





الوراثة والمجتمع  
لطلاب الصف الثالث  
شعبة الإرشاد الزراعي والتنمية الريفية

القائم بإعداد المادة العلمية وتطوير  
الجزء الأول من هذا المقرر

الأستاذ الدكتور / خليفة عبد المقصود زايد  
أستاذ ورئيس مجلس قسم الوراثة  
كلية الزراعة – جامعة المنصورة

الوحدة الثانية

الوراثة البيئية

الطفرات الكيموحيوية فى الإنسان

الأهداف: من المتوقع في نهاية دراسة هذه الوحدة أن يكون الطالب قادرا علي أن يفهم:

١- العلاقة بين الجينات والبروتينات التي تتحكم في الصفات المختلفة في الكائن.

٢- التغيرات الكيموحيوية الناتجة عن طفرات إحلال حامض أميني محل حامض أميني آخر في السلسلة البولي ببتيدية .

٣- أثر الطفرات الجينية في إحداث أخطاء وراثية في عمليات التمثيل الغذائي.

٤- فرضية جين واحد - إنزيم واحد والتي تم ملاحظتها تجريبيا بواسطة **Beadle and Tatum** على فطر النيوروسبورا.

٥- أثر المشاكل الكيموحيوية الناتجة عن الطفرات الموضعية وما تسببه من أمراض وراثية للإنسان .

٦- فرضية جين واحد - سلسلة بولي ببتيدية واحدة.

٧- ميكانيكية التحكم الوراثي في عمليات التمثيل الغذائي وأثر الخلل الجيني على هذه العملية في الكائنات الحية .

٨- بعض أمراض التمثيل الغذائي في الإنسان .

٩- وراثة اللون في الإنسان .

١٠- الأساس الوراثي لمرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية .

١١- كم من المشاكل يمكن أن يعاني المجتمع نتيجة لطفور في نيوكليتيده واحدة في جين معين.

## مقدمة:

تؤدي بعض العوامل البيئية إلى إستحداث طفرات والطفرة هي تغير مفاجيء يحدث في التركيب الوراثي لجين مفرد له خاصية التوارث والإنتقال من جيل إلى جيل، وتعتبر الطفرة نادرة الحدوث وعندما تحدث فإن ذلك يكون فجائيا وبطريق عشوائية لا يمكن توقعها أو معرفة إتجاهها.

وحيث أن الطفرة تسبب تغيير في تركيب الجين فإنها بالإضافة إلى قدرتها على التوارث والإنتقال من جيل إلى جيل فإنها تؤدي إلى إحداث تغييرات وراثية في المجتمع ، وفي معظم الحالات تكون الطفرة ذات تأثير متنحي وغالبا ما تكون ذات تأثير مميت مما يترتب عليه فقدانها وضياعها في المجتمع .



في عام ١٩١٠ وجد العالم Devries أفراد تختلف في مظهرها عن الآباء التي كانت أصيلة وكانت لهذه الأفراد القدرة على نقل صفاتها الجديدة إلى نسلها بمعنى أن هذه الإختلافات كانت وراثية وفجائية ونتيجة لذلك وضع هذا العالم نظرية الطفرات والتي تنص على أن:

بعض الإختلافات الجديدة قد تظهر فجأة في نسل لم يكن أبواه يحتويان على هذه الإختلافات وتعرف الطفرة حاليا بأنها التغير الفجائي في التركيب الوراثي الجيني أو الكروموسومي للفرد وهذا التغير الوراثي لا بد من إنتقاله من جيل إلى آخر أى لا بد أن يحدث في النسيج التناسلي أو الجرثومي فلقد وجدت حالات كان فيها تغير أو طفرات في النسيج الجسمي ولم تنتقل من جيل إلى آخر ولذلك فهي لا تعتبر طفرات بالمعنى المرغوب.

الطفرات الجينية:

تصنف الطفرات الجينية على أساس تأثيرها الجزيئي في الحامض النووي ، وقد تم تقسيم هذا النوع من الطفرات إلى الأنواع التالية من الطفرات:

طفرات الإستعاضة أو الإحلال القاعدى :

ويوجد من طفرات الإستعاضة نوعين فإذا إستبدلت قاعدة من نوع البيورين بأخرى من البيورين أو بيرميدين ببيرميدين أطلق على هذا النوع من الطفرات بالإحلال المتكافىء ، أما إذا إستبدلت قاعدة بيورين ببيرميدين أو العكس سمي ذلك بالإحلال غير المتكافىء . ويستدل على حدوث هذه الطفرات عن طريق تحديد تسلسل الأحماض الأمينية داخل السلسلة الببتيدية المتكونة عن الجين الطافر ومقارنتها بالجين الأصى ويقسم هذا النوع من الطفرات إلى ما يلي (جدول رقم ١) :

