

الوراثة الجزيئية Molecular Genetics

نبذة تاريخية عن تطور مفهوم الوراثة الجزيئية :

منذ إن عرف الإنسان كيف يزرع النباتات أو كيف يربي الحيوانات بدأ يتكهن بأنه لا بد أن كل بذرة أو كل بيضة ملقحة تحتوي على خطة غير مرئية أو تصميم معين لنمو وتمايز (growth and differentiation) الكائن الذي تعود له. وقد نشأ علم الوراثة حول فكرة وجود عناصر غير مرئية محتوية على المعلومات الوراثية، والتي سميت فيما بعد باسم الجينات. وعند انقسام الخلية فان هذه العناصر تنتقل إلى كل من الخليتين الناتجتين من عملية الانقسام. إلا أنه قبل إن يتم الانقسام فلا بد أن يكون بمقدور الخلية الأم تكوين استنساخ من جيناتها حتى تعطي مجموعة كاملة من هذه الجينات إلى كل خلية ناتجة من الانقسام. إذ ان الجينات في الحيوان المنوي أو في البويضة تنتقل الصفات الوراثية من جيل إلى الجيل التالي.

في البداية لم يمكن تحديد أو حتى تكهن طبيعة هذه الجزيئات (الجينات) التي يمكن أن تُخزن في الخلية ويكون بمقدورها ادارة الأنشطة المختلفة للكائن الحي اثناء نموه وتمايزه وفي نفس الوقت يكون باستطاعتها أن تتناسخ بطريقة دقيقة وصحيحة وبشكل مستمر تقريباً (unlimited). وعند اعلان قوانين مندل للوراثة تم تصحيح الفكرة السائدة عن العوامل الوراثية من نظرية الدمج (blending theory) التي كان الاعتقاد فيها سائداً قبل اعلان قوانين مندل، إلى نظرية العوامل المستقلة (particulate theory) والتي تظل فيها العوامل الوراثية (الجينات) محتفظه بكيونتها واستقلالها من جيل إلى جيل. وقد أدى ذلك إلى الإعتقاد بأن هذه العوامل الوراثية المسؤولة عن الصفات البيولوجية المختلفة لا بد أنها تتكون من جزئيات معينة موجودة في الخلية الحية، وأن هذه الجينات لا بد أن تكون مركبة من نظم من الذرات التي تخضع لقوانين الكيمياء والفيزياء.

أن نظرية العوامل المستقلة جاءت من ملاحظات مندل بأن الكائنات الحية تترث الصفات بطريقة مميزة (قابلة للعد) وتنتم عن طريق "عوامل وراثية أو وحدات وراثية" اطلق عليها فيما بعد بالجينات (المورثات). ان هذا المصطلح والذي لا يزال مستخدماً حتى وقتنا الحاضر يُعد مفهماً مبهماً والتعريف العملي الأكثر حداثة للجينات هي أنها الجزء (أو التسلسل) من الحامض النووي الذي يُرمز لوظيفة خلوية معينة معروفة. هذا الجزء من الحامض النووي هو متغير أي انه يمكن ان يكون صغيراً أو كبيراً، وقد يحتوي على القليل او الكثير من الأقسام الفرعية (اجزاء الجين). وبمعنى آخر ان كلمة جين تشير إلى الأجزاء من الحامض النووي المطلوبة من أجل عملية خلوية واحدة أو وظيفة واحدة، أكثر من كونها تشير إلى عنصر مادي واحد. المصطلح الذي يستخدم غالباً (ولكن ليس دائماً صحيحاً) هو "جين واحد، بروتين واحد" ويعني أن كل جين معين يرمز إلى نوع معين من البروتين في الخلية. حيث انتشر في الوراثة التقليدية مبدأ يقول (لكل جين واحد، بروتين واحد) بمعنى ان كل جين يحمل معلومات لبناء بروتين واحد فقط، لكن هذه العبارة يشكك بها كثيراً هذه الأيام وتعتبر إحدى الأخطاء التي وقع بها علم الوراثة التقليدية (Classical genetics). من المؤكد الآن أنه يمكن

