

التشوهات او الاعتلالات الكروموسومية *Chromosome Aberration*

المصادر :

الشهيب ، محمد باقر وآخرون ، مبادىء الوراثة الجزيئية (2013) وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، جامعة بابل ، كلية العلوم – العراق

الجنباني ، عباس عبد الله ، الباليوجي الجزيئي (2013) وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، الجامعة التكنولوجية ، قسم العلوم التطبيقية - العراق

ويقصد بها الطفرات او الاعتلالات غير الطبيعية التي تحدث على مستوى الكروموسوم وهي على نوعين:

1- تشوهات او اعتلالات تركيبية Structural Abnormalities : وتعني التغيرات في تركيب الكروموسومات وهي على عدة انواع:

▪ حذف قطعه من الكروموسوم Deletion

▪ إضافة قطعه من الكروموسوم Insertion

▪ استبدال قطعه من الكروموسوم Translocation

▪ عكس قطعه من الكروموسوم Inversion

▪ مضاعفة قطعه من الكروموسوم Duplication

2- تشوهات او اعتلالات عدديه Numerical Abnormalities : وتعني التغيرات في عدد الكروموسومات في الحالة الطبيعية هنالك 23 زوج كروموسومي وتسمى بـ Disomy اما اذا حدث تغير في عدد الكروموسومات ضمن الزوج الواحد فمثلاً إضافة كرموسوم فيصبح هنالك ثلات كروموسومات بدلاً من اثنين وتسمى هذه الحالة Trisomy وعلى العكس لو فقد كرموسوم يبقى كروموسوم واحد وتسمى هذه الحالة Monosomy.

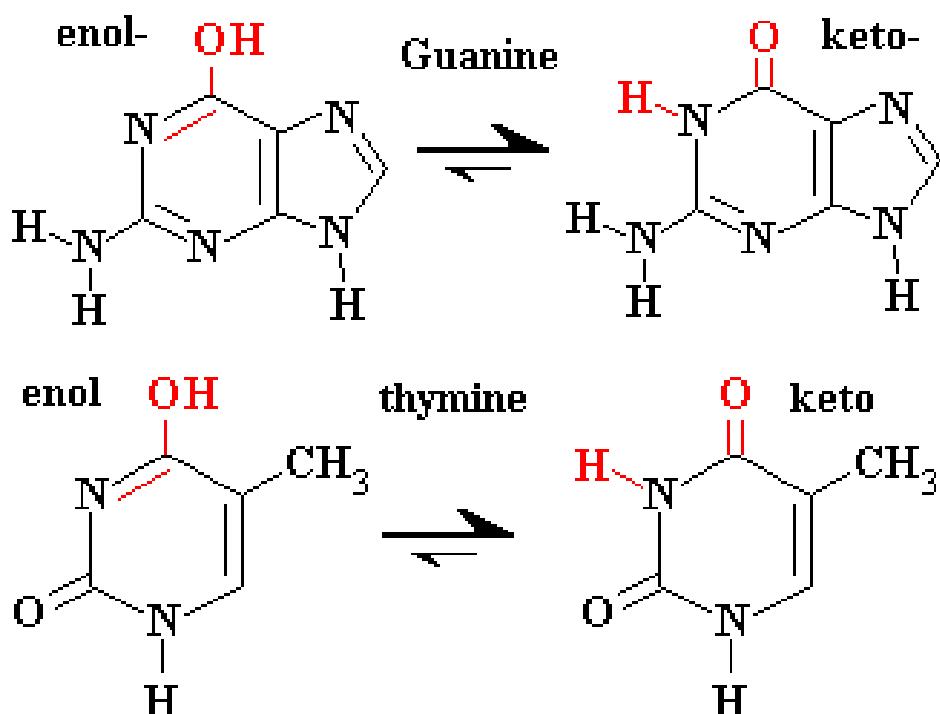
الطفرة الوراثية *Genetic Mutation*

تعرف الطفرة الوراثية على أنها التغير (**المفاجئ وال دائم**) الحاصل في المادة الوراثية وتكون على مستوى الجين او الكروموسوم.

