مقـرر علـم الوراثـة

كلية طب الأسنان – جامعة قاسيون الخاصة

إعداد: د. لمى خضري

المحاضرة الثانية

رزم الدنا DNA Packaging

❖ الصبغيات Chromosomes:

- يتوضع الدنا DNA خلال الانقسام في بنية أساسية هي الصبغيات.
- الصبغيات هي بنى خيطية تظهر في النواة أثناء الانقسام الخلوي.
- الصبغي في شكله النموذجي (المكون من صبيغيين) لا يتواجد إلا في أثناء انقسام الخلية Cell Division.

التركيب الكيميائي للصبغيات:

يتألف الصبغي من ثلاثة مكونات رئيسية هي:

- ✓ DNA بنسبة 40%.
- ✓ وبروتين بنسبة 60%.
- ✓ يرتبط بالصبغي أيضاً كمية قليلة من الرنا RNA، وذلك لكون الصبغيات هي مكان اصطناع الرنا RNA (الرنا المرسال mRNA).

أولاً: الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين Deoxyribonucleic acid (DNA):

- الدنا DNA المكون الوراثي الرئيسي في الخلايا، فهو يقوم بترميز المعلومات من خلية إلى خلية ومن كائن إلى آخر.
- يرتبط الدنا DNA مع البروتينات مشكلاً بنية تدعى الكروماتين.
- يشكل الدنا DNA حوالي 40% من بنية الصبغي.
- شحنته سالبة بسبب احتوائه على مجموعة فوسفات.

- إن عملية رزم الدنا DNA Packaging ضمن النواة ضرورية جداً لسببين:

1. من أجل التوضع: حيث أن طول شريط الدنا DNA قد يصل إلى المترين وعليه أن يتوضع داخل النواة التي لا تتجاوز أبعادها بضعة ميكرونات ، لذلك لا بد من عملية رزم الدنا DNA.
2. من أجل التعبير المورثي Gene Expression.

- يأخذ الدنا DNA أحد الشكلين: الصبغي Chromosome والكروماتين Chromatin.

- فماهو الفرق بين الصبغي والكروماتين؟؟ Chromosomes VS. Chromatin

الكروماتين Chromatin	الصبغيات Chromosomes
DNA مفرود غير ملتف	مرزوم بشكل وثيق Tightly Packaged
يوجد خلال الطور البيني Interphase	يشاهد فقط خلال انقسام الخلايا
اصطناع الجزيئات الماكروية (الكبيرة)	لا يستخدم الدنا DNA وهو بهذا الشكل من أجل اصطناع الجزيئات الماكروية.

- يختلف شكل الكروماتين حسب أطوار الدارة الخلوية Cell Cycle:
  1. **الطور البيني Interphase:** يكون الكروماتين على شكل خيوط مفرودة.
  2. **الطور الطليعي Prophase والطور الاستوائي Metaphase:** يصبح فيها الكروماتين مرزوماً ومتكثفاً على شكل صبغيات.

- يتم دراسة الصبغيات (شكلها وعددها) في النواة في الطور الطليعي Prophase والطور الاستوائي Metaphase من الدارة الخلوية، وذلك لأن الصبغيات تكون بالشكل المرزوم في هاتين المرحلتين وبالتالي نستطيع فصل الصبغيات عن بعضها البعض بشكل كال ودراستها لمعرفة الخلل على مستوى الصبغي.

❖ في معظم الأحيان يكون الدنا DNA بشكل الكروماتين، لأن الطور البيني Interphase هو أطول مراحل الدورة الخلوية.

❖ ويتألف صبغي الطور الاستوائي Metaphase من:

1. صبغيين متآخيين Two Sister Chromatids.
2. منطقة في الوسط هي القسيم المركزي Centromere.
3. منطقة النهايتين الطرفيتين وتسمى القسيمات الطرفية Telomeres.