# ١- طفرات الإستعاضة Base substitution mutation :

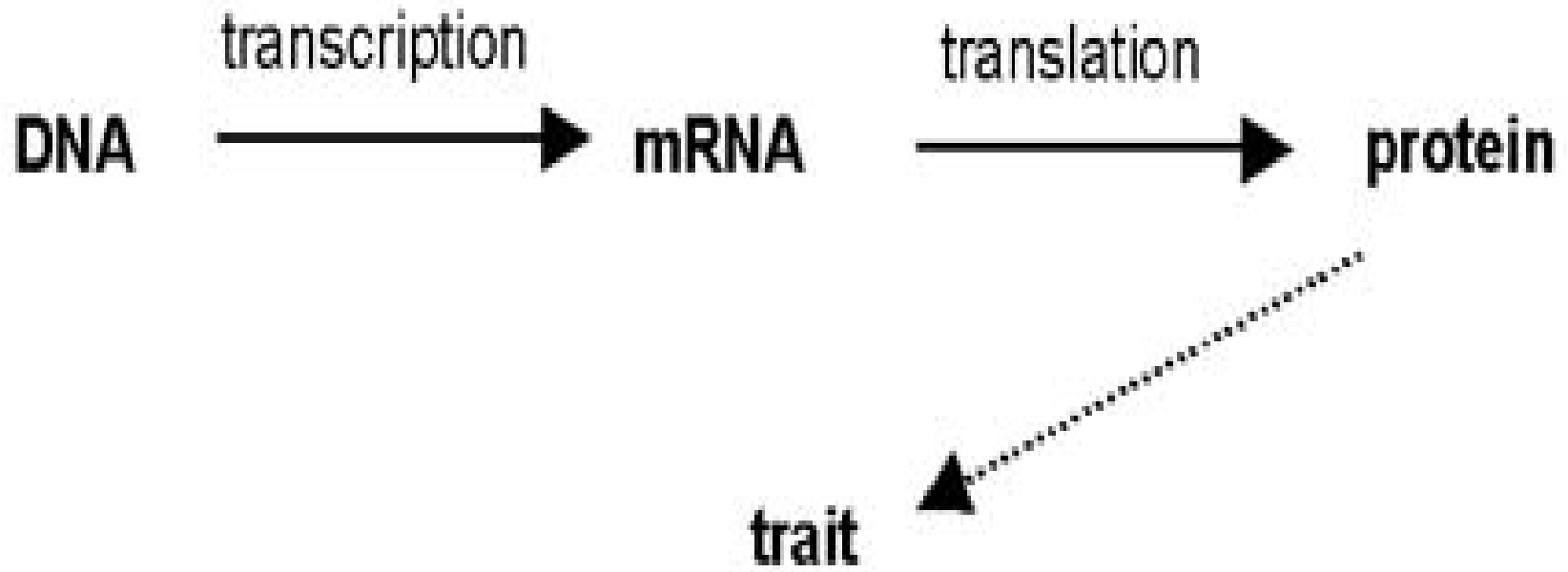
<p>طفرات صحيحة المدلول</p> <p><b>Same - sense mutation</b></p>	<p>طفرات عديمة المدلول</p> <p><b>Non - sense mutation</b></p>	<p>طفرات خاطئة المدلول</p> <p><b>Mis- sense mutation</b></p>
<p>هذا النوع من الطفرات لا يؤدي إلى تغيير نوع الحامض الأميني الناتج وذلك لأن للحامض الأميني الواحد له أكثر من شفرة تؤدي إلى إستقطابه ومن الصعب التعرف على هذا النوع من الطفرات لأنه لا يكون له أي تأثير على البروتين الناتج عن هذه الطفرة.</p>	<p>هذا النوع من الطفرات يؤدي إلى تغيير الشفرة إلى واحد من الشفرات الثلاثة التي تقوم بإنهاء عملية الترجمة</p> <p><b>UAG , UAA , UGA</b></p> <p>هذه الشفرات مهمتها إنهاء عملية بناء البروتين تأثير هذا النوع من الطفرات أقوى كثيرا من تأثير الطفرات خاطئة المدلول ويتوقف طبيعة هذا التأثير على موقع حدوثه بالنسبة للسلسلة الببتيدية وحجم الجزء الفاقد منها.</p> <p>هذا النوع من الطفرات لا يستطيع أن يدخل في نظام تكامل.</p>	<p>– فيها يتم إحلال حامض أميني محل حامض أميني آخر في السلسلة البولي ببتيدية.</p> <p>– يتوقف طبيعة التأثير المظهرى للطفرة على مكان ونوع الحامض الأميني الذي سوف يستبدل في السلسلة البولي ببتيدية .</p> <p>– تأثير الطفرة خاطئة المدلول على نشاط الإنزيمات متنوع فغالبا ما يكون الإنزيم ذو تأثير ضعيف مقارنة بالصورة الطبيعية للإنزيم.</p> <p>– أو تكون كمية الإنزيم أقل من الطبيعي أو قد يتكون إنزيم يعمل بكفاءة تحت ظروف معينة ولا يعمل تحت ظروف أخرى.</p> <p>– معظم هذه الطفرات من النوع التكميلي أي يمكن أن تعطى إنزيم فعال إذا مزجت مع طفرة أخرى خاطئة المدلول في نفس السيسترون.</p>

جدول رقم ١ . أنواع طفرات الإستعاضة الجينية.

## ٢- الطفرات الهيكلية:

إن إضافة أو نزع قواعد نيتروجينية يؤدي إلى إضافة أو نقص أحماض أمينية في السلسلة الببتيدية وهذا يعتمد على القاعدة النيتروجينية التي بدأت عندها الطفرة وإنتهت ، والتأثير الناتج عن هذه الطفرات يحدد أساسا على حسب الموقع وحجم الأماكن التي حدث فيها الفقد أو الإضافة وأهمية هذا الموقع أو الحجم بالنسبة للبروتين أو الإنزيم المتكون ، وتأثير هذا النوع من الطفرات الهيكلية شديد ويشبه في مواصفاته الطفرات عديمة المدلول ، ويمكن أن يحدث لهذا النوع من الطفرات طفرات عكسية في نفس السيسترون بحيث تصحح الخطأ في القراءة الناتج عن الطفرة الأولى.

الخلل الوراثي في إنتاج الإنزيمات والذي تسببه الطفرات الجينية يتسبب ربما في أخطاء في عمليات التمثيل الغذائي أو في نقل المواد الغذائية ، والشكل التالي (شكل رقم ١) يوضح الطريقة التي تعمل بها الجينات:



شكل رقم ١ . الطريقة التي تعمل بها الجينات.

## الأخطاء الوراثية الكيموحيوية

### في عمليات التمثيل الغذائي

بدأت الوراثة الكيموحيوية مع إكتشاف أخطاء عملية التمثيل الغذائي ويرجع الفضل في هذا إلى الطبيب الإنجليزي **Garrod Archibald** في عام ١٩٠٩ من خلال دراسته على مرضى ال **Alkaptonuria** ، وحدد جارود صفات هذه المجموعة من المرضى على أساس ان ذلك يرجع إلى غياب إنزيم فعال يقوم هذا الإنزيم بإنهاء خطوة في سلسلة التفاعلات الكيموحيوية ،



وتشمل الأخطاء الوراثية في عملية التمثيل الغذائي الأمراض  
التالية:

**Alkaptonuria , Albinism ,  
pentosuria , cystinuria**

وهذا إنما يعد بدوره تأكيدا لفرضية جين واحد – إنزيم واحد  
والتي تم ملاحظتها تجريبيا بواسطة **Beadle and Tatum** على فطر عفن الخبز وهو فطر النيوروسبورا.

