مقـرر علـم الوراثـة

كلية طب الأسنان – جامعة قاسيون الخاصة

إعداد: د. لمى خضري

المحاضرة الأولى

مقدمـة في علـم الوراثـة:

❖ **علم الوراثة Genetics:** هو العلم الذي يدرس انتقال الصفات الوراثية والشكلية (المورفولوجية) من الآباء إلى الأبناء عن طريق عناصر الوراثة والتي تُدعى بالجينات Genes.

يُقسم علم الوراثة إلى قسمين رئيسيين:

1. علم الوراثة الجزيئي Molecular Genetics: على مستوى الدنا DNA والجينات Genes.
2. علم الوراثة الخلوي Cytogenetics: على مستوى الصبغيات والخلية.

ولقد أصبح الاهتمام بإجراء الاستشارات الوراثية للعائلة أمراً حيوياً للوصول إلى معالجة العديد من الأمراض الخطيرة والوقاية من الأمراض الوراثية المنتقلة ضمن العائلة الواحدة كالشلل والعمى الموروث وغيرها...

❖ **صفات المادة الوراثية:**

- يجب أن تحمل المعلومات الوراثية التي تعبر عن الصفات سواء كانت طبيعية أو مرضية عبر **النمط الظاهري Phenotype.**
- يجب أن تكون قادرة على التضاعف (التكاثر) لتؤمن انتقال المعلومات.
- يجب أن تسمح للمعلومات الوراثية **بالتغيّر** عبر الأجيال لخلق التنوّع.
- يجب أن تكون قادرة على التعبير عن نفسها بالشكل الظاهري المناسب.

- حيث تملك ذرية أي متعضية صفات وخصائص مشابهة لآبائها، والذي يعتمد على النقل الدقيق لمكون رئيسي من جيل لآخر وهذا المكون هو المادة الوراثية.
- **التعبير المورّثي:** هو أساس العمل في الجسم بأكمله، مثل تعبير خلايا الغدة الدرقية عن نفسها بإنتاج الهرمون الدرقي..... وهكذا.

❖ التعرف على المادة الوراثية:

- كان الاعتقاد السائد في البداية أن كلاً من الدنا DNA والرنا RNA والبروتين تُمثل المادة الوراثية، ولكن بعد العديد من التجارب تم إثبات أن **الدنا DNA هو الذي يحمل المادة الوراثية**.
- بدأت عملية التعرف على المادة الوراثية عام 1928 بتجربة غرفث Griffith's experiment، وانتهت عام 1952 بدراسات هيرشي وتشايس Hershey–Chase experiment .
- وبين هاتين التجربتين في عام 1944، قام كلاً من ماكلويد وماكرتي وآفري Avery–MacLeod–McCarty experiment بتجربة للتعرف على المادة الوراثية.

❖ تجربة هيرشي وتشايس Hershey–Chase experiment:

قام العالمان الامريكيان ألفريد هيرشي ومارثا تشايس بإجراء تجربة على نوع من الفيروسات (العاثيات Bactriophage) وهي التجربة التي حسمت الجدل حول طبيعة المادة الوراثية وأثبتا أن الدنا DNA هوالذي يحمل المادة الوراثية.

العاثيات Bactriophage:

- هي نوع من الفيروسات التي تُصيب الجراثيم وتتكاثر داخلها حتى تتمزق الخلية الجرثومية وتتحرر الفيروسات المتكاثرة، وتقوم بذلك عن طريق الذيول التي تملكها، حيث تتثبت بهم على غشاء الخلية الجرثومية ثم تحقن الدنا DNA فقط ليتكاثر إلى عشرات القطع من الدنا DNA داخل الخلية الجرثومية.
- تُعبر المورثات الموجودة في الدنا DNA والمسؤولة عن اصطناع الغلاف البروتيني للفيروس عن نفسها بصنع مجموعة من الأغلفة البروتينية التي تغلف كل قطعة من الدنا DNA، وفي النهاية تنفجر الخلية الجرثومية محررة العاثيات.
- وهنا لا بد من طرح بعض الأسئلة لفهم الآلية التي تضاعفت الفيروسات من خلالها:

1. كيف قامت الفيروسات (العاثيات) بإعادة برمجة الجراثيم وإنتاج المزيد من الفيروسات؟؟؟
2. هل هو دنا DNA العاثيات أم بروتيناتها التي تعطي التعليمات للجراثيم أم كلاهما معاً؟؟؟

ولمعرفة ذلك قام العالمان هيرشي وتشايس بـ:

- ✓ وسم دنا DNA العاثيات بنظير الفسفور المشع p^{32} .
- ✓ وسم بروتين العاثيات بنظير الكبريت المشع S^{35} .

وكانت نتيجة تجربتهما أن دنا DNA العاثيات الموسومة هو الذي دخل إلى الخلية الجرثومية، وتم استخدامه لإنتاج المزيد من العاثيات، أما البروتينات الموسومة فبقيت خارج الخلية الجرثومية.

أي أن الدنا DNA هو الذي يحمل المادة الوراثية.

❖ تجربة غرفث Griffith's experiment:

قام فريدريك غرفث Frederick Griffith في عام 1928، وهو عالم مختص بالجراثيم، بتجربته وهو يحاول صنع لقاح ضد التهاب الرئة Pneumonia وقد وجد أن هذا المرض يسببه نوعان من الجراثيم:

1. جراثيم محاطة بكبسولة من عديدات السكاريد اسمها السلالة S (Smooth)، وهي السلالة الممرضة المؤدية للإصابة بذات الرئة.
2. جراثيم غير محاطة بكبسولة وهي السلالة R (Rough) وهي السلالة غير الممرضة.

إن السبب في كون السلالة S هي الممرضة كونها محمية بالكبسولة المكونة من عديد السكاريد، وبالتالي لا يستطيع الجسم قتلها. أما السلالة R غير المحمية بكبسولة فيستطيع الجسم قتلها، وبالتالي لا تُسبب المرض.

ولإثبات ذلك قام غرفث بإجراء تجاربه على الفئران ووصل إلى النتائج التالية:

- حقن الفأر بالسلالة S فمات الفأر.
- ثم حقنه بالسلالة R فلم يمت الفأر وبقي حياً.
- ثم أخذ السلالة S المُمرضة وخرَّب كبسولتها بالتسخين وحقنها بالفأر فبقي حياً ولم يمت.
- بعد ذلك قام بخلط السلالة R الغير ممرضة بالسلالة S المُخربة الكبسولة بالتسخين وحقن الخليط بالفأر فوجد أن الفأر يموت هذه المرة.
- ولمعرفة سبب موت الفأر قام بتحليل دمه فوجد جراثيم من السلالة S الممرضة ذي الكبسولة فقادت هذه التجربة لظهور نظرية التحول الجرثومي.
- عند خلط السلالتين S مخربة الكبسولة و R غير الممرضة خرجت قطعة من دنا S المخربة الكبسولة ودخلت إلى دنا السلالة R غير الممرضة فتحولت هذه الأخيرة إلى سلالة ممرضة بعملية تسمى التحول الجرثومي transformation .

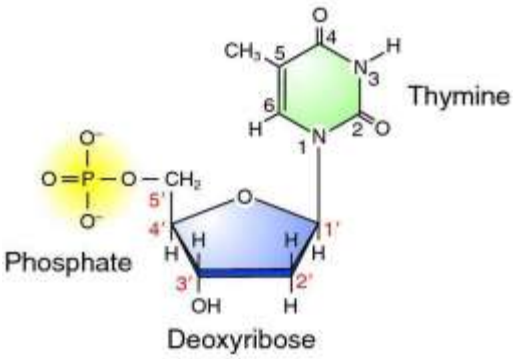
❖ التحول الجرثومي transformation :

- هو أساس المعالجة الجينية الذي يُعقد عليه الكثير من الآمال في علاج العديد من الأمراض.
- وهو تداخل أو تأشيب الدنا DNA بـ DNA آخر للحصول على التأثير المطلوب، حيث يسمى الدنا DNA الذي يدخله دنا DNA من مصدر آخر بالدنا المؤشب Recombinant DNA.