❖ الصبغيات المتناظرة (المتجانسة) Homologous Chromosomes:

- تحمل الصبغيات المتناظرة جينات تتحكم بالصفات الظاهرية نفسها.
  مثلاً: لون العيون، زمرة الدم، لون الزهرة، الطول....
- يبلغ عدد الصبغيات عند الإنسان 46 صبغي وتتوضع هذه الصبغيات بشكل أشفاع (أي 23 شفع من الصبغيات المتناظرة)، وكل شفع عبارة عن صبيغيين أحدهما يأتي من الأب والآخر من الأم.
- يكون 22 شفعاً من الصبغيات متناظراً، أما الشفع الأخير (الشفع الصبغي الجنسي) فقد يكون متناظراً (عند الإناث XX) أو غير متناظر (عند الذكور XY).

- الموضع المورثي Locus: هو مكان محدد على الصبغي تتوضع عليه مورثة محددة مثل مورثة لون العيون، لون البشرة، الزمر الدموية....
- الأليل (جمعه ألائل) Alleles: هي أشكال مختلفة للمورثة نفسها، أي أنه شكل المورثة المتوضع في الموضع المورثي، فالمورثة قد يكون لها أكثر من شكل، مثلاً أليل الزرمة الدموية A يختلف عن أليل الزمرة B.
- **أي أن الموضع المورثي ثابت، أما الألائل فهي تتغير حسب تسلسل الدنا DNA في ذلك الموضع.**

مثال: تحتل مورثة الزمر الدموية موضعاً محدداً Locus على أحد الأشفاع الصبغية الـ 23 (الشفع التاسع)، وهذه المورثة يمكن أن تأخذ عدة أشكال يدعى كلاً منها أليل، فيتوضع أليل زمرة معينة على أحد الصبغيين المتناظرين، بينما يتوضع على الصبغي الآخر وفي الموضع المورثي نفسه أليل زمرة دموية أخرى أو الأليل نفسه.

ثانياً: البروتينات Proteins

- ✓ تشكل البروتينات 60% من محتوى الصبغيات، وتكون على نوعين:
  1. بروتينات هيستونية: وهي البروتينات الأساسية في الصبغيات.
  2. بروتينات غير هيستونية.
- ✓ إن شحنة الدنا DNA سالبة (بسبب احتوائه على مجموعات وظيفية فوسفاتية)، وشحنة الهيستونات موجبة (بسبب غناها بالحموض الأمينية الأساسية الأرجنين Arginine واللايزين Lysine موجبة الشحنة).
- ✓ هذا الاختلاف في الشحنة هو عامل أساسي من عوامل التمسك بين الدنا DNA والهيستونات ويسمى هذا التماسك بالتماسك المغناطيسي (يقصد به التجاذبي).

❖ بنية الصبغيات:

- الصبغي هو الشكل النهائي للدنا DNA بعد التكثف كاملاً.
- وكبداية، يلتف الدنا DNA حول الهيستونات مشكلاً بنى تدعى **بالجسيمات النووية Nucleosomes**.

❖ الجسيم النووي Nucleosome:

- ✓ هو الوحدة الأساسية للصبغي أو لخيوط الكروماتين، ويتكون نتيجة التفاف الحلزون المضاعف من الدنا DNA حول لب بروتيني مكون من 8 بروتينات هيستونية.
- ✓ ترتبط الهيستونات المشحونة إيجابياً مع المجموعات الفوسفاتية في الدنا DNA المشحونة سلبياً، وبالتالي فإن الهيستونات تلعب دور مغناطيس يحفز ويوجه التفاف الدنا DNA.

❖ الهيستونات أو البروتينات الهيستونية Histones:

- ✓ هي عائلة من البروتينات الشديدة القلوية (أساسية)، توجد في نوى الخلايا حقيقية النوى التي يتم فيها رزم وتنظيم الدنا DNA على شكل جسيمات نووية، فهي ترتبط بالدنا DNA وتساعد على تكثفه لتشكيل الكروماتين.

✓ لها 5 أنواع: H1، H2 (H2A و H2B) ، H3، H4، H5.

✓ تعمل بعض الهيستونات كبكرات Spools، حيث يلتف 146 شفع من الأسس الآزوتية من الدنا DNA حول 8 جزيئات بروتينية هيستونية تشكل اللّب الهيستوني.

وهذه البروتينات الثمانية تشكل ما يسمى بـ الهيستون ثُماني القسيم Octamere Histone.