نفس الجين أن ينتج عدة بروتينات ويتحكم بهذا الأمر طريقة التعبير للجين (Gene expression) ومن ثم الترجمة (تحويل) للشفرة الوراثية وتنظيم هذه العملية المعقدة. ويمكن تشبيه الجينات على أنها مثل "الجمل" والنيوكليوتيدات مثل "الأحرف". يمكن وضع سلسلة من النكليوتيدات معا دون ان تشكل وظيفة معينة (المنطقة الغير قابل للترجمة في الجين Untranslated region)، تماما كوضع مجموعة من الأحرف بشكل عشوائي دون أن تشكل جملة مفيدة، ومع ذلك فجميع الجمل يجب ان تحتوي على حروف، كما يجب أن تحتوي جميع الجينات على نيوكليوتيدات.

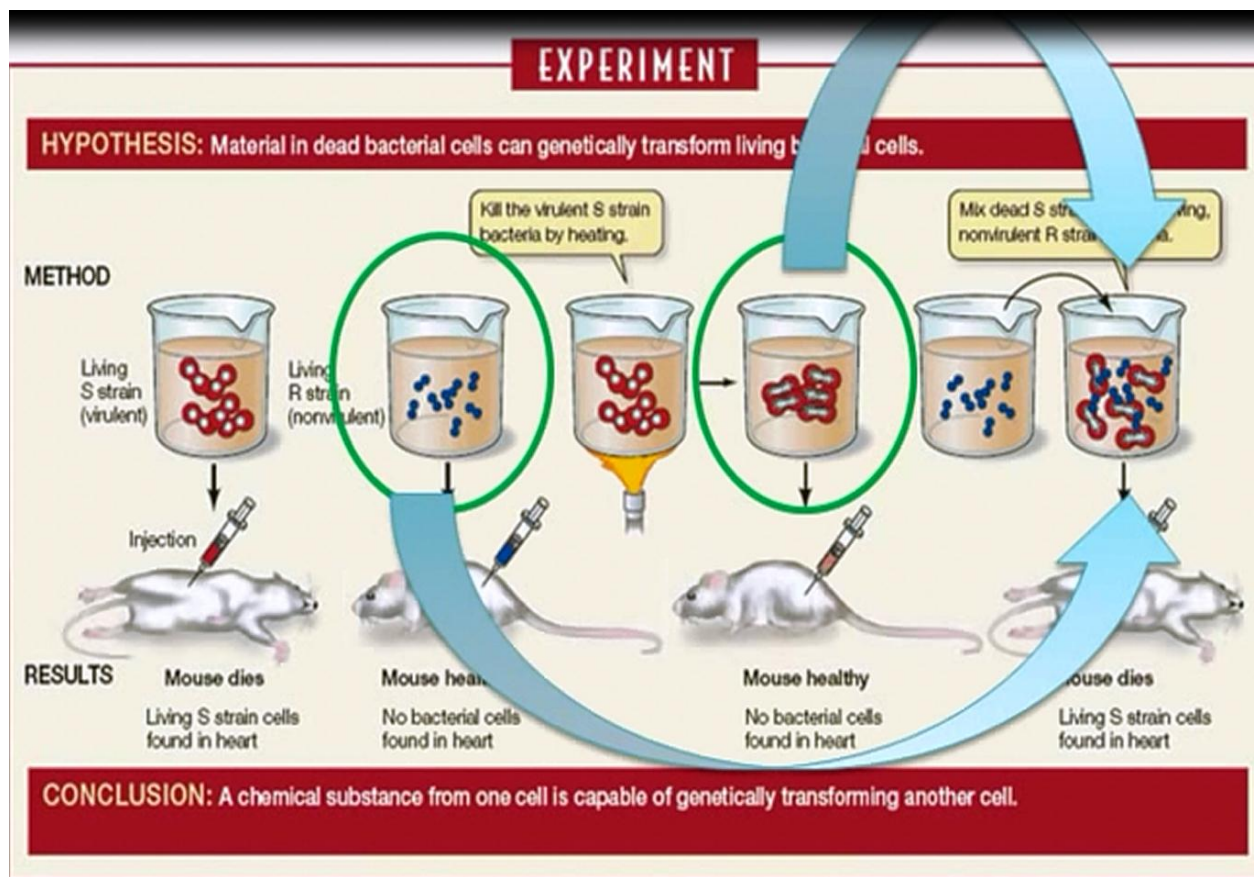
عقب اعلان نظرية الكروموسومات للوراثة في بداية القرن العشرين أصبح من الواضح أن الكروموسومات هي الحاملة للمعلومات الوراثية ولكن تبين في المرحلة المبكرة أن الكروموسومات مكونة من مركبات عديدة تشمل **الأحماض النووية والبروتينات** وخاصة الحامض النووي الديوكسي ريبوزي DNA. وقد تركز البحث على التعرف على أنواع من البروتينات الخاصة نظراً لأن البروتينات تحتوي بين جزيئاتها على قدر واسع من الاختلافات الكيميائية والبيولوجية مما يؤهلها للقيام بمهمة المادة الوراثية في حين اعتبرت **الأحماض النووية** غير صالحة لهذه المهمة نظراً لإفتقارها إلى التباين الكيميائي الواسع بين جزيئاتها وعليه فانه من المستبعد وجود وظيفة وراثية لجزيء DNA **وأن كل مهمته أن يعمل كإطار لتدعيم البنية الأساسية للكروموسوم.** ظلت المحاولات مركزة في هذا الإتجاه إلى أن وصلت إلى طريق مسدود حيث ثبت انه لا يوجد أي نوع من بروتينات الخلية يمكن أن تتوفر فيه شروط المادة الوراثية وهي:

١. أن يحتوي على جميع المعلومات الوراثية المطلوبة لإدارة وتنظيم الأنشطة الأيضية في الخلية.
٢. له القدرة على التناسخ بانتظام وبدقة بحيث يمكن انتقال المعلومات وتوريثها للخلايا الناتجة من عملية الإنقسام بطريقة مضبوطة.
٣. له القدرة على حدوث الطفرة بنسب منخفضة جداً بحيث تحدث تغيرات وراثية يمكن توريثها إلى النسل.

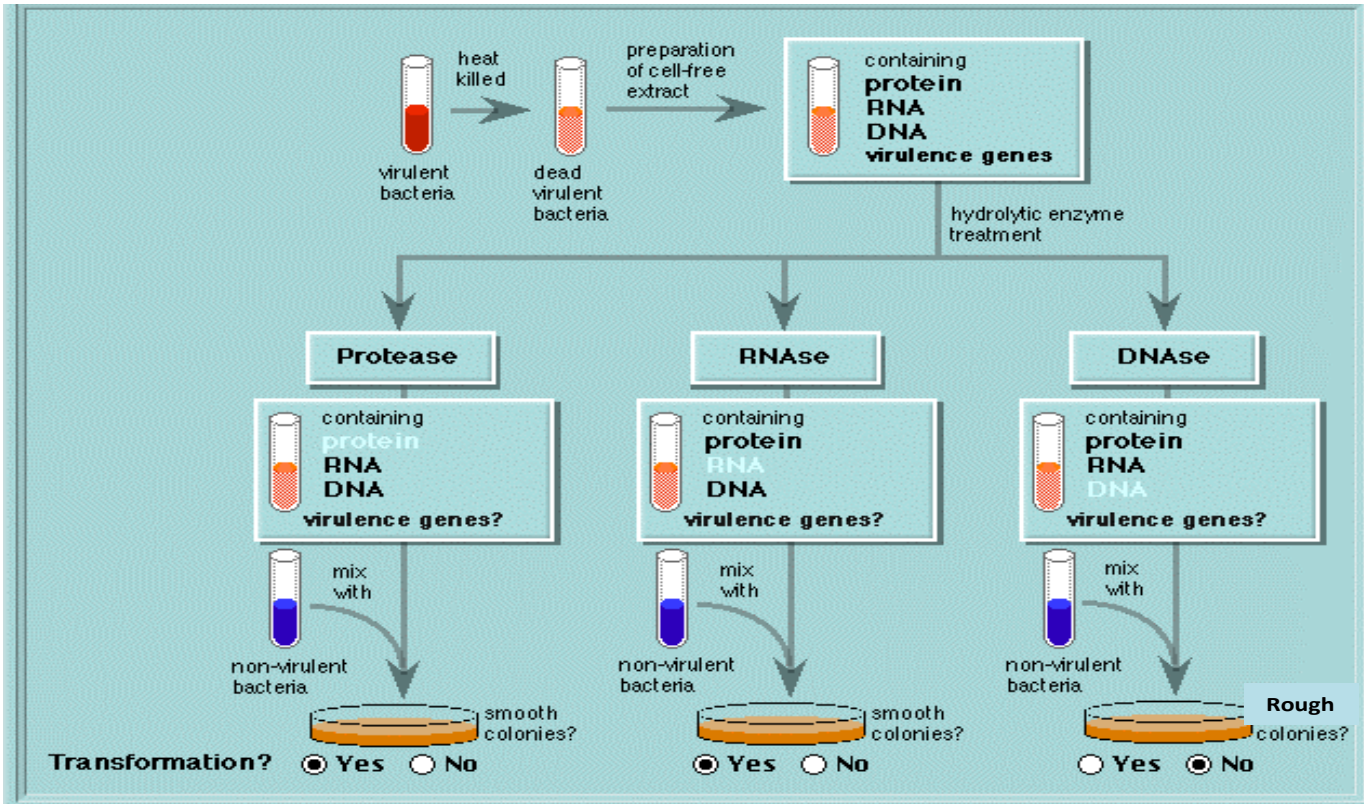
وعليه تحول الإنتباه إلى DNA باعتباره هو بالفعل المادة الوراثية في معظم الخلايا الحية عدا قليل من الفيروسات حيث يكون RNA هو المادة الوراثية بها.

تم تأسيس علم الوراثة الجينية الحقيقية والتي تؤدي إلى علم الوراثة الجزيئي بناء على علم الوراثة الكلاسيكي لكنه يركز أكثر على بنية ووظيفة الجينات على المستوى الجزيئي. مع أن الجينات تواجد على الكروموسومات وأن الكروموسومات تتكون من البروتينات والأحماض النووية DNA معاً كان أمراً معروفاً؛ إلا أن العلماء لم يعلموا أيهما المسؤول عن الوراثة في بادئ الأمر. وقد اكتشف **فردريك كريفيث (Frederick Griffith)** في عام ١٩٢٨م ظاهرة **التحويل الوراثي** في دراسة اطلق عليها " تجربة كريفيث " (شكل ١) حيث اشارت هذه التجربة إلى إمكانية انتقال المادة الوراثية من بكتيريا ميتة إلى بكتيريا اخرى حية لا تمتلك القدرة على إحداث الإصابة حتى تتحول إلى بكتيريا يمكن ان تحدث الإصابة. وبعد ستة عشر عاماً في عام ١٩٤٤م حدد **أسولد أفري (Oswald Avery)** الجزيء المسؤول عن التحويل بأنه الحامض النووي DNA (شكل ٢).

