لتعويض نقص هذا العامل في الدم. و يحكم هذا المرض عامل متتحي مرتبط بالجنس ناتج عن طفرة متتحية في الجين المسئول عن عامل التجلط VIII.

علاقة الملوثات البيئية ببعض التشوهات الخلقية المتعددة:

توجد ملوثات بيئية كثيرة تسمى Teratogens ، تتميز بقدرتها على إحداث تشوهات خلقية متعددة في الأجنة أثناء الحمل .و يبين جدول (10-5) بعض هذه الحالات .

و يظهر من الجدول أن بعض الملوثات عبارة عن أمراض فيروسية ، تصيب الأم أثناء الحمل في حين يكون بعضها الآخر عبارة عن عقاقير قد تتناولها الأم أثناء الحمل لعلاج بعض الأمراض إلا أن التأثيرات الجانبية لمثل هذه الأدوية تكون خطيرة.

و هناك فترة حرجة لكل من هذه الملوثات البيئية Teratogens ، بحيث تكون الخطورة في أعلى معدل لها خلال فترات معينة من الحمل ، ثم يقل معدل الخطورة بعد هذه الفترة الحرجة ، و يبدو أن الجنين في مراحل نموه المبكرة جداً ، يكون عادة مقاوماً للملوثات البيئية. و في معظم الحالات يكون أعلى معدل تعرض للإصابة في خلال 4-8 أسابيع من آخر دورة طمث عند المرأة الحامل.

و هناك بالطبع فروق بين الأفراد في مدى حساسيتها لفعل هذه العوامل ، نتيجة للاختلاف الفسيولوجي و الأيضي في الأم أو الجنين .. و على الرغم من أن بعض الأدوية الأخرى مثل:

من الأب إلى أبنائه فقط .و في الجيل التالي سيكون حوالي نصف عدد الأبناء من الأم الحاملة طبيعيين و النصف الآخر مصابين بعمرى الألوان حيث يتم إنعزال كروموسوم X الذي يحمل الأليل g+ إلى حوالي نصف جاميطات الأم الخليطة بينما سيحمل النصف الآخر الأليل g . و إذا كانت جاميطات الأب عادية g+ فإن نصف البنات الآتية من أم حامله سيكون حاملات للصفة بدون أن تظهر عليهن .

و يفسر إنعزال كروموسوم X و ظهور الأليل المتتحي المفرد في الذكور نصفه التركيب الجيني إرتفاع نسبة ظهور عمى اللون الأخضر في الذكور عن الإناث . و تصل نسبة عمى اللون الأخضر في الذكور من الجنس القوقازي في الولايات المتحدة إلى حوالي 5 في المائة بينما تكون أقل من 1 في المائة في الإناث ، إلا أن التكرار الجيني يختلف بين المجاميع المنحدرة من أصول مختلفة. و يوجد حوالي 4 في المائة فقط من الزوج في الولايات المتحدة عندهم عمى اللون الأخضر.

يمكن تلخيص الأسس التي يتم بها التعرف على الصفات المرتبطة بالجنس (المرتبطة بكروموسوم X) من دراسات سجلات النسب فيما يلي:

1. تظهر الصفات بتكرار أعلى في الذكور عن الإناث.
2. تنتقل الصفات من الأب المصاب من خلال بناته إلى نصف أحفاده الذكور.
3. لا يمكن إنتقال أليل مرتبط بالجنس من الأب إلى الإبن مباشرة.
4. تكون جميع الإناث المصابة ناشئة من آباء مصابه و أمهات حاملة للصفة أو مصابة.

و جميع هذه الأسس مترتبة على تعريف الإرتباط بالجنس .

2- ضمور العضلات في البالغين

يرجع مرض ضمور العضلات في البالغين إلى جين متتحي مرتبط بالجنس أيضاً. إذا عرف أن الأم حامله لهذا الجين، سواء من دراسة سجل النسب الخاص بها أو من خلال الإختبارات الوراثية البيوكيميائية المتاحة، فإن حوالي نصف أولادها الذكور سيكونون مصابين.