✓ يتألف كل هيستون ثُماني القسيم من جزيئتين من كل من الهيستونات H2A، H2B، H3، H4.

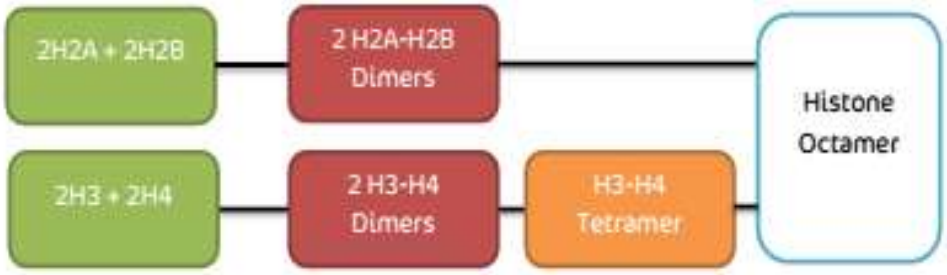
✓ يظهر الكروماتين بشكله المفرود تحت المجهر كحبات من الخرز على خيط (بشكل مسبحة) Beads on a String.

الحبات هي الجسيمات النووية Nucleosomes، أما الخيط فهو الدنا DNA.

✓ يسمى الدنا DNA الواصل بين الجسيمات النووية بالدنا الرابط Linker DNA.

✓ يتكون اللب الهيستوني من:

1. رباعي قسيم Tetramer من البروتينين الهيستونيين H3 و H4.
2. مثنويين من البروتينين الهيستونيين H2A و H2B.



❖ **أنواع الهيستونات:**

هيستونات لبية: هي التي تشكل اللب الهيستوني ثُماني القسيم وتتضمن العائلات الهيستونية الآتية:

(H4 ،H3 ،H2B ،H2A)

هيستونات رابطة: وظيفتها التثبيت وهي:

(H5 ،H1)

- الهيستون H1: له دور أساسي في التثبيت ، حيث يقوم بتثبيت مدخل ومخرج الدنا DNA الملتف.
- الهيستون H5: (انتقائي) هي بروتينات مفردة تشارك في رزم تسلسلات معينة من الدنا DNA.

إن قلوية الهيستونات وشحنتها الموجبة لها دور أساسي في عملية التكثف. وبالتالي، تسهم الهيستونات بشكل غير مباشر في التعبير المورثي.