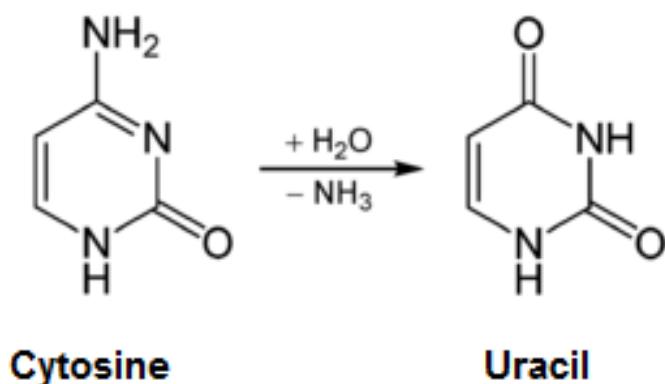
فعلى مستوى الجين تعرف الطفرة على أنها أي تغيير في القواعد التتروجينية للدنا والتي بدورها تؤدي الى نتائج مؤذية (او في بعض الأحيان مفيدة) لصفة الوراثية. وتسمى العملية التي تؤدي الى حدوث الطفرة **بالتطفير Mutagenesis** والتي تكون :

1- طبيعية *Natural* : بفعل العوامل المطفرة في الطبيعة ومن اهم أسبابها او عواملها:

- الصنوانية Tautomerism: تغيير قاعدة عن طريق إعادة تموضع ذرة هيدروجين، وذلك بتعديل نمط ترابط الهيدروجين لتأك القاعدة، مما يؤدي لازدواج نيوكليلوتيدات خاطئ أثناء التضاعف وكما موضح في الشكل أدناه:



- **نزع البيورينات Depurination:** فقدان قاعدة بيورين لتشكيل موقع منزوع البورين (Apurinic Site) AP site والذي يحدث نتيجة لإزالة قاعدة بيورينيه أثناء عمليات اصلاح dna.
- **نزع الأمينات Deamination:** نزع مجموعة أمين والتي تؤدي لتبدل قاعدة عادية إلى أخرى مثلاً تبديل السايتوتسين إلى يوراسييل كما موضح أدناه:



2- مستحثة ***Induced*** : والتي تحصل بشكل مقصود كما في بعض التجارب المختبرية التي تختبر القدرة التطفييرية لبعض المركبات او المؤثرات ومن العوامل التي تسبب الطفرة المستحثة هي (تسمى العوامل المطفره بـ Mutagen) :

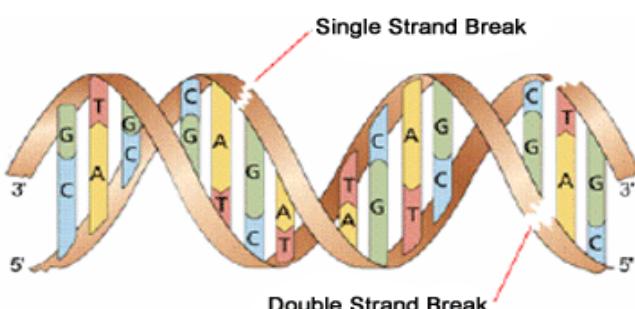
اولاً: العوامل الفيزيائية: وأهمها الأشعة والتي تنقسم الى:

- **الأشعة المؤينة Ionizing Radiation** : وأهمها الأشعة السينية X-ray وأشعة

كاما γ -ray حيث تعمل على عطب الدنا من خلال ما يلي:

1- القطع في احد الشريطين Single Strand Breaks من خلال تحطيم الأصرة بين السكر والقاعدة النتروجينية او الأصرة ثنائية الفوسفات (Phosphodiester bond) . ويتم ذلك من خلال تكوين الجذور الحرة للأوكسجين.

2- القطع في كلا الشريطين Double Strand Breaks من خلال تحطيم الأصرة بين السكر والقاعدة النتروجينية او الأصرة ثنائية الفوسفات (Phosphodiester bond) . ويتم ذلك من خلال تكوين الجذور الحرة للأوكسجين.



Base Damage -3

- **الأشعة غير المؤينة non-ionizing Radiation** : وأهمها الأشعة فوق البنفسجية UV-light : حسب منظمة الغذاء والدواء الأمريكية ووكالة ناسا هناك ثلاثة انواع من الأشعة :