مثال: إدخال دنا DNA خلايا لانغرهانس التي تفرز الأنسولين في خلايا لا تفرز الأنسولين للحصول على خلايا تفرز الأنسولين.

❖ بنية الدنا DNA (الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين DeoxyriboNucleic Acid):

- يوجد الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين في النواة ضمن الصبغيات وهو أساس انتقال الصفات الوراثية.
- تتكون الصبغيات من :
  - ✓ DNA.
  - ✓ البروتينات (مثل الهيستونات).
  - ✓ RNA بنسبة قليلة.
- تعد النكليوتيدات الوحدات الأساسية البسيطة التي يتكون منها جزيء الدنا DNA.



- يُشكل سكر الريبوز منقوص الأوكسجين مع الأساس الآزوتي ما يسمى بالنكليوزيد.
- ويشكل النكليوزيد مع مجموعة الفوسفات ما يسمى بالنكليوتيد، والذي هو أساس بنية الدنا DNA.

❖ مجموعة الفوسفات:

يمكن أن تكون مجموعة الفوسفات أحادية AMP، ثنائية ADP، أو ثلاثية ATP وذلك حسب احتياجات الطاقة للعمليات المختلفة المتعلقة بالمادة الوراثية.

❖ الأسس الآزوتية:

يتكون الأساس الآزوتي من مجموعتين:

- مجموعة البورينات: مؤلفة من حلقة مضاعفة وهما الأدنين A والغوانين G.
- مجموعة البريميدينات: مؤلفة من حلقة مفردة، وهما التايمين T والسيتوزين C.

تتحد الأسس الآزوتية مع بعضها من خلال اتحاد البورين مع البيريميدين كما يلي:

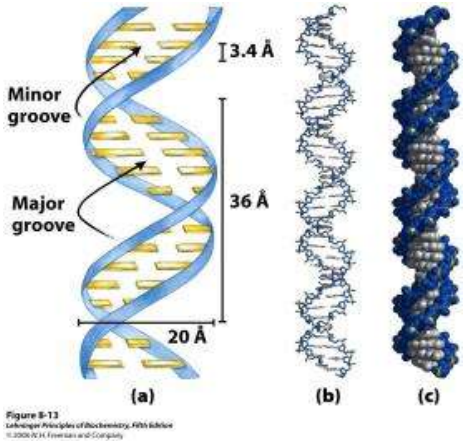
A – T

G – C

❖ الروابط وتشكل شريط الدنا DNA:

- يتشكل شريط الدنا DNA كما يلي:
  - يتصل C1 في الحمض النووي الريبوزي بالأساس الآزوتي.
  - يتصل C5 بمجموعة الفوسفات من الأعلى.
  - تتصل مجموعة الفوسفات مع نكليوتيد آخر في الموقع 3 من الجهة الأخرى.

- ترتبط الأسس الآزوتية ببعضها بروابط هيدروجينية بحيث تكون:
  - ثنائية بين الـ A و T.
  - ثلاثية بين الـ G و C.
- تعتبر الروابط الهيدروجينية روابط ضعيفة، لذا من السهل أن تتفكك وتعود للارتباط، وهذا الأمر له أهميته في عملية انفصال شريطية الدنا لحدوث الانتساخ.
- الروابط بين مجموعة الفوسفات والريبوز منقوص الأوكسجين تكافؤية، وهي روابط استرية قوية تنجم عن البلمهة.