- **بنية اللب الهيستوني:**

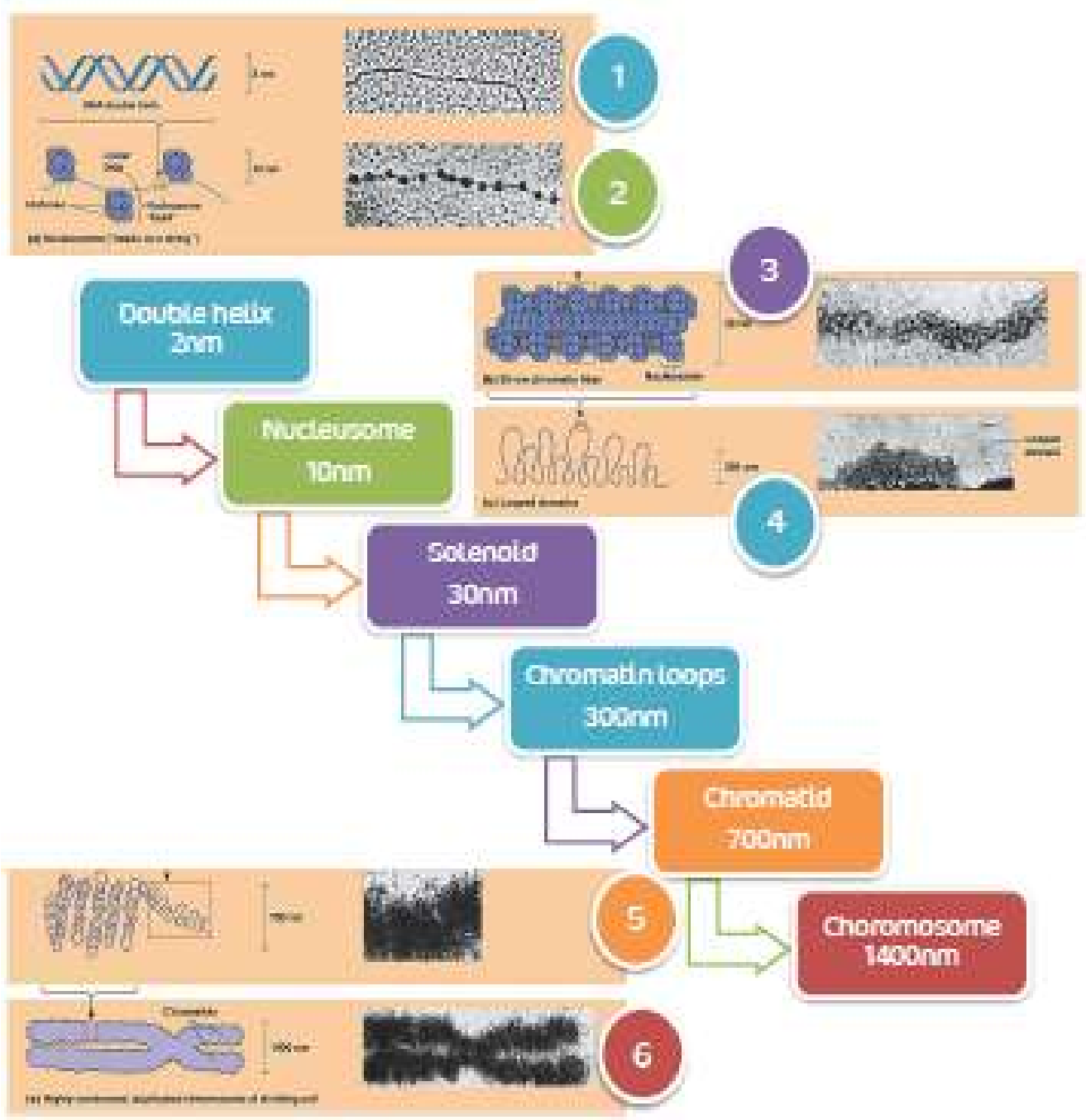
نوع الهيستون	الثُمالات الأساسية المتواجدة فيه	الوزن الجزيئي
H1	غني بالليزين	23 kDa protein
H2A	غني قليلاً بالسيرين ولكنه أغنى بالليزين	13960 kDa protein
H2B		13744 kDa protein
H3	غني بالأرجينين	15242 kDa protein
H4	غني بالأرجينين	11282 kDa protein

❖ **مراحل تشكل الصبغيات:**

- بعد تشكيل النكليوزومات نتيجة التفاف شريط الدنا DNA حول االلب الهيستوني، يمر الدنا بعدة مراحل حتى يشكل صبغي الطور الاستوائي Metaphase.
- تجتمع النكليوزومات ذوات القطر 10–11 nm مع بعضها وتتكثف في بنية أكثر سماكة وهو الليف الكروماتيني ذو القطر وتتكثف في بنية أكثر سماكة وهو الليف الكروماتيني ذو القطر 30 nm أو ما يسمى بالـ Solenoid (ويحدث ذلك نتيجة التفاف خيط الكروماتين ذي الشكل السبحة بشكل حلزوني حول نفسه).
- بعدها يقوم القالب Scaffold (ثقالة) وهو بروتين غير هيستوني بتجميع خيط الكروماتين ذي القطر 30 nm ليُحدث التفافاً أكبر، مشكلاً بذلك عُرى الكروماتين (التي يبلغ ارتفاعها ليُحدث التفافاً أكبر، مشكلاً بذلك عُرى الكروماتين (التي يبلغ ارتفاعها 300 nm).
- ثم يلتف الـ Scaffold (الحامل للعرى الكروماتينية) فيشكل وريدات Rosettes ويتشكل لدينا الصبيغي Chromatid ذو القطر 700 nm.
- **يتدخل الـ Scaffold لإحداث الخيط الكروماتيدي ذو القطر 300 nm.**
- ثم يتجمع الصبيغيان ليشكلا الكروموزوم الواحد ذي القطر 1400 nm والذي يُرى في الطور الاستوائي للانقسام Metaphase.