كما يعد مرض **Alkaptonuria** أول صفة وراثية فى الإنسان شوهدت تتفق مع التوقعات المندلية عن وراثة الصفات المحكومة بجينات متنحية محمولة على الكروموسومات الجسمية ، ولقد كان للتقدم السريع فى مجال الكيمياء الحيوية وخاصة فى مجال علم الإنزيمات الفضل فى التعرف على أكثر من ستون مرض فى أخطاء عملية التمثيل الغذائى والتى يمكن علاجها إما بإضافة أو حذف مواد معينة من الغذاء ، الأمر الذى يجعلنا نذكر هنا أن أخطاء عملية التمثيل الغذائى إنما ترجع إلى نقص إنزيمات فعالة وظيفيا.

فعندما تحدث طفرة فى جين سائد مسؤل عن إنتاج إنزيم معين فإن هذا يترتب عليه نقص وظيفة هذا الإنزيم فى عدة مسارات كيموحيوية هامة بالخلية ، والإنزيم الناتج عن الأفراد الأصيلة فى تركيبها الوراثى بالنسبة لهذه الطفرة المتنحية يمكن أن يكون بإحدى الصور التالية:

- لا ينتج الإنزيم بالمرّة
- أو قد ينتج الإنزيم بصورة غير عادية تقلل من كفاءته
- أو قد تحدث الطفرة بالجين المنظم لمعدل إنتاج الإنزيم مسببة وجود كمية متوسطة غير كافية من الإنزيم الطبيعى المتكون ومع ذلك لا توجد أمثلة واضحة عن هذا النوع من الطفرات فى الإنسان .
- أو قد يحدث تحلل للإنزيم المتكون مسببا ذلك نقص فى نشاط هذا الإنزيم .

وفى النهاية فإن النشاط الأمثل للإنزيم ربما يعتمد على المصاحبة لعامل مساعد والظفرات التى تغير من موقع الارتباط على الإنزيم فتصعب بذلك من ارتباط الإنزيم بالعامل المساعد مما يقلل من نشاط الإنزيم.

ومن الطرق المفيدة لتصنيف الأمراض الناتجة عن أخطاء وراثية فى عمليات التمثيل الغذائى هى تلك التى ترجع إلى التعرف على التأثيرات المرضية لقفل مسار التمثيل الحيوى بإعتبار أن عملية التمثيل الحيوى الأولى تعتمد على تحويل مادة معينة **S1** من خلال سلسلة تفاعلات إنزيمية إلى الناتج النهائى **P**.

وربما ينتج المرض عن غياب الناتج النهائي أو من تراكم المنتج الوسطى فى التفاعل فى منطقة ما قبل حدوث قفل النظام أو توقفه ، أو من وجود كميات زائدة من نواتج التمثيل الحيوى ، أو من التأثيرات الثانوية للخلل الحادث فى التمثيل الغذائى أو من الخلل فى تنظيم ميكانيكيات نفس المسار الحيوى أو مسارات حيوية أخرى.

مع ذلك فإن العديد من أمراض التمثيل الغذائى الموروثة قد أظهرت العديد من هذه النتائج وبذلك فإن مرض **Alkaptonuria** ناتج أساسا عن طفرة فى الجين المسئول عن إنتاج إنزيم **Homogentisic acid oxidase** مسببة بذلك تراكم فى مادة **Homogentisic acid** بسبب عدم تحولها بفعل الإنزيم الطافر إلى **Maleylacetoacetic acid**.

# الأمراض الناتجة عن غياب

## الناتج النهائى للتفاعل الكيموحيوى

يعد مرض الألبينو واحد من الأخطاء الناتجة عن عمليات التمثيل الغذائى ويعتبر فى نفس الوقت مثال إكلينيكى جيد عن المشاكل المرضية الناتجة عن غياب الناتج النهائى للتفاعل الكيموحيوى.

ويرجع أساس مرض الألبينو إلى غياب إنزيم **Tyrosinase** فى خلايا هؤلاء الأفراد مما يؤدى إلى قفل النظام الحيوى الذى يؤدى إلى تحويل التيروسين من خلال (3, 4 - **DOPA** (3, 4 - **tyrosine**) إلى صبغة الميلانين.

هنا نلاحظ أن الجين الطافر يؤثر فقط على تكوين إنزيم Tyrosinase في خلايا Melanocyte ، ولا تتأثر بذلك الخلايا الأخرى الأمر الذي يعكس أنه يوجد على الأقل في خلايا الجسم موقعين مختلفين لتكوين إنزيم Tyrosinase ، وقد إتضح أنه يوجد على الأقل ٧ أنظمة وراثية مختلفة من حالات مرض الألبينو.

## الأمراض الناتجة عن

### تراكم نواتج وسطية للتفاعل

تنتج هذه الأمراض عن تراكم منتجات وسطية فى سلسلة التفاعل الكيموحيوى وذلك فى المنطقة التى تسبق قفل النظام بفعل غياب الإنزيم الفعال أو وجود الإنزيم الطافر كما هو الحال فى مرض Alkaptonuria وهو مثال على تراكم النواتج الوسطية للتفاعل حيث تتراكم فيه مادة Homogentisic acid فى الدم مما يؤدى ذلك إلى تكوين بوليمر فى البول الأمر الذى يؤدى إلى تحويلة إلى اللون الأسود عند تعرضه للهواء.