❖ الشكل الخاص بالدنا DNA:

- هو عبارة عن طاقين يلتفان بشكل حلزوني ليُشكِّلا ميزابتين (عظمى وصغرى)، وتتوضع المورثات الضرورية التي من السهل التعبير عن نفسها على الميزابة العظمى.
- يلتف كلا طاقي الدنا DNA ليشكلا البنية الحلزونية ويكون هذا الالتفاف مع عقارب الساعة.
- يكون اتجاه الطاقين بشكل متعاكس ، أي أن أحد الطاقين يكون 5َ يقابله 3َ من الطاق الآخر.
- في الدنا DNA:
  - كل لفة مؤلفة من 10 أسس آزوتية.
  - اللفة طولها 34 A°.
  - المسافة بين أساسين آزوتيين هو 3.4 A°.
  - القطر الاسطواني للدنا هو 20 A°.

❖ لمحة تاريخية عن اكتشاف الدنا DNA:

- اكتشف واتسون وكريك **Watson and Crick** في عام **1953** البنية النهائية للدنا **DNA**، حيث اكتشفو البنية الفراغية للدنا ووصفوا الدنا DNA بالحلزون المضاعف (الذي هو عبارة عن طاقين يلتفان بشكل حلزوني مشكلان ميزابتين عظمى وصغرى).
- الميزابة العظمى كونها مفتوحة تتوضع عليها المورثات التي تعبر عن نفسها حيث من السهل وصول عوامل الانتساخ إلى الميزابة العظمى على عكس الميزابة الصغرى.
- عززت روزاليند فرانكلين **Rosalind Franklin** البنية الفراغية للدنا **DNA** عبر التصوير الشعاعي **X-Ray**.

❖ قاعدة شارغف Chargaff's Rules:

أظهر شارغف أن نسب كلاً من الأسس الآزوتية الأربعة في جزيء الدنا هي كما يلي:

A= 30.3% T= 30.3%

G= 19.5% C= 19.5%

وبعد هذا الاكتشاف وضع ما يسمى **بقاعدة شارغف**:

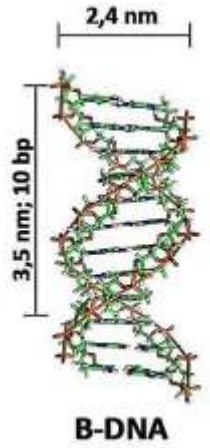
- ✓ نسبة تواجد التايمين = نسبة تواجد الأدنين.
- ✓ نسبة تواجد السيتوزين = نسبة تواجد الغوانين.

مجموع البورينات = مجموع البريميدينات.

❖ أنواع الدنا DNA:

يوجد ثلاثة أنواع رئيسية للدنا:

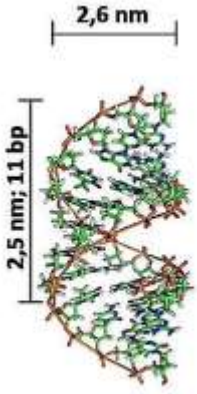
1. الشكل B-DNA:



B-DNA

- وهو الشكل الرئيسي الأكثر شيوعاً وتميزاً.
- يأخذ شكل حلزوني ملتف باتجاه عقارب الساعة.
- يحوي جزيء الدنا على 10 أسس آزوتية في كل لفة.
- يلتف كل أساس بدرجة 36 عن الأساس المجاور.
- يمر محور في منتصف كل من أزواج الأسس المرتبطة.
- يكون هذا الشكل موجوداً عندما يكون هناك الكثير من الماء حول الجزيء، وليس هناك تسلسل استثنائي من الأسس الآزوتية في حالة الدنا الموجود بكل الخلايا.
- هو الشكل الأكثر استقراراً ضد الطفرات في الحالات الفيزيولوجية المختلفة.
- يظهر هنا كلاً من الميزابة العظمى والتي تكون عميقة وواسعة، والميزابة الصغرى التي تكون سطحية وضيقة.