UV-A 400 nm - 320 nm

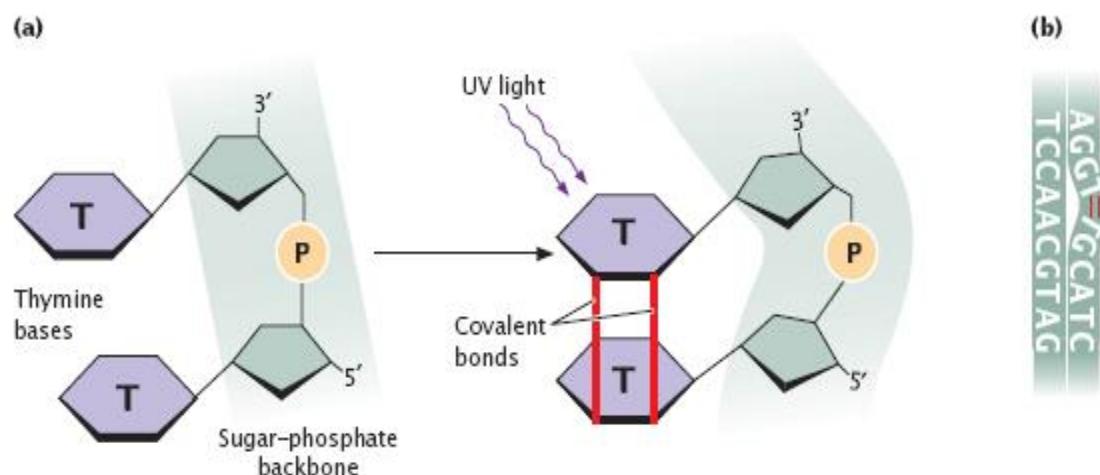
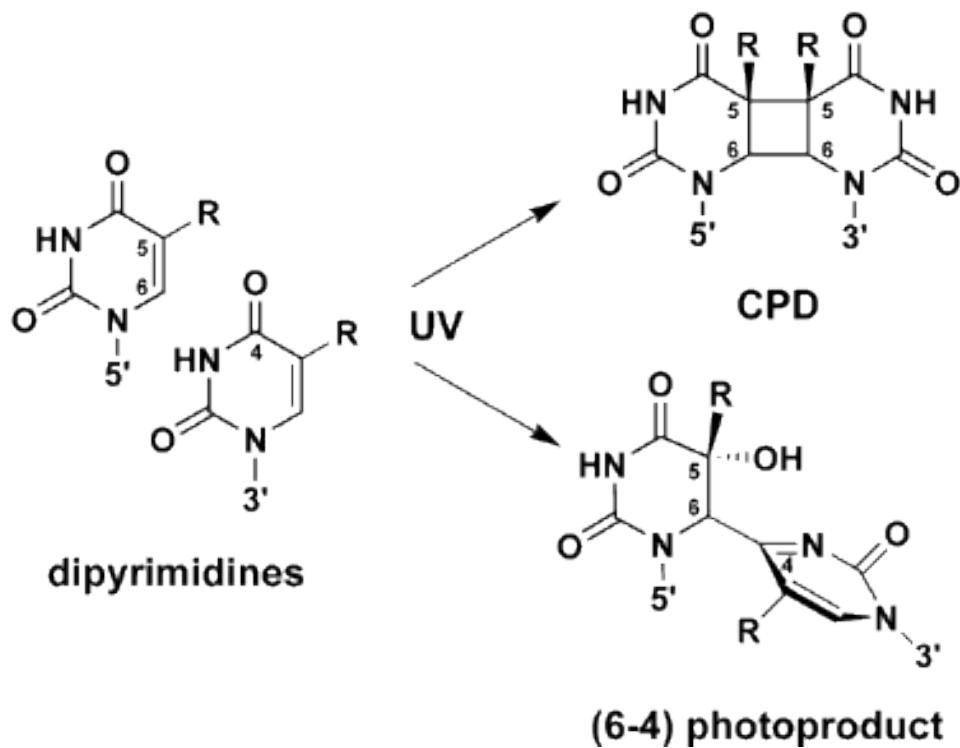
UV-B 320 nm - 290 nm

UV-C 290 nm - 100 nm

ان اخطر هذه الانواع هي UV-B حيث تعمل على عطب الدنا من خلال :

1- تكوين مركبات ضوئية photoproducts حيث تمتص الفوتونات المتأتية من الـ UV-B من قبل الدنا وتؤدي الى حالة من عدم الاستقرار وإعادة ترتيب الإلكترونات مكونة هذه المركبات الضوئية وأهمها:

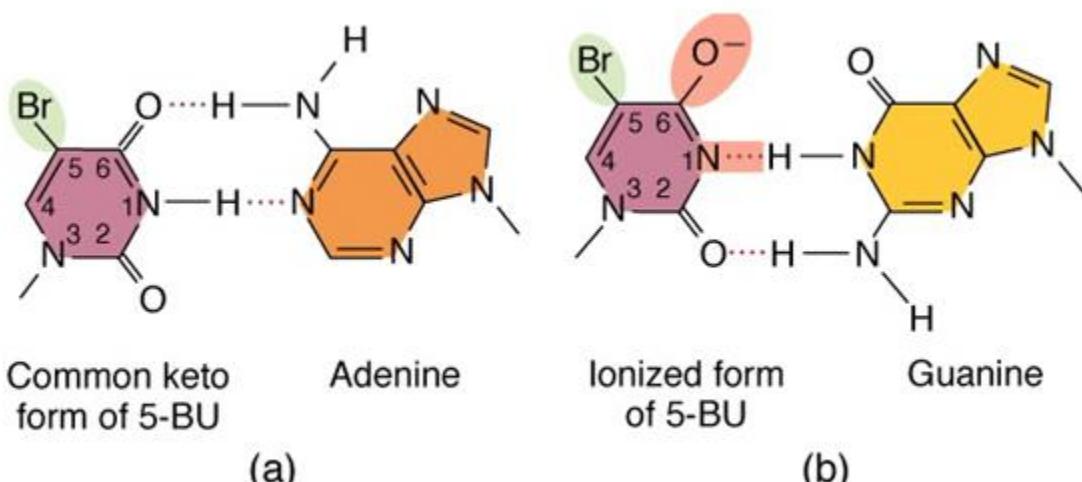
Cyclobutane pyrimidine dimer (CPD) e.g. Thymine Dimer
6-4 pyrimidine –pyrimidine



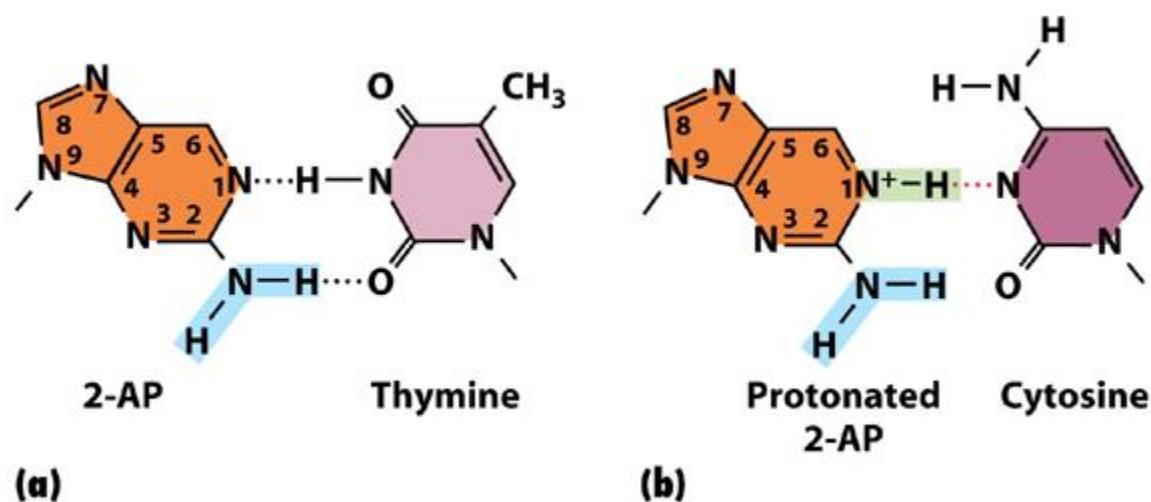
2- استبدال قاعدة منفردة او زوج قاعدي single-base or Double-base substitutions كما في استبدال السايتوسين بالثايمين.

ثانياً: العوامل الكيميائية: والتي تنقسم إلى

- 1- مشابهات القواعد **Base analogue mutagens** : وهي مواد كيميائية تشبه إلى حد كبير القواعد النيتروجينية الاعتيادية(البيورينات والبرميدينات) وتمتاز بأنها ممكن ان ترتبط مع اكثر من نوع من القواعد النيتروجينية مسببة الطفرة ومن هذه المواد:
- **5-برومويوراسيل 5-BU** : لديه شكل كيتوني يشبه الثايمين وبذلك ممكن ان يرتبط مع الأدنين وشكل اينولي يشابه السايتوسين يمكنه من الارتباط مع الكوانين.



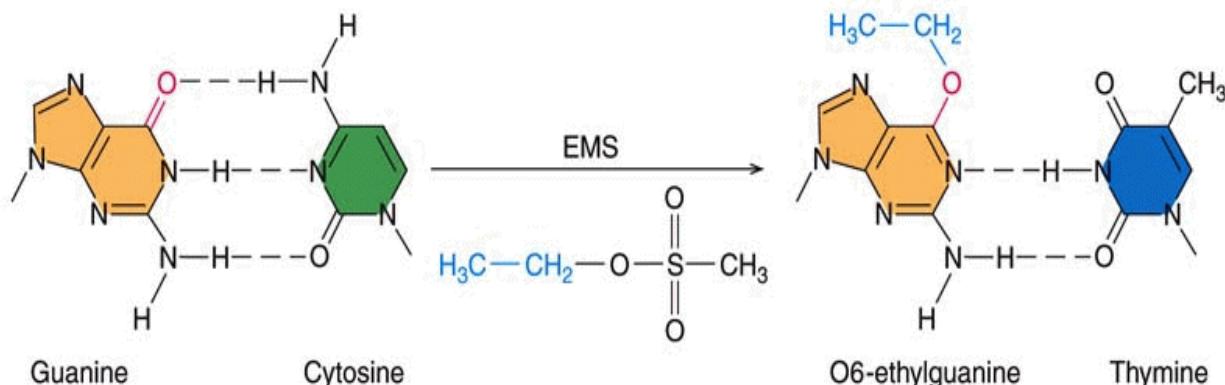
- **2-اميโนبيورين 2-AP** : على العكس من 5-BU لديه شكل كيتوني يشبه الأدنين وبذلك ممكن ان يرتبط مع الثايمين وشكل اينولي يشابه الكوانين يمكنه من الارتباط مع السايتوسين.