## الأمراض الكيموحيوية الناتجة عن زيادة نواتج التمثيل الغذائي

إن الضرر الناتج عن هذا النوع من الأمراض ليس جوهريا  
بفعل تراكم كميات متزايدة من المادة الأولية للتفاعل قبل  
منطقة القفل الكيموحيوي حيث تتراكم كميات كبيرة  
أنتجت بفعل تكسير المادة الأولية للتفاعل من خلال تفاعل  
جانبي يعد حدوثه أمرا غير عاديا.

المثال على ذلك هو مرض **Phenylketonuria** الذى يقلل من تكوين الصبغة **Decreased pigmentation** . وهنا نجد أن المرضى لا ينتج فيهم إنزيم **Phenylalanine hydroxylase** أو قد ينتج فيهم الإنزيم بصورة غير فعالة الأمر الذى يؤدي إلى عدم تحويل الفينايل ألانين إلى التيروسين ، وهنا يتراكم الفينايل ألانين فى دم المرضى ويتم تكسيره فيهم بفعل تفاعل جانبي إلى **Phenylpyruvic , Phenylacetic and Phenylactic acids** وهى بدورها مركبات ربما تكون سامة بالنسبة للجسم.

ما تسببه الطفرات من أخطاء

موروثة في عملية التمثيل الغذائي

إكتشف الطبيب الإنجليزي Archibald Garrod في عام ١٩٠٩ من خلال دراسته على الأفراد المصابة بمرض Alkaptonuria أن هذا المرض يرجع إلى وجود طفرة متنحية في جين محمول على أحد الكروموسومات الجسمية .

تسببت هذه الطفرة في غياب إنزيم فعال ينتجه هذا الجين ، يقوم هذا الإنزيم في الأفراد العادية بدور حيوي في إنهاء خطوة أساسية في التمثيل الحيوي لمادة Homogentisic acid ويعمل على تحويلها إلى Maleylacetoacetic acid فيستكمل بذلك المسار الحيوي لمادة Homogentisic acid .

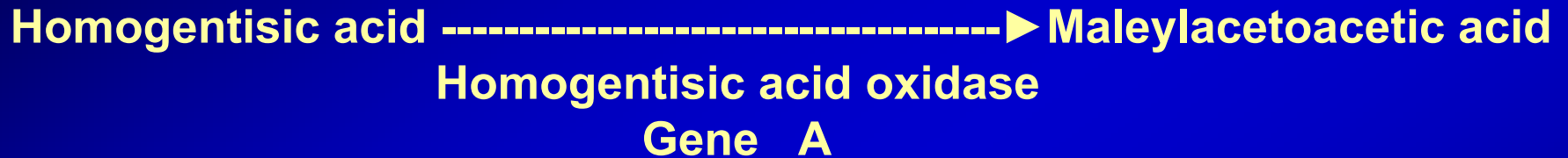
وجد Garrod أن الأفراد المصابين بمرض Alkaptonuria يتصفون بأن البول الخاص بهم يتحول إلى اللون الأسود عند تعرضه للهواء وذلك نتيجة لاحتوائه على مادة Homogentisic acid .

فسر Garrod ذلك بأن مادة Homogentisic acid هي أحد المراحل الوسيطة أثناء التحلل التدريجي للأحماض الأمينية Phenyl alanine & Tyrosine وفي الأفراد العادية يحدث تحلل وتكسير لل Homogentisic acid قبل أن يفرز في البول وإفترض Garrod أن عملية تكسير هذا الحامض تحدث في الأفراد العادية نتيجة لنشاط إنزيم معين فعال ، وأنه في الأفراد المصابة قد حدث تحول وراثي بفعل الطفور للجين المنتج لهذا الإنزيم مما ترتب عليه غياب الوظيفة الخاصة بهذا الإنزيم .

الأفراد الأصيلة في تركيبها الوراثي بالنسبة لهذه الطفرة الجسمية المتنحية إما أن لا ينتج فيها الإنزيم مطلقا أو ينتج بصورة غير عادية تقلل من نشاطه الوظيفي ، والنتائج التي تم الحصول عليها تبين أن المرض يميل للحدوث في عائلات معينة ، وقد فسر **Garrod** أن هذا المرض ناتج عن **Block** في نقطة معينة من الميتابولزم الطبيعي وهذا يرجع إلى غياب إنزيم معين هذا الإنزيم يتم التحكم في إنتاجه وراثيا .

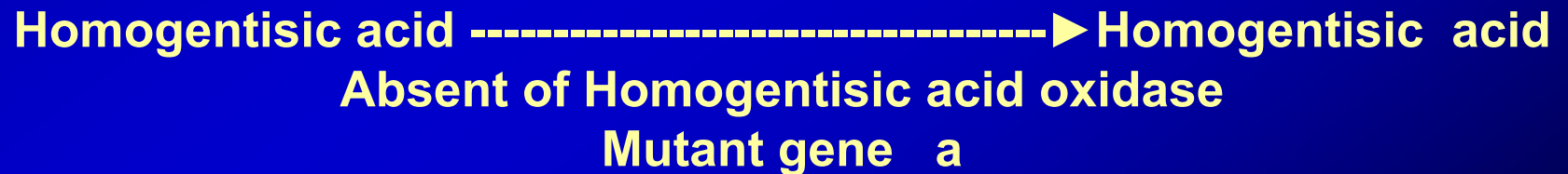
في عام ١٩٥٨ تمكن **La Du** من إثبات غياب إنزيم **Homogentisic acid oxidase** في أحد المرضى بال **Alkaptonuria** وهذه النماذج والأدلة إنما تعطي دليلا كافيا عن المشاكل الوراثية التي تحدثها المطفرات البيئية وما تسببه من أعباء وأحمال وراثية ضارة بالمجتمعات البشرية والمعادلات التالية توضح هذه المشكلة الكيموحيوية التي قد تحدث في خلايا الجسم .