و يمكن تمييز الجنين الذكرى بالفحص الكروموسومي . و يؤدي مرض ضمور العضلات المبكر، و الذي يصيب الذكور عادة قبل وصولهم إلى مرحلة المراهقة إلى تدهور مضطرد و سريع في خلال سنين المراهقة حيث تصبح عضلات

جدول رقم (10-5): بعض الملوثات البيئية Teratogens الشائعة و تأثيرها على الإنسان.

اسم الملوث البيئي	الفترة الحرجة في الحمل	التشوهات الحادثة
1- الحصبة الألمانية Rubella	يحدث 50% تشوه ، إذا كانت الإصابة في الأسابيع الأربعة الأولى من الحمل إذا حدثت الإصابة بعد 12 أسبوعاً فلا تحدث تشوهات جينية تذكر .	أمراض خلقية في القلب - المياه الزرقاء في العين - التخلف العقلي - الصمم - صغر حجم الرأس .
2- فيروس حمى التضخم الخلوي Cytomegalovirus	الشهر الثالث أو الرابع	صغر حجم الرأس - التخلف العقلي .
3- المشروبات الكحولية Alcohols	الشهور الأربعة الأولى	صغر حجم الرأس - التخلف العقلي - أمراض تشوهات في القلب - أمراض الكلية و تشوهاتها - ببطء النمو الجسماني و تشقق الفم .
4- عقار الثاليدوميد Thalidomide	في خلال 30-50 يوماً من آخر دورة طمث (LMP) .	تشوه و غياب الأطراف - تشوهات خلقية في القلب - ضيق تاجي - إنسداد صماخ الأذن الخارجية .
1) كلوروكين Chloroquine	الشهور الأربعة الأولى	الصمم - عمى القرنية - التهاب شبكية العين .

الأسبرين و الباراسيتامول و السيفالوسبورين لم يظهر لها تأثير ضار حتى الآن ، إلا إن معظم الأدوية يجب تجنب إستخدامها أثناء الحمل إلا بعد إستشارة الطبيب ، و ذلك للتأكد من خلوها من أى تأثير جانبي محتمل.

الوراثة و السلوك Behavior Genetics

يشير مصطلح السلوك إلى الإستجابة العصبية العضلية المتناسقة للتغيرات أو الإشارات التي تحدث في البيئة الخارجية أو الداخلية للكائن. و تتطلب هذه الإستجابة التكامل بين العناصر الحسية و العصبية و الهرمونية. و تلعب النواتج النهائية لكثير من الجينات أدوار مباشرة أو غير مباشرة في تركيب ووظائف الجهاز العصبي. و إذا حدث تغير أو إختلال في أحد النواتج الجينية سواء كميّاً أو نوعياً فإنه من المتوقع أن يؤدي ذلك إلى إعتلال في السلوك. و عادة ما تكون العلاقة بين النواتج الجينية و سلوك معين علاقة معقدة.

يحدد DNA في الجينوم الخصائص السلوكية للأفراد ، و تتداخل العوامل البيئية مع الميكانيكيات الوراثية لتكوين السلوك النهائي للأفراد. تختلف القابلية للتغير أو التحوير بين الأفراد داخل العشيرة الواحدة نتيجة لإعزال الجينات الحقيقي ، والقوى الطبيعية و الإنتخاب الصناعي و كذا التأثيرات البيئية المباشرة . إلا أنه يجب الإعتراف بأن وراثة معظم هذه الخصائص السلوكية تكون معقدة و لايمكن إختزالها إلى نسب مندلية بسيطة. و يتشكل سلوك أى حيوان نتيجة للإستجابة للتفاعلات بين العوامل الوراثية المحددة و العوامل البيئية المتغيرة.