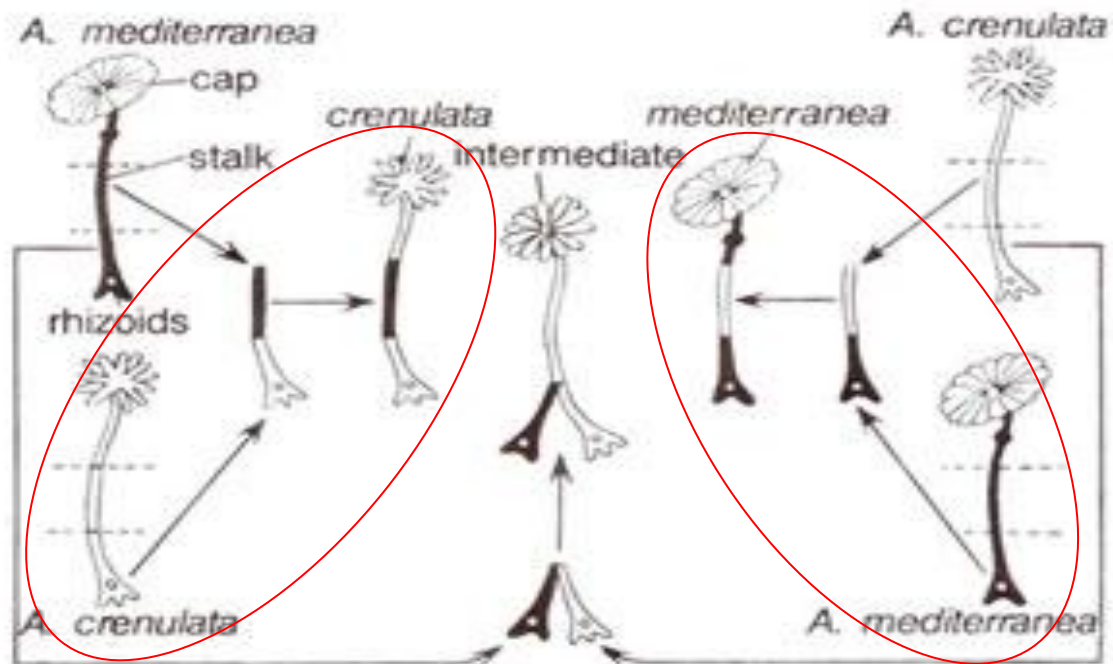
وكان قد تم التأكد من دور نواة الخلية كمستودع للمعلومات الوراثية في الكائنات الحية حقيقية النوى من قبل **جوجم هامرنغ (Joachim Hämmerling)** في 1930s م من خلال عمله على الطحلب وحيد الخلية *Acetabularia* (جنس من الطحالب الخضراء) (شكل ٣).



شكل ١: تجربة كرفث



شكل ٢: تجربة أسولد أفري لاثبات أن جزيء DNA هو المسؤول عن عملية التحول الوراثي



شكل ٣: تجربة جوجم همرلنغ لاثبات دور نواة الخلية كمستودع للمعلومات الوراثية في الكائنات الحية حقيقية النوى

كما أكدت تجربة **هيرشي Hershey** و**شيزر Chase** التي أُجريت في عام **1952** م أن الحامض النووي DNA وليس البروتين هو المادة الوراثية للفيروسات التي تصيب البكتيريا، مما قدم المزيد من الأدلة التي تُثبت أن الحامض النووي هو الجزيء المسؤول عن الوراثة.