**Normal human**



**Alkaptanuric**

**Abnormal human**



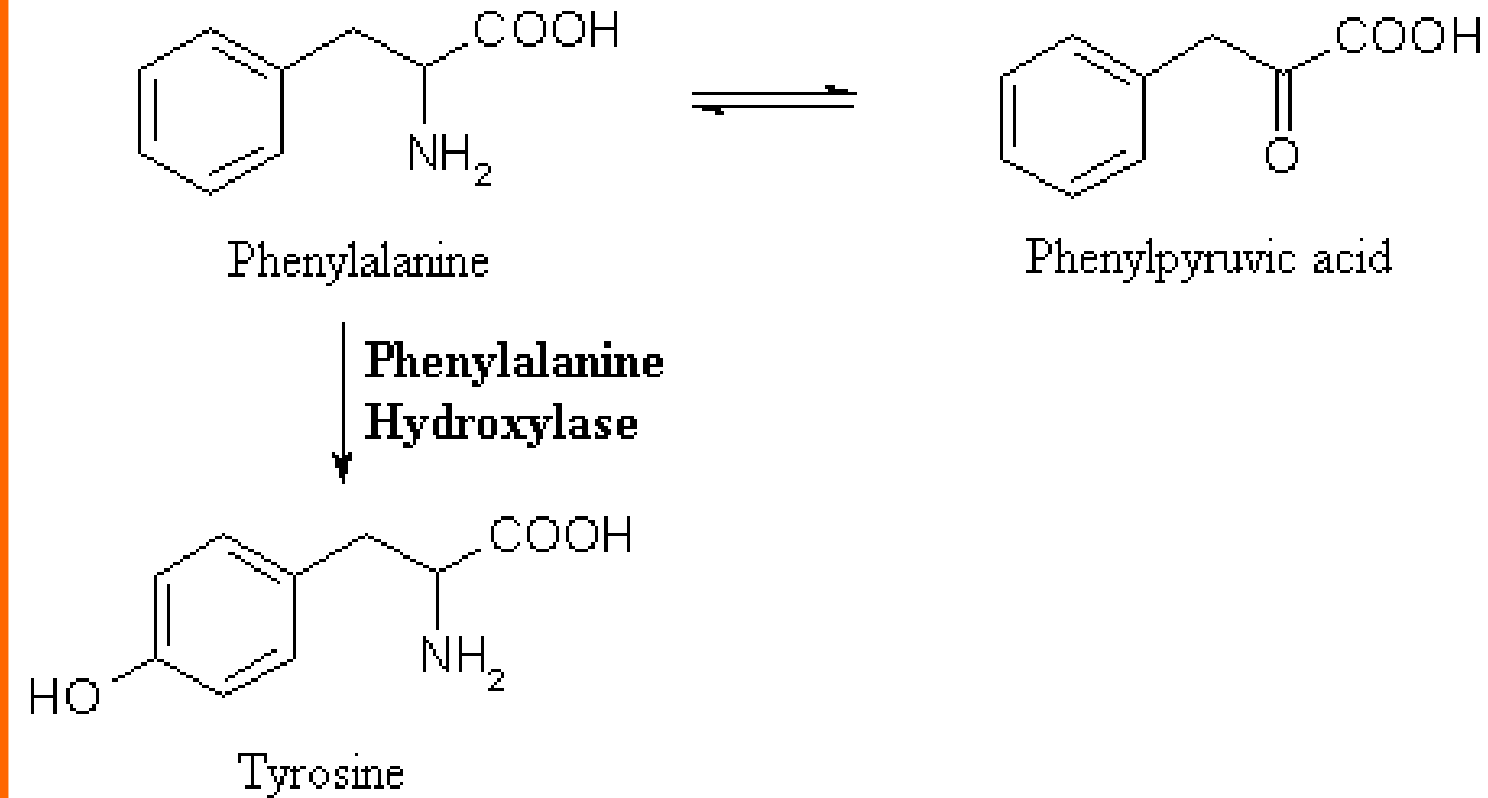
## فرضية جين واحد – سلسلة بولي ببتيدية واحدة

:Evolution of the one gene – one polypeptide concept

فى الوقت الذى تم فيه إعادة إكتشاف الأعمال المندلية فى عام ١٩٠٠ ، قام عالم الفيزياء والكيمياء الحيوية الإنجليزى Garrod بدراسة عدة حالات لأمراض التمثيل الغذائى الموروثة فى الإنسان . أحد هذه الأمراض الوراثية هو مرض Alcaptonuria يتم توريث هذا المرض على أساس أن الذى يسببه جين فردى متنحى .

وقام **Garrod** بدراسة مرض الألكبتنوريا وعدد من الحالات المرضية المماثلة في الإنسان مثل **Albinism** ونشرها بالتفصيل في الطبعة الأولى من كتابه عن أمراض التمثيل الغذائي الموروثة **Inborn errors of metabolism** والذي تم نشرة في عام ١٩٠٩ ، والشكل رقم ٢ يظهر أول خطوة في في تكسير **Phenylalanine** في الجسم عندما يكون إنزيم **phenylalanine hydroxylase** موجود ، حيث يتحول **phenylalanine** إلى التيروسين.