- نلاحظ من الدورة أن:
  - ✓ يتألف الصبيغي من عدة لفات تدعى اللفات الثانوية Supercoils.
  - ✓ والخيوط الملتفة التي تلتف لتشكل اللفات الثانوية Supercoils تدعى باللفات الأولية Coils وهي في هذه الحالة خيوط الكروماتين ذات القطر 30 nm.
  - ✓ ومن ثم عرى الكروماتين 300 nm ← Supercoils.

أي Supercoil = Coil over Coil.



❖ **البروتينات غير الهيستونية Non– Histone Proteins:**

في الكروماتين، هناك بعض البروتينات التي تبقى حتى بعد أن تُزال الهيستونات ، تسمى هذه البروتينات **بروتينات غير هيستونية**.

مثال: الـ Scaffoldيعتبر بروتين غير هيستوني.

أنواعها:

- بروتينات Scaffold.
- البروتينات المُبلمِرة مثل DNA Polymerase.
- بروتين الكروماتين المغاير 1 (Heterochromatin Protein 1).
- بروتينات الـ Polycomb(هي عائلة من البروتينات التي تغير التعبير الجيني وذلك بإحداث تغييرات في بنية الكروماتين).
- العديد من البروتينات الأخرى البنيوية والتنظيمية والمحركة.

❖ تآثرات الهيستونات مع الدنا DNA:

أساس الربط بين الهيستونات والدنا DNA مغناطيسي (تجاذبي) بسبب تخالف الشحنات.

وهناك روابط أخرى:

- الروابط الهيدروجينية: وتكون بين الدنا والزمرة الأمينية للسلسلة الرئيسية للهيستونات.
- تآثرات غير قطبية: بين البروتين الهيستوني والسكر الريبوزي منقوص الأوكسجين في الدنا DNA.
- الجسور الملحية والروابط الهيدروجينية: بين الحموض الأمينية القاعدية وبشكل خاص الليزين والأرجنين في الهيستونات (والتي تُشكل السلاسل الجانبية للهيستونات) وأكاسيد الفوسفات في الدنا DNA.

❖ الهيستونات والجينات:

☒ في الطور البيني Interphase، ترتبط الجينات الفعالة (القابلة للانتساخ والتضاعف) بقليل من الهيستونات، في حين أن الجينات غير الفعالة ترتبط بعدد كبير من الهيستونات.

☒ يمثل الشكل الفعال الكروماتين الحقيقي، ويمثل الشكل غير الفعال الكروماتين المتغاير.

☒ **وهنا نستنتج أن التعبير المورثي يتناسب عكساً مع درجة الالتفاف والربط أو شد الدنا DNA على الهيستونات، وهذا ما يؤكد لنا دور كلاً من الكروماتين الحقيقي والمغاير في التعبير المورثي.**

☒ تمتلك البروتينات الهيستونية شحنة إيجابية عالية على النهاية الأمينية N– Terminus كونها غنية بالليزين والأرجنين (حمضين أمينيين قاعديين).

❖ أنواع التحول في الهيستونات Type of Modification:

يمكن أن تتغير الهيستونات لتُغيِّر بذلك درجة قدرة الدنا DNA على الالتفاف والتكثف.

وهناك تفاعلات عديدة تؤثر في ذلك:

- ✓ المتيلة Methylation.
- ✓ الأستلة Acetylation.
- ✓ الفسفرة Phosphorylation.

التغير	المتيلة	الأستلة	الفسفرة
صيغة التغير	R–CH3	R–COCH2	R–PO4
الشحنة	معتدلة	سالبة	
التأثير	تزيد من الرزم	تخفف الرزم	

☒ تمتلك الهيستونات شحنة موجبة في الحالة الطبيعية، ولكن عند المتيلة تصبح كارهة للماء وهذا يسمح للهيستونات بالرزم أكثر.