حدد **جيمس واطسون وفرانسيس كريك** بنية الحامض النووي في عام **1953**، باستخدام الأشعة السينية لعلم البلورات الذي انجز من قبل **روزاليند افرانكلين وموريس ويلكنز** وان نتائج هذه الدراسة أشارت إلى أن الحامض النووي له بنية حلزونية (على شكل لولبي). وكان **نموذجهم الحلزوني المزدوج** اثنان من خيوط الحامض النووي مع النكليوتيدات مشيرة (المتجهه) إلى الداخل، ان كل من النكليوتيدات المكونة للحامض النووي DNA لها نيوكليوتيدة قرينة (مطابقه) على خيط آخر لتشكيل ما يشبه الدرجات على سلم مفتول. أظهرت هذه البنية المعلومات الوراثية الموجودة في تسلسل النيوكليوتيدات في كل شريط من الحامض النووي. مع أن بنية DNA (الحامض النووي الريبوزي منقوص الأوكسجين) أظهرت كيفية عمل الوراثة، إلا أنه لم يكن معروفاً وقتها كيف يؤثر DNA على سلوك الخلية. وفي السنين اللاحقة، حاول العلماء أن يفهموا كيفية تحكم DNA بعملية تصنيع البروتين. فتم اكتشاف أن الخلية تستعمل DNA كقالب لتصنع منه **مرسال الحامض النووي mRNA**، وهو **جزء ذو تسلسل من النكليوتيدات يشبه DNA ويُستعمل لصنع تسلسل من الأحماض الأمينية المكونة للبروتين**؛ ويعرف هذه **التحول من تسلسل النكليوتيدات إلى تسلسل الحامض الأميني بالشفرة الوراثية**. إذاً **فالعلاقة بين ترتيب النكليوتيدات وترتيب الأحماض الأمينية تدعى الشفرة الوراثية (genetic code)**.

يتواجد DNA بشكل طبيعي على هيئة سلسلة مزدوجة، كل نيكلوتيد من السلسلة الأولى يقابله ويتممه نيكلوتيد من السلسلة الثانية. فكل سلسلة مفردة تقوم بعمل قالب للسلسلة الأخرى، وهذه هي آلية استنساخ DNA وانتقال الجينات. تترجم الخلية ترتيب النيكلتيدات في الجين إلى سلسلة من الأحماض الأمينية (amino acids) وهذه السلسلة تؤلف بروتين معين حيث ان ترتيب الأحماض الأمينية في البروتين تتوافق مع ترتيب النيكلتيدات في الجين.

ان الأحماض الأمينية التي تؤلف البروتين تحدد شكله الثلاثي الذي يحدد وظيفة البروتين ودوره، فتختلف بذلك البروتينات عن بعضها البعض لتلعب أدواراً مختلفة في الخلية، فالبروتينات تلعب تقريباََ كافة الوظائف داخل الخلية. فتغير بسيط في DNA لجين معين يؤدي إلى تغير في الأحماض الأمينية لأحد البروتينات مما يغير شكله فتتغير وظيفته ودوره وقد يكون هذا التغير ممرض أو مميت للخلية وللكائن الحي. ومثال على ذلك مرض **فقر الدم المنجلي Sickle Cell Anemia** الناتج عن تغير لنيكولوتيد واحد مما يغير أحد الأحماض الأمينية مما يغير البروتين فيتغير دوره فتتشكل كريات دم غير قادرة على نقل الأوكسجين بشكل طبيعي فينتج عنه مرض فقر الدم المنجلي. وعلى الرغم من أن الوراثة تلعب دوراً في شكل وتصرفات الكائن الحي، لكن ما يمر به الكائن الحي من تجارب في حياته يلعب دوراً كبيراً في ذلك. مثال على ذلك ان **الجينات** هي المسؤولة عن تحديد طول الشخص ولكن **التغذية والظروف** التي مر بها هذا الشخص في طفولته تؤثر وتلعب دوراً كبيراً أيضاً.

ان علم الوراثة الجزيئي يدرس العمليات الحيوية على المستوى الجزيئي مما يجعله متداخلا مع الكيمياء الحيوية وعلم الوراثة. ويمكن تعريف علم الوراثة (**Genetics**) بأنه **العلم الذي يدرس المورثات (الجينات) وما ينتج عن هذه المورثات من تنوع الكائنات الحية وكيفية انتقال الصفات من**

الآباء إلى الأبناء. وكانت مبادئ توريث الصفات مستخدمة منذ تاريخ بعيد لتحسين المحصول الزراعي وتحسين النسل الحيواني عن طريق تزويج حيوانات من سلالة ذات صفات جيدة وكمثال على ذلك **الحصان العربي الأصيل** حيث كان العرب يزاجون الحصان والفرس الأقوياء ليحصلوا على نسل قوي واستمروا بذلك عبر السنين.