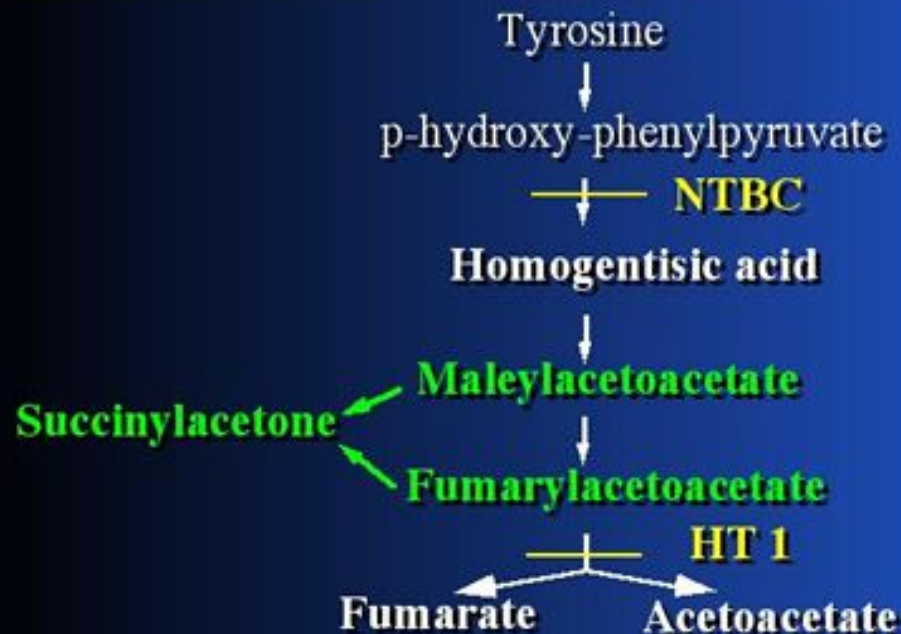




شكل رقم ٢ : يوضح عرض جزئي لمسار التمثيل الغذائي للفينيل ألانين ، هذه المعادلات تظهر أول خطوة في  
 في تكسير **Phenylalanine** في الجسم عندما يكون إنزيم **phenylalanine hydroxylase** موجود ، حيث يتحول **phenylalanine** إلى التيروسين ، بينما في حالة  
 غياب إنزيم **phenylalanine hydroxylase** في الجسم فإن **phenylalanine** لا يتحول إلى التيروسين وسيبقي مجردا في الجسم مما يعني أن تركيزات كل من **phenylalanine**  
**and phenylpyruvic acid** سوف تزداد بزيادة بلع **phenylalanine**.

يتناول الشكل التالي (شكل رقم ٣) تأثير المسارات المعقدة للجينات على الشكل المظهري للكائنات الحيوانية والنباتية الراقية.

## Tyrosine degradation pathway



شكل رقم ٣ . يوضح مسار هضم التيروسين Tyrosine catabolic pathway

Note : The enzyme block in hereditary tyrosinemia type 1 (HT1) is at the conversion of fumarylacetoacetate (FAA) to fumarate and acetoacetate. In alkaptonuria (aku), the conversion of homogentisic acid to maleylacetoacetate is defective. (<http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/11/2/291> )

أوضح **Garrod** أن المسارات الكيموحيوية في خلايا الكائنات الحية تتأثر بالطفرات الجينية مثل تلك الطفرات الجينية المتنحية المسؤولة عن مرض **Alcaptonuria**.

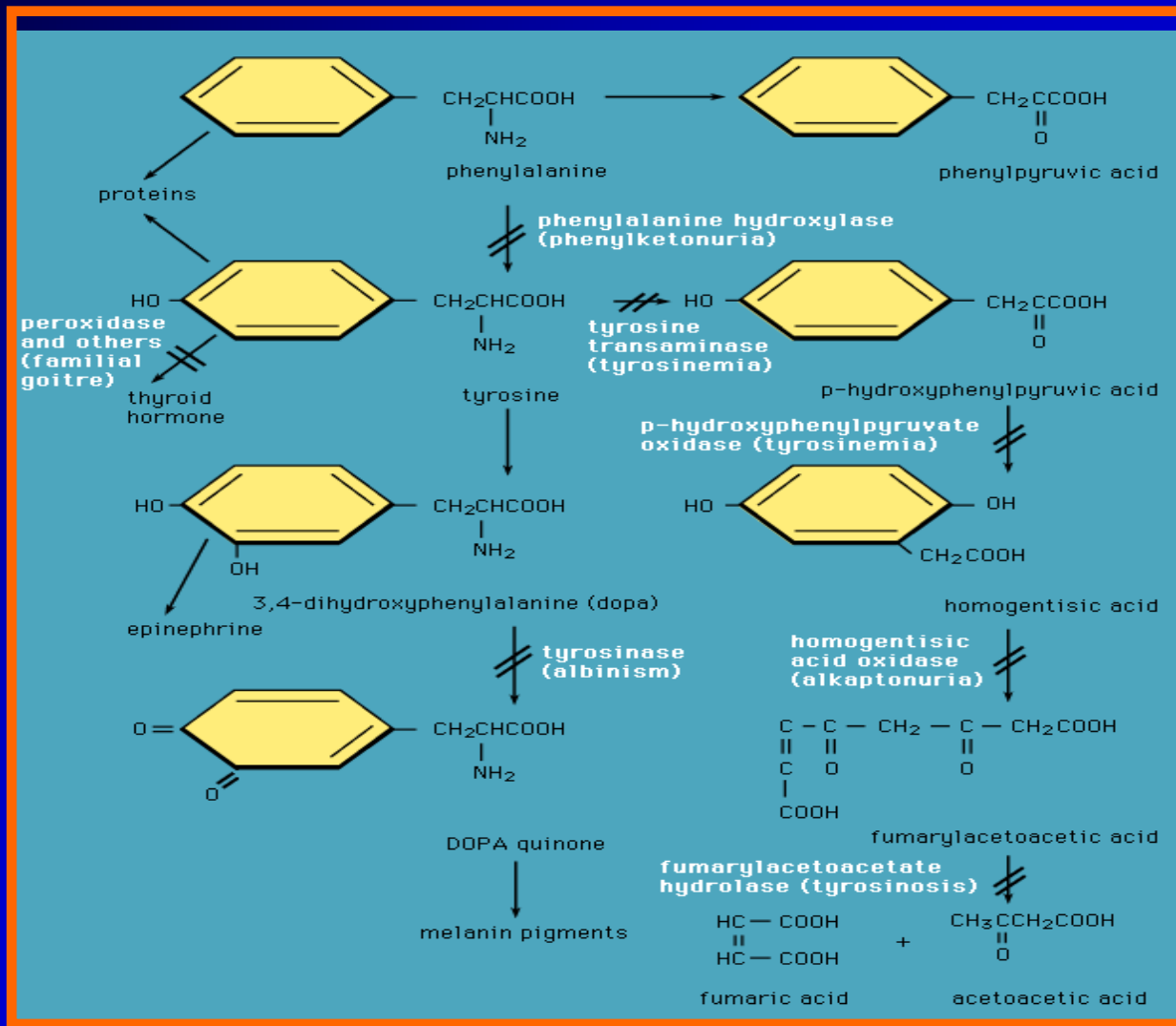
أوضح **Garrod** بذلك علاقة مسارات التمثيل الغذائي بالجينات وبذلك أصبح من الواضح أن جين طافر واحد يتسبب في عملية قفل واحدة في المسارات الكيموحيوية بالخلية **One mutant gene-one metabolic block**.