و تشير الأبحاث الحديثة عن صفات مثل عيوب الكلام و إدمان الكحوليات (الخمور) إلى وجود تأثيرات للوراثة و البيئة. كما تأكد وجود طفرات تؤثر على السلوك البشرى مثل وراثة الصرع Epilepsy و الفصام Schizophrenia و الهوس الإكتئابي Manic Depression و فقدان الذاكرة (الخرف) Alzheimer ، و لكن غالباً ما يكون من الصعب الكشف عن الأهمية النسبية لهذين المكونين ، و ربما يرجع ذلك إلى أن طرق إجراء الدراسات على الإنسان تكون صعبة إلى حد كبير ، حيث أنه يتعذر إجراء تهبينات يمكن التحكم فيها مثلما يحدث في حيوانات التجارب.

و تعتمد دراسة كثير من الأمراض العقلية و الصرع و أمراض الهوس الإكتئابي و الفصام (الشيزوفرنيا) على فروض كثيرة و مختلفة بالنسبة للأساس الوراثي ، و تتراوح الفروض الموضوعية لتفسير سلوك هذه الأمراض من نظام يعتمد على

جين واحد إلى نظام يعتمد على جينات متعددة ، و يكون لطرق التحليلات الجزيئية المقرونة بدراسة سجلات النسب أهمية كبيرة في تحديد المكون الوراثي.

تبين أن التزاوج الشديد بين الناس في جميع الأماكن أو بين الحيوانات المختلفة قد يؤدي إلى الإخلال في التركيب الإجتماعي داخل هذه العشائر و يؤدي إلى فتح الباب أمام العدوانية الشديدة.

كما أن الشراسة الفطرية يبدو أنها ضرورية خلال عملية التطور لتساعد هذه الأنواع على البقاء و أن تقاوم الظروف القاسية من التنافس الشديد على موارد الغذاء و الماء. في بعض الحالات تكون العدوانية موجهة مباشرة للآخرين.

و من حسن الحظ فإن خاصية العدوانية قد تؤدي إلى ظهور كثير من الصفات السلوكية التي تكون قابلة للتحوير و إن تم ذلك في نطاق الإمكانات الوراثية . يمكن أن تتغير العدوانية بعملية التعلم الموجه ناحيته بالزيادة أو النقص.

فمثلاً إذا ما تواجدت الفئران أو الدجاج في مكان واحد مع آخرين من نفس النوع فتحدث مشاجرة بين هذه الأفراد يتلوها مباشرة سيادة المنتصر في هذه المشاجرة و خضوع الآخر المنهزم له. فإذا ما تم ترتيب المواجهات بحيث يفوز حيوان معين

دائماً فقد يؤدي ذلك إلى تأكيد سيادته على أقرانه. و بإستخدام المصطلحات النفسية فإن المكسب أو الفوز يستدعي المزيد من العدوانية. و بتناول آخر فإن تكرار الخسارة يجعل الحيوان أكثر إطاعة و خضوعاً و يمكن تدريب الحيوانات بحيث

تكون غير عدوانية بطرق أخرى.

فقد إستطاع العالم سكوت Scott منع الحيوانات الصغيرة من مهاجمة مدربيها بتقديم الغذاء لها على فترات متكررة. و قد أدت هذه العملية إلى تثبيط النشاط العدواني و إنتاج حيوانات بالغة غير عدوانية. إستطاع أيضاً الحصول على نفس

النتائج عند تكرار عمليات الضرب لذكور الفئران الشابة في المراحل المبكرة من عمرها.

و هناك أسباب بيئية كثيرة و متنوعة بالنسبة للإجرام و كذلك السلوكيات المضادة للمجتمع منها عدم الرضا أو القناعة بالحياة المنزلية و التنشئة الفقيرة و الفقر و الجهل و التخلف العقلي و غياب الآباء و التصارع البيئي و كذلك مقدار تأثير العوامل البيئية الأخرى. غير أنه لا يجب إغفال المكون الوراثي في هذه السلوكيات فعلى سبيل المثال وجد أن الأحداث المنحرفون و المجرمون لهم معدل عال للشذوذ في طرز رسم المخ EEG عن العشائر العامة. و أثبتت الدراسة إن هذه

الإنحرافات ذات أساس وراثي يتراوح بين تأثير جين واحد إلى عدد كبير من الجينات.