2- عوامل الالكلة Alkylation factors : هذه العوامل تتفاعل مباشرةً مع القاعدة النتروجينية وتتسبب في تغييرها إلى قاعدة أخرى مسببة خطأ في الارتباط mispairing ومن هذه المواد:

Ethyl methane sulfonate (EMS)

حيث تعمل على تحويل الكوانين إلى 6-أثيل كوانين (تشابه الأدينين) والتي ترتبط بدورها مع الثايمين اي ان هذه المادة تحول الارتباط A:T G:C إلى C:T



Methyl methane sulfonate (MMS)

Diethyl sulfate (DES)

Nitrosoguanidine (NTG, NG, MNNG)

Mustard gas

3- عوامل أخرى: وتشمل

- الهيدروكسيل امين الذي يحول مجموعه الامين في السايتوسين الى هيدروكسيل امين وبذلك يحول السايتوسين الى هيدروكسي يوراسيل الذي يرتبط بالادينين بدلا من الكوانين اي ان هذه المادة تحول الارتباط A:T G:C إلى C:T

- حامض النتروز الذي يعمل على سحب مجموعة الامين من القواعد حيث يؤدي إلى:

تحويل الادينين الى هايبوزانثين الذي يرتبط بالسايتوسين اي ان هذه المادة تحول الارتباط A:T G:C إلى C:T

تحويل السايتوسين الى اليوراسيل الذي يرتبط بالادينين اي ان هذه المادة تحول الارتباط A:T G:C إلى C:T

ثالثاً: العوامل البايولوجية: والتي تنقسم إلى:

- 1- سلاسل الدمج IS (insertion sequence) التي يمكن ان تكون وحيدة أو مركبة تحتوي على مورثة أو عدة مورثات كذلك الخاصة بمقاومة المضادات الحيوية ومثالها IS1 و IS10.
- 2- العوامل المتموضع (الترانسبوزون) Transposons : ومثالها Tn3 .
- 3- العاثيات البكتيرية الاندماجية Lysogenic bacteriophage

أنواع الطفرات: تقسم الطفرات إلى عدة أنواع رئيسية والتي تضم بدورها أنواع ثانوية وتنقسم إلى ما يلي:

أولاً: حسب تأثيرها على الوظيفة: وتنقسم إلى

- طفرات فقدان الوظيفة: هذه الطفرات تحدث عندما تصبح وظائف نواتج الجينات غير مكتملة أو معدومة. عندها يفقد الأليل وظيفته بالكامل ، فإن الطفرة التي تسببت في ذلك غالباً يطلق عليها طفرة عديمة الشكل amorphic وعادةً تكون الأنماط الظاهرة المرتبطة بهذه الطفرات متتحية.
- طفرات كسب الوظيفة: طفرات تغير النواتج الجينية بحيث تكسبها وظائف جديدة وشاذة. هذه الطفرات عادة تكون مرتبطة بأنماط ظاهرية سائدة. وهي غالباً تسمى طفرات جديدة الشكل أو جديدة البنية neomorphic.
- طفرات سالبة سائدة: تسمى أيضاً طفرات مضادة للشكل antimorphic، تؤدي لأن تعمل النواتج الجينية المعدلة بشكل مناهض للأائل بريه النمط. هذه الطفرات عادة ما تنتج وظائف جزيئية معدلة (عادة تكون غير نشطة). والأنماط الظاهرة المقرونة بها تكون سائدة.
- الطفرات المميّة: تؤدي لموت الكائن الحي الحامل لهذه الطفرة.
- الطفرات الرجعية: طفرات نقطية تسترجع التسلسلات الأصلية، ومن ثم النمط الظاهري الأصلي.