بذلك تعتبر نظرية **Garrod** رائدة بالنسبة لنظيرتي **One gene – one polypeptide concept & one gene – one enzyme concept**.

في عام ١٩٤١ نشر العالمان **Beadle , Tatum** نتائج  
دراستهما على إستحداث الطفرات في فطر **Neurospora**  
ومنها توصلا إلى فرضيتهما الشهيرة جين واحد لكل إنزيم والتي  
نال عليها جائزة نوبل في العلوم الطبية عام ١٩٥٩.

كانت المحاولات للربط بين تأثير الجينات وبعض الإنزيمات ترجع  
إلى عام ١٩٠٩ منذ دراسات العالم **Garrod** على مرض  
**Alcaptonuria** والتي أوضح فيها أن هذا المرض يرجع إلى  
أليل متنحي لأحد الجينات يؤدي إلى غياب الإنزيمات الخاصة بهدم  
الحامض الأميني تربتوفان في الإنسان.

والشكل رقم ٤ يوضح مسار عملية التمثيل الحيوى لكل من  
الفيينايل ألانين والتيروسين والذي يوضح الأمراض التى تنتج  
بفعل الطفرات فى جينات معينة فتتسبب بدورها فى نقص  
الإنزيمات الناتجة عنها مما يؤدى إلى قفل النظام الحيوى  
عند هذه النقطة التى حدثت عنها الطفرة.



شكل رقم ٤ . مسار عملية التمثيل الحيوي لكل من الفينيل ألانين والتيروسين والذي يوضح الأمراض التي تنتج بفعل الطفرات في جينات معينة فتتسبب بدورها في نقص الإنزيمات الناتجة عنها مما يؤدي إلى قفل النظام الحيوي عند هذه النقطة التي حدثت عنها الطفرة وما ترتب علي حدوثها من خلل في المسار الحيوي

Enzyme defects in disorders of the amino acids phenylalanine and tyrosine.  
<http://www.blackwellpublishing.com/korfgenetics/figure.asp?chap=03&fig=Fig3-5>

لم يتقبل العلماء هذه النتائج وظلت آراء **Garrod** غير مقبولة إلى أن تم إثبات صحتها في أوائل الأربعينات ◦

بذلك يمكن أن نستنتج أن ملاحظة **Garrod** عن عدد محدود من الجينات لعدد محدود من التفاعلات الكيميائية في الإنسان تعد حقيقة لدراسات **Beadle , 1958** عن عدد كبير من الجينات لعدد كبير من التفاعلات الكيموحيوية في النيوروسبورا ◦

العديد من الإنزيمات تتكون من إثنين أو أكثر من السلاسل البولي ببتيدية المختلفة ولقد لوحظ أن كل سلسلة بولي ببتيدية يتم التحكم في بنائها بواسطة جين منفصل لذا كان من الضروري أن يتغير مفهوم **One gene – one gene-one enzyme إلى one gene – one polypeptide**.

التحكم الوراثى فى عمليات التمثيل الغذائى

## Genetic control of metabolism

لقد أصبح من الواضح أن معظم الجينات تعبر عن تأثيراتها على الشكل المظهرى للكائن من خلال تكوين السلاسل البولى ببتيدية التى تقوم بتشفيرها.

الإنزيمات وهى ناتج التعبير الجينى تعتبر متخصصة جداً فى أدائها الوظيفى بالخلية وتتحدد هذه التخصصية بناءً على التركيب الأولى لهذه الإنزيمات والذى هو عبارة عن تتابع من معين من الأحماض الأمينية.



تعاظم أهمية تتابع الأحماض الأمينية في تكوين الإنزيم يرجع إلى التحكم الوراثة في إنتاج الإنزيمات بفعل تتابعات أزواج القواعد النيتروجينية المرتبطة معاً في الجينات التركيبية المسؤولة عن تكوين السلاسل البولي ببتيدية.

عندما تحدث الطفرات في الجينات التركيبية فإنها تتسبب في تكوين إنزيمات غير فعالة **Inactive** أو إنزيمات بها نقص ما **Defective enzymes**.

هذا يوضح لماذا سمي **Garrod** هذا الخلل بال **Inborn errors of metabolism**، مما يجعلنا نوضح ميكانيكية التحكم الوراثة في عمليات التمثيل الغذائي وأثر الخلل الجيني على هذه العملية في الكائنات الحية من خلال تناول التمثيل الغذائي لكل من **Phenylalanine and tyrosine** في الإنسان.

## – Alcaptonuria :

ينتج هذا المرض عن طفرة متنحية تتسبب في فقد نشاط إنزيم **Homogentisic acid oxidase** حيث أنه في غياب هذا الإنزيم يتم تراكم مادة **Homogentisic acid** والذي يتخلص منه الجسم من خلال البول.

## ٢ - Phenylketonuria :

هذا المرض عبارة عن خلل آخر ناتج عن خلل في التمثيل الغذائي للـ

**Phenylalanine-tyrosine metabolism**

يحدث في الأفراد ويتم توريثه وينتج عن طفرة متنحية تتسبب في

فقد نشاط إنزيم **Phenylalanine hydroxylase**

والذى يعمل على تحويل **Phenylalanine** إلى

**Tyrosine** وهى الخطوة الأولى فى عملية التمثيل الغذائي للـ

**Phenylalanine** مما يؤدي إلى تراكمه فى دم الأفراد

المرضى بهذا المرض بمعدل يزيد ١٠٠ ضعف عن المعدل الطبيعى له

فى دم الإنسان.