وجد أن بعض الذكور ذوى السلوك العدواني يحتوى جينومهم على كروموسوم Y زائد و لذا يكون تركيبهم XYY. و يبدو أنه حتى في كروموسومات Y الفائقة الحجم قد تتضمن تباينات سلوكية.

و في إحدى الدراسات على سجناء من الشباب الهولندي وجدت كروموسومات Y طويلة أكثر من أربعة مرات بالمقارنة بالعينة الضابطة. و سجلات الإجرام تكون أكثر تكراراً من الآباء و الأخوة لهؤلاء السجناء عن بين الآباء و الأخوة الضابطة Control ، و كما سبق القول فإن الأفراد الذكور بتركيب XYY (تناذر جاكوب) قد تتميز بالسلوك العدواني تجاه المجتمع.

من جهة أخرى يتأثر الذكاء الإنساني لدرجة كبيرة بالتنظيمات الحضرارية. و للباحثين في هذا المجال هدف واحد هو إستنباط الإختبارات العادلة " و الملائمة للحضارة" و التي تستبعد فيها التأثيرات الراجعة للإختلافات الحضرارية على المجاميع داخل مجتمع ما. إلا أنه تبين أن الذكاء يتم التعبير عنه نتيجة للتفاعل بين الوراثة و البيئة.

الشخصية

يمكن تعريف الشخصية على أنها " الإنتظام الثابت بشكل أو بآخر لسلوك الشخص العاطفي و الإدراكي و الفكرى و التصورى و كذلك سلوكه الوظيفي ، و كذلك يحدد لحد كبير مدى تكيفه مع الأوضاع البيئية ". و هذا التعريف يجعل من الذكاء أحد عناصر الشخصية. و قد أدى التقدم في تقييم إختبارات الشخصية إلى الحصول على تقدير أكثر فاعلية للإختلافات الوراثية المؤثرة على تكوين و نمو الشخصية.

المراجع

1. Alberts, B; A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and P. Walter (2002). Molecular Biology of the Cell 4th ed. Garland Science
2. Brown, T.A. (2007) Genomics 3. Garland Science, New York and London.
3. Griffiths, A.J.F., Susan R. Wessler, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, D.T. Suzuki, and J.H. Miller (2004). An Introduction to Genetic Analysis 8th ed.
4. Hartl, D. L. and Elizabeth W. Jones (2006). Essential Genetics, A Genomic Perspective 4th edition, Johnes and Bartlett Publishers MA.
5. Klug, W.S., M.R. Cummings and Charlotte A. Spencer (2006). Concepts of Genetics, 8th Ed. Pearson, Prentice Hall Inc., NJ.
6. Snustad D.P and M.J. Simmons (2006). Principles of Genetics 4th ed. John Wily and Sons, Inc.
7. Stansfield W.D. (1991) Genetics 3th ed. Schaum's Outline Series McGraw Hill, Inc.

٨- أ.د/ فتحي محمد عبدالنواب (١٩٩١)

بيولوجيا و وراثة و الخلية - الدار العربية للنشر والتوزيع - القاهرة

٩- أ.د/ فتحي محمد عبدالنواب (١٩٩٣)

البيولوجيا الجزيئية (مدخل الهندسة الوراثية) - المكتبة الاكاديمية - القاهرة

١٠- أ.د/ فتحي محمد عبدالنواب واخرين (٢٠٠٠)

اساسيات وراثة - كلية الزراعة جامعة عين شمس - القاهرة.

١١- أ.د/ فتحي محمد عبدالنواب (٢٠٠٧)

البيولوجيا الجزيئية للجينوم - المكتبة الأكاديمية - القاهرة .