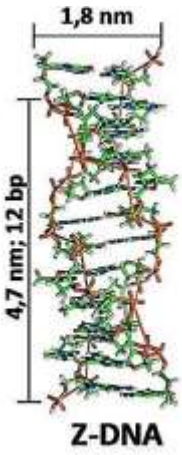
2. الشكل A-DNA:



A-DNA

- يظهر كالنابض المضغوط ويكون دورانه الحلزوني باتجاه عقارب الساعة.
- هو الشكل الأكثر مقاومة.
- يكون أوسع ومسطح أكثر من B-DNA (قطر أكبر وطول لفة أصغر).
- يشمل على 11 أساس آزوتي في كل لفة.
- تميل الأسس عن المحور الأساسي للجزيء.

- تشكل على ميزابة عظمى ضيقة وعميقة، وميزابة صغرى سطحية وواسعة.
- يكون في حالات نقص المياه كحالات التجفاف، أي عند انكماش الخلية.
- يظهر في حالتين:
  - الموقع الفعال لبوليميراز الدنا 3bp.
  - أثناء تبوغ الجرثومة إيجابية الغرام.



3. الشكل Z-DNA:

- دورانه الحلزوني بعكس عقارب الساعة.
- يظهر في حالات التراكيز الملحية العالية.
- يظهر في هذا الشكل العمود الفقري لجزيء الدنا (السكر الفوسفاتي) بشكل زكزاك، ومن هنا جاءت تسميته بـ Z-DNA.
- يشمل على 12 أساس آزوتي في اللفة الواحدة.
- لا تظهر الميزابة العظمى بوضوح، وتكون الميزابة الصغرى عميقة.
- تلعب دوراً هاماً في تنظيم انتساخ الجينات وذلك بفضل بعض الجينات الموجودة في Z-DNA.

مقارنة الأشكال الثلاثة للدنا DNA:

وجه المقارنة	A-DNA	B-DNA	Z-DNA
الطاقين	باتجاهين متعاكسين		
الالتفاف الحلزوني	باتجاه عقارب الساعة		بعكس عقارب الساعة
الشكل العام	قصير وواسع	طويل وضيق	ممتد وضيق
عدد الأسس في اللفة	11	10	12
المسافة بين الأسس المتجاورة	0.23 nm	0.34 nm	0.38 nm
طول اللفة	2.82 nm	3.4 nm	4.56 nm
القطر الاسطواني	2.3 nm	2 nm	1.8 nm
درجة الانحناء	20°	1°	9°
الميزابة العظمى	ضيق وعميق	واسع وعميق	لا تظهر بشكل واضح
الميزابة الصغرى	واسع سطحي	ضيق وسطحي	ضيق وعميق

❖ الدنا المتقدري Mitochondrial DNA:

- لا يقتصر وجود المورثات على النواة فقط، وإنما يوجد أيضاً مادة وراثية خاصة بمتقدرات الخلايا.
- فبالإضافة إلى كون المتقدرات مولداً ومخزناً للطاقة عند حقيقيات النوى، فهي حاوية أيضاً على شريطين في جزيء حلقي من الدنا DNA.
- يحوي جزيء الدنا المتقدري m–DNA على 16600 أساس آزوتي، وذلك في 37 جين (وحديثاً 39 جين).
- يورَّث الدنا المتقدري عن طريق الأم وذلك لأن متقدرات النطفة تبقى في الخارج عند حدوث الإلقاح.
- وبالتالي ، سواء كانت الصفة سائدة أم متنحية فهي تورَّث.
- الجدير بالذكر أن هناك جزءاً من الدنا المتقدري m–DNA يسمى الحلقة د D–loop لا يحوي على جينات، وذلك لأنه يُفصل أثناء عملية الانتساخ.

❖ المجين البشري (الجينوم) Genome:

- ✓ يُشكِّل مجموع كلاً من الدنا DNA والنكليوتيدات في الجسم المجين البشري (الجينوم) .
- ✓ يتألف الجينوم من 3.3 مليار نكليوتيد ، فيهم 20–25 ألف مورثة.
- ✓ 1.5 فقط هو المرمز والذي يعطي الصفات الوراثية، والباقي عبارة عن انترونات غير مرمزة تفيد في البصمة الوراثية.
- ✓ يسمى العلم الذي يدرس الجينوم وصفاته بعلم الجينوم Genomics.