ثانياً: حسب تأثيرها على الصلاحية : وتنقسم إلى

- الطفرة الضارة: هي طفرة تأثيراتها على النمط الظاهري تكون سلبية، وبذلك تحط من صلاحية الكائن الحي.
- الطفرة النافعة: هي طفرة تعزز صلاحية الكائن الحي، أو تدعم صفاته المرغوبة. وتتأثراتها على النمط الظاهري تكون إيجابية.

• **الطفرة المحايدة:** تُعرَّف على أنها طفرة لا يترتب عليها تأثيرات ضارة أو نافعة. هذه الطفرات تحدث بمعدل ثابت.

• **الطفرة شبه المحايدة:** تُعرَّف على أنها طفرة قد تكون مؤذية أو مفيدة بشكل طفيف، هذا ومع أنَّ معظم الطفرات شبه المحايدة تكون مؤذية قليلاً.

ثالثاً: حسب تأثيرها على البنية التركيبية او تركيب البروتين الناتج: وتقسم الى

1- **الطفرة النقطية (Point mutation)** : سميت بال نقطية لأنها تتضمن استبدال قاعدة نتروجينية واحدة فقط وتسمى بالاستبدال **المتكافئ (Transition substitution)** اذا حدث استبدال لبيورين ببيورين او بيرميدين ببيرميدين (من نفس المجموعة) في حين تسمى بالاستبدال **غير المتكافئ (Transversion substitution)** اذا حدث استبدال لبيورين بباميدين والعكس صحيح (من مجاميع مختلفة) وكما موضح ادناه:

Wild type



Mutant type
(Transition)



Wild type



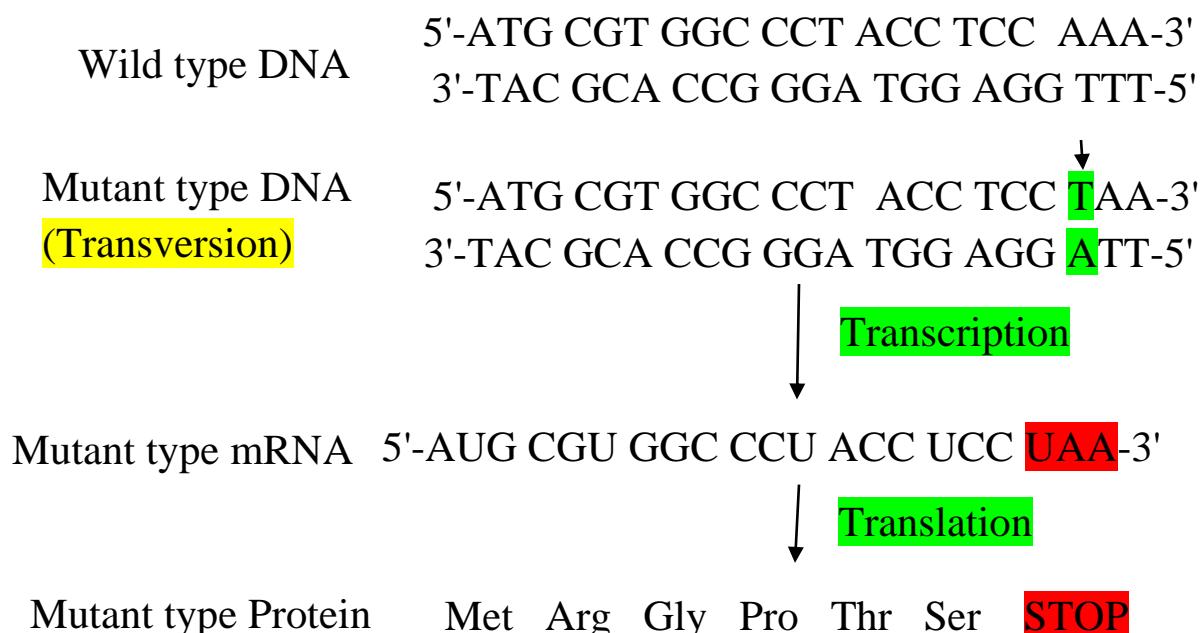
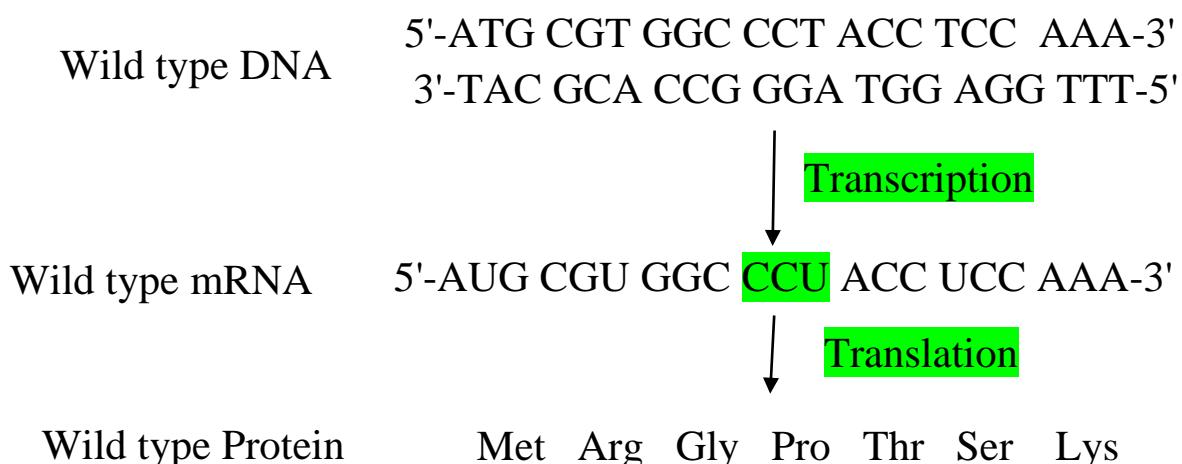
Mutant type
(Transversion)