أن الاختلافات في الجين (وذلك بوجود عدة اليلات لجين معين) يؤدي إلى اختلافات في الصفات الظاهرية (phenotypic differences). وان هذه الاختلافات تعطي الوسيلة لتوضيح كيفية انتقال (transmission) الصفات من جيل إلى آخر دون توضيح كيفية انتاج هذه الصفات في عملية التطور (development) لكائن معين وهذا يُمكن علماء الوراثة التقليدية (classical geneticists) لإيجاد علم التوريث (science of heredity) دون الإجابة على الأسئلة حول كيفية حصول هذا التطور.

ان ممارسة الوراثة التقليدية يتضمن **التحليل النظري (theoretical analysis)** لطرز الانتقال المعقدة للصفات التي تشمل إعادة التركيب (recombination) للصفات الظاهرية (phenotypic traits). وأن تحليل هذه الطرز ينتج معلومات حول العمليات البايولوجية الأساسية مثل ميكانيكية سلوك الكروموسومات (chromosomal mechanics)، وكذلك يمكن الحصول على معلومات فيما يخص **الترتيب الخطي (linear arrangement)** للجينات المرتبطة بمجموعات. ولكن التوضيحات النظرية هذه لا تستند على المفاهيم التي تطرح الأسئلة التالية: ما هو الجين؟ وكيف تتضاعف الجينات (gene replication)؟ وماذا تعمل الجينات؟ أو كيف تؤدي الاختلافات في الجينات (gene differences) إلى إختلافات في الصفات الظاهرية (phenotypic traits)؟ كل هذه الأسئلة يمكن ان يجيب عليها علم الوراثة الجزيئي.

ويُعرف علم الوراثة الجزيئي بأنه فرع من علم الأحياء الحديث الذي يدرس تركيب ووظيفة المورثات (Genes) على المستوى الجزيئي ويهدف هذا العلم لفهم كيفية تناقل المعلومات الوراثية من جيل إلى آخر وكيفية حدوث طفرات وراثية في الخلايا وبين الأجيال. ويجب التمييز بينه وبين فروع علم الوراثة الأخرى مثل علم الوراثة البيئية الذي يدرس الوراثة في المجتمعات الطبيعية (natural populations) وعلم الوراثة السكانية الذي يبحث التركيب الجيني لمجموعات من أفراد من نفس النوع (species) وكيف يحدث التغيير لهذا التركيب الجيني على مر الزمان والمكان الجغرافي. فعليه فان علم وراثة السكان يدرس القوى التي تؤثر على التنوع الجيني للسكان ونشوء الأنواع بتطوير نماذج رياضية وإحصائية. عليه فإن علم وراثة السكان يهتم بدراسة توزيع تواتر الكروموسومات والتغيير تحت تأثير اربعة عمليات تطورية رئيسية هي: الانتقاء الطبيعي، الانحراف الجيني، الطفرة، وتدفق الجينات. كما وإنه يأخذ في عين الاعتبار أيضا عوامل التقسيم مثل إعادة التركيب السكاني والهيكل السكاني.

أدى الفهم الجزيئي الحديث للوراثة إلى بداية ثورة من الأبحاث، وإحدى أهم هذه التطورات كان في عام ١٩٧٧ من قبل **فردريكس انغر** باستخدام تكنولوجيا تسمح للعلماء بأن يقرأو تسلسل النوكليوتيدات في جزيء DNA (الحامض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين). وفي عام ١٩٨٣ طور **كارلي بانكس** موليس تفاعل البوليميريز المتسلسل (PCR) polymerase chain reaction، مما أعطى طريقة جديدة لعزل وتضخيم جزء معين من DNA .