☒ الأستلة والفسفرة تجعل الهيستونات أكثر سلبية مما يقلل من قدرتها على الرزم وذلك بسبب تنافر الشحنات السالبة (بينها وبين الدنا DNA)

❖ الكروماتين Chromatin:

✓ إن الكروماتين هو معقد مركب من الحموض النووية والبروتين والذي يتكثف لتشكيل الصبغي خلال انقسام الخلية.

✓ في الكائنات حقيقية النوى يتواجد الكروماتين في نواة الخلية، بينما يتواجد في طلائعيات النوى في شبه النواة.

✓ يمكن أن يعرف بسهولة عن طريق التلوين ، فمعنى اسمه Chromatin مادة ملونة.

وظائف الكروماتين:

- رزم الدنا DNA ليصبح حجمه أصغر حتى يتسع بسهولة في النواة.
- يقوي الدنا DNA ليسمح بالانقسام المنصف والخيطي.
- هو آلية للتحكم بالتعبير الجيني وتضاعف الدنا DNA.

أنواع الكروماتين:

للكروماتين نوعان:

➢ الكروماتين الحقيقي Euchromatin:

- لونه أبيض (فاتح) تحت المجهر ، لأنه أقل تكثفاً.
- يحوي على تراكيز عالية من الجينات المورثية الفعالة.
- 92% من الجينوم البشري هو كروماتين حقيقي.
- وظائفه:

– بنيته الغير متكثِّفة تسمح للبروتينات المنظمة للجينات ولـ RNA Polymerase بالارتباط بتسلسلات الدنا DNA لبدء عملية الانتساخ.

- هو الشكل الذي يكون فيه انتساخ الدنا DNA لإنتاج الـ mRNA فعالاً.

➢ الكروماتين المتغاير Heterochromatin:

- لونه أسود غامق لأنه يكون متكثفاً بشدة.
- هو الشكل المرزوم بشكل وثيق من الدنا DNA.
- يظهر بأشكال مختلفة، منها كروماتين متغاير تأسيسي Constitutive وكروماتين متغاير اختياري Facultative، وكلاً منها يلعب دوراً في التعبير الجيني.
- هو غير فعال، وتحت تأثيرات بيئية وتطورية خاصة يفقد بنيته المتكثفة ويصبح فعالاً.
- من الأمثلة على الكروماتين المتغاير:
  - القسيم المركزي للصبغي Centromere.
  - القسيم الانتهائي للصبغي Telomere.
  - جسيم بار Barr Body (هو الكروموزوم X الغير فعال عند الأنثى).
- وظائفه:
  - ✓ التنظيم الجيني وحماية سلامة الصبغيات.
  - ✓ الرزم الكثيف للدنا DNA يقلل من قدرة العوامل البروتينية التي ترتبط بالدنا DNA من الوصول إليه أو إلى مواقعه الرابطة.
  - ✓ يعد سبباً لظهور التوريث بالتخلُّق (توريث نشاط الجينات بدون تغيير تركيبها) Epigenetic Inheritance.[1]

الكروماتين الحقيقي Euchromatin	الكروماتين المتغاير Heterochromatin
هي أجزاء من الصبغيات المرزومة بشكل خفيف.	أجزاء من الصبغيات مرزومة بشكل كبير.
مناطق تتلون تلويناً فاتحاً.	مناطق تتلون تلويناً غامقاً.
يبقى متكثفاً فقط خلال انقسام الخلية، حيث يسهل الرزم الكثيف حركة الصبغيات.	يبقى متكثفاً بشكل دائم.
في كل الأوقات باستثناء الانقسام، فإنه يوجد بشكل مفتوح (معرَّض) وجيناته قابلة للانتساخ.	الدنا DNA عديم التعرض.
يوجد في حقيقيات وطليعيات النوى	يوجد فقط في حقيقيات النوى.
هو الشكل المورثي الفعَّال للدنا DNA.	هو الشكل المورثي غير الفعال للدنا DNA.
يتضاعف قبل الكروماتين المتغاير.	يتضاعف متأخراً.

[1] Epigenetics علم التخلُّق: دراسة الكيفية التي تولد بها الجينات أنماطها الظاهرية أو تغيرها من دون تغيير في النمط الجيني.