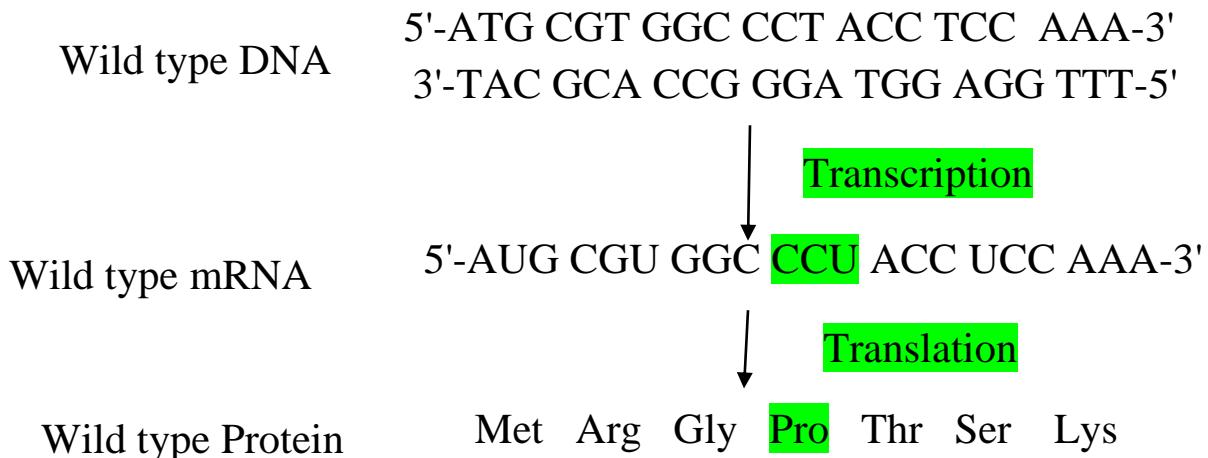
وكنتيجة لهذه الطفرة النقاطية تكون واحدة من الأنواع التالية:

✓ **الطفرات النقاطية الغير متحسسة Non sense**: وتنتج عندما يحدث استبدال

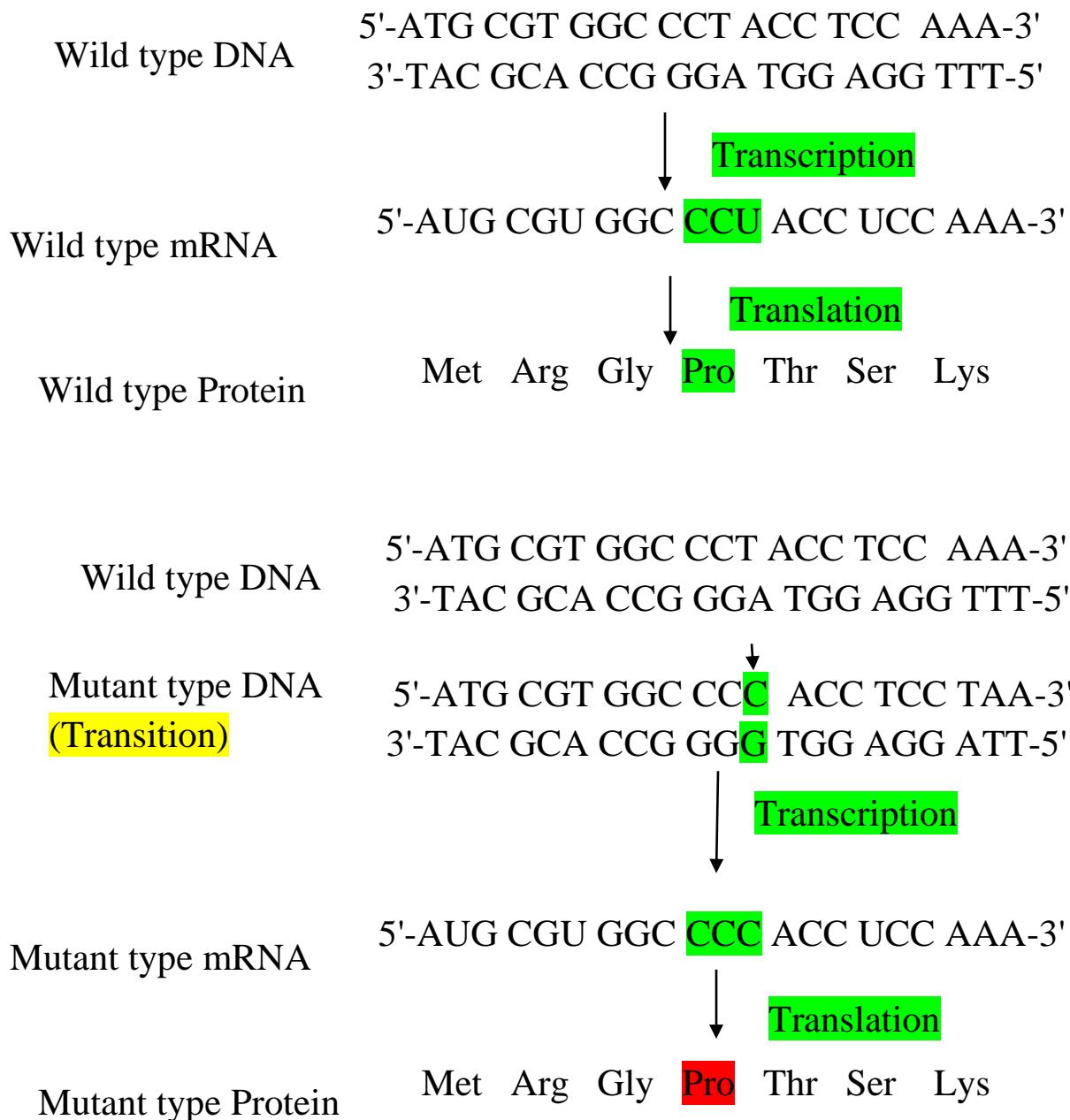
لقاعدة ضمن شفره تشفّر إلى واحدة من شفرات الـ**الأيقاف** ومثالها:



✓ **الطفرات النقطية خاطئة التحسس Missense**: وتنتج عندما يحدث استبدال لقاعدة ضمن شفره تشفّر إلى حامض اميني مختلف تماماً عن الأصلي:



✓ **الطفرات النقطية الصامتة Silent** : وتنتج عندما يحدث استبدال لقاعدة ضمن شفره تشفير إلى نفس الحامض الأميني الأصلي:



2- طفرة إزاحة الإطار (Frameshift Mutation) : وتشمل الحذف Delete او الإضافة Insert لقاعدة نتروجينية او اكثراً وسميت بهذا الاسم لأنها تغير في شكل كل التسلسلات التي تليها وكما موضح في المثال التالي:

THEBIGCATATETHERAT

لدينا الجملة

THE BIG CAT ATE THE RAT

بعد تقسيمها لثلاثيات تصبح كالتالي

THEIGCATATETHERAT

عند حذف حرف تصبح الجملة

THE IGC ATA TET HER AT

بعد تقسيمها لثلاثيات تصبح كالتالي

Wild type DNA

5'-ATG CGT GGC CCT ACC TCC AAA-3'
3'-TAC GCA CCG GGA TGG AGG TTT-5'

Transcription

Wild type mRNA

5'-AUG CGU GGC CCU ACC UCC AAA-3'

Translation

Wild type Protein

Met Arg Gly Pro Thr Ser Lys

Insert A

Wild type DNA

5'-ATG CGT GGC CCT ACC TCC AAA-3'
3'-TAC GCA CCG GGA TGG AGG TTT-5'

Mutant type DNA
(Transition)

5'-ATG CGA TGG CCC CAC CTC CTA A-3'
3'-TAC GCT ACC GGG GTG GAG GAT T-5'

Transcription

Mutant type mRNA

5'-AUG CGA UGG CCC CAC CUC CUA A-3'

Translation

Mutant type Protein

Met Arg Trp Pro His Leu Leu