أن مصطلح الوراثة الجزيئية يشير في بعض الأحيان إلى النظرية الأساسية القائلة أن الجينات توجه كل العمليات الحيوية (life processes) من خلال إنتاج البوليبيبتيدات (polypeptides) والتي هي عبارة عن الوحدات الأساسية المكونة للبروتينات، واحياناً أخرى يشير إلى التعبير الجيني (gene expression) والتنظيم الجيني (gene regulation) على المستوى الجزيئي، واحياناً أخرى يشير إلى المنهج الذي يستخدم أسلوب التحقيق من خلال تطبيق علم الكيمياء البيولوجية (biomedical science) التي تستند على إستراتيجيات التحقيق المستندة على النظرية الأساسية حول الجين.

أن كثرة استخدام مصطلح الوراثة الجزيئية في هذه الأيام يعود إلى ان علم الوراثة المعاصر يتعامل بشكل كامل على المستوى الجزيئي. وعندما يُستخدم مصطلح الوراثة الجزيئية من قبل البيولوجون فإنهم يشيرون إلى مجموعة من التقنيات المختبرية التي تهدف الي كشف (identifying) قطعة الحامض النووي (DNA segment) المسؤولة عن بناء المادة البيولوجية (biological molecules) تحت الدراسة أو حتى التلاعب بهذه القطعة من الحامض النووي لاجل تحقيق أهداف الباحث. ومن الجوانب التطبيقية لعلم الوراثة الجزيئية مثلاً: علم الوراثة الجزيئي الإكلينيكي (Clinical Molecular Genetics) وهو علم يهتم بتطبيقات علم الوراثة ونقلها من المختبر إلى الفائدة التطبيقية المباشرة للإنسان، حيث يقوم الطبيب المعالج بتحليل نتائج فحص الحامض النووي DNA وعلاقة هذه النتيجة بالمرضى. ومن الأمراض التي تشخص عن طريق تحليل الحامض النووي مرض التليف الكيسي. ويمكن ان تساهم التقنات المستخدمة في الوراثة الجزيئية في العديد من التحسينات الحياتية خاصة في المجال الزراعي مثل في مجالات تربية وتحسين النباتات والحيوانات وبالتالي استخدام أصناف المحاصيل عالية الإنتاج لسد الفجوة بين الإنتاج والإستهلاك وكذلك استخدام أدوات تشخيص الأمراض البيطرية واللقاحات. ان الاستخدام الغير صحيح للتكنولوجيا الحيوية والوراثة الجزيئية ينتج جوانب سلبية كبيرة اما اذا احسن التعامل مع هذا العلم فإنه يؤدي إلى فوائد كبيرة. ويوضح الجدول رقم 1 تلخيص لبعض الجوانب التطبيقية للوراثة الجزيئية.

References

1. Kary B. Mullis. 1990. The Unusual Origin of the Polymerase Chain Reaction. 262(4): 56-65.
2. Kenshi Hayashi, Kary B. Mullis, François Ferré, Richard A. Gibbs. 1994. The Polymerase Chain Reaction Birkhäuser Basel. P, 464.
3. Zahra M Alkhafaji and Hassan M Abu-Almaali. 2013. PCRing and Primer Design. University of Baghdad, Baghdad. P, 304.
4. Mahmood M. Refaat and Saad B. Aloutabi. 2008. Introduction to Biotechnology. The General Egyptian Association of International Books and Documents, Cairo. P, 312
5. Elsahookie, M.M., and Ayoub O. Alfalahi. 2008. Polyploidy and its relationship with plant breeding and adaptation. The Iraqi J. Agric. Sci. 39(6):49-71.
6. Elsahookie, M.M., and Ayoub O. Alfalahi. 2008. TILLING: Modern technique combines traditional mutagenesis and functional genomics. The Iraqi J. Agric. Sci. 40(1):1-25.