يتسبب هذا أيضا في أخطاء أخرى في إحدى خطوات التمثيل الغذائي للفينايل ألانين مثل **Phenylpyruvic acid** ، نواتج الأخطاء في هذه المسارات الكيموحيوية تكون سامة للجسم والجهاز العصبى المركزى بصفة خاصة مما يتسبب في أضرار تحدث بالمدخ فى الإنسان.

يتم علاج مثل هذه الأمراض وتشخيصها بسهولة فى الإنسان وذلك من خلال التحكم بعناية فى غذاء هؤلاء المرضى.

### ٣- Albinism :

ينتج هذا المرض عن خلل وراثي في التمثيل الغذائي ،  
**Phenylalanine-tyrosine metabolism** ،  
في العديد من حالات **Albinism** فإن إنزيم  
**Tyrosinase** يفقد أو يكون غير فعال وذلك بسبب حدوث  
قفل **Block** في مسار التحول البيوكيماوى للتيروسين لتكوين  
صبغة الميلانين ذات اللون الغامق **Dark-colored**  
**pigment melanin** .

## وراثة اللون فى الإنسان

تعتبر وراثة لون الجلد فى الإنسان من أحسن الأمثلة على وراثة الصفات الكمية فبدراسة النسل الناتج من زواج البيض والزنج فالمعروف أن الجيل الأول ويسمى **Mulatoes** يتصف بلون متوسط.

وكذلك فإن الجيل الثانى أيضا يكون لونه متوسط بين الأباء ولكن الإختلافات فى لون الجيل الثانى تكون أكبر كثيرا من الجيل الأول وفى الواقع قد نجد أفراد من الجيل الثانى تمتاز بلون مثل الزنج من جيل الأباء وكذلك أفراد بيضاء نقية وعدد كبير من الأفراد الوسط المختلفة عن بعضها لإنعزال العوامل الوراثية.

وتدل التشكيلة الكبيرة فى لون أفراد الجيل الثانى على إنعزال العوامل المندلية التى تتحكم فى اللون وكذلك فإن زواج أفراد الجيل الأول مع نوعي الأباء ينتج عنه تشكيلات جديدة فى اللون ، ومع كثرة البيانات الناتجة عن هذه الزيجات إلا أنه لا يمكن تحليلها تحليلا تاما لتحديد الجينات المسؤولة عن لون الجلد.

فأول من حاول هذا التحليل **Davenport** وإقترح وجود زوجين من العوامل الوراثية بدون سيادة وبناءا على الفرض السابق فإن الزوج تحتوى على ٤ جينات للون والجيل الأول يحتوى على ٢ جين والبيض لا يحتون على أى جينات خاصة بتكوين اللون وهذا بالطبع تفسير خاطيء للحالة.

عاد **stern 1960** تحليل البيانات السابقة وتوصل إلى أن عدد الجينات **Major gene** بين ٤ - ٦ أزواج وحتى هذا العدد لا يفسر تماما الإختلافات المشاهدة ولكن قد يوجد أيضا عديد من العوامل ذات التأثير البسيط **Minor genes** والتي تجعل بعض الأفراد بين كل جنس أفتح لونا ، هذا النوع من الجينات يشار إليها عادة بإسم **Modifier genes** ، تنعزل هذه الجينات في التهجينات البين نوعية مع الجينات الأساسية **major gene** ، وهذا مما يجعل التحليل الوراثي لمثل صفة لون الجلد في الإنسان من الصعوبة بما كان.



المشاكل الكيموحيوية الناتجة عن الطفرات الموضعية وما تسببه  
من أمراض وراثية للإنسان :

من أمثلة الأمراض الوراثية الناتجة عن الطفرات الموضعية  
مرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية **Sickle cell**  
**anaemia** ، ينتشر مرض أنيميا خلايا كرات الدم  
المنجلية بشكل كبير في وسط وشرق إفريقيا حيث تصل نسبة  
الأفراد المصابة بهذا المرض إلى حوالي ٢٠٪ في بعض المناطق  
وتصل نسبة الوفيات به إلى حوالي ١ - ٢٪ خاصة في أول  
العمر.

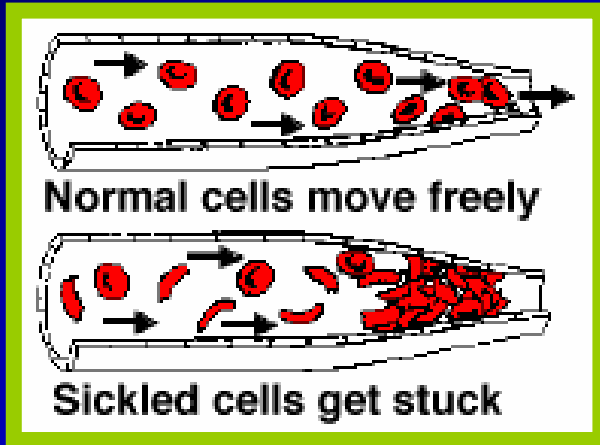
فى خلايا الإنسان العادى تحتوى كرات الدم الحمراء على مركب بروتينى هو الهيموجلوبين **HbA** والذى لا يعطى بمفرده لخلايا كرات الدم الحمراء هذا اللون وتتركز أهميته فى نقل الأكسجين.

فى مرضى أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية تأخذ كرات الدم الحمراء الشكل المنجلى تحت الميكروسكوب وتقل بالتالى كفاءتها فى نقل الأكسجين لخلايا الجسم عن كرات الدم الحمراء القرصية الشكل الموجودة فى الأفراد العادية.

الأفراد الأصيلة لهذه الطفرة المتنحية **HbS** تموت في سن مبكرة قبل البلوغ الجنسي ، وفي عام ١٩٤٩ حصل **Linus pauling** على جائزة نوبل وذلك لأنه أول من أوضح أن الأفراد العادية المصابة بمرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية والتي تركيبها الوراثي **HbS / HbS** لا تحتوى على الهيموجلوبين العادى **A** فى كرات الدم الحمراء لهم وتحتوى بدلا منه على الهيموجلوبين غير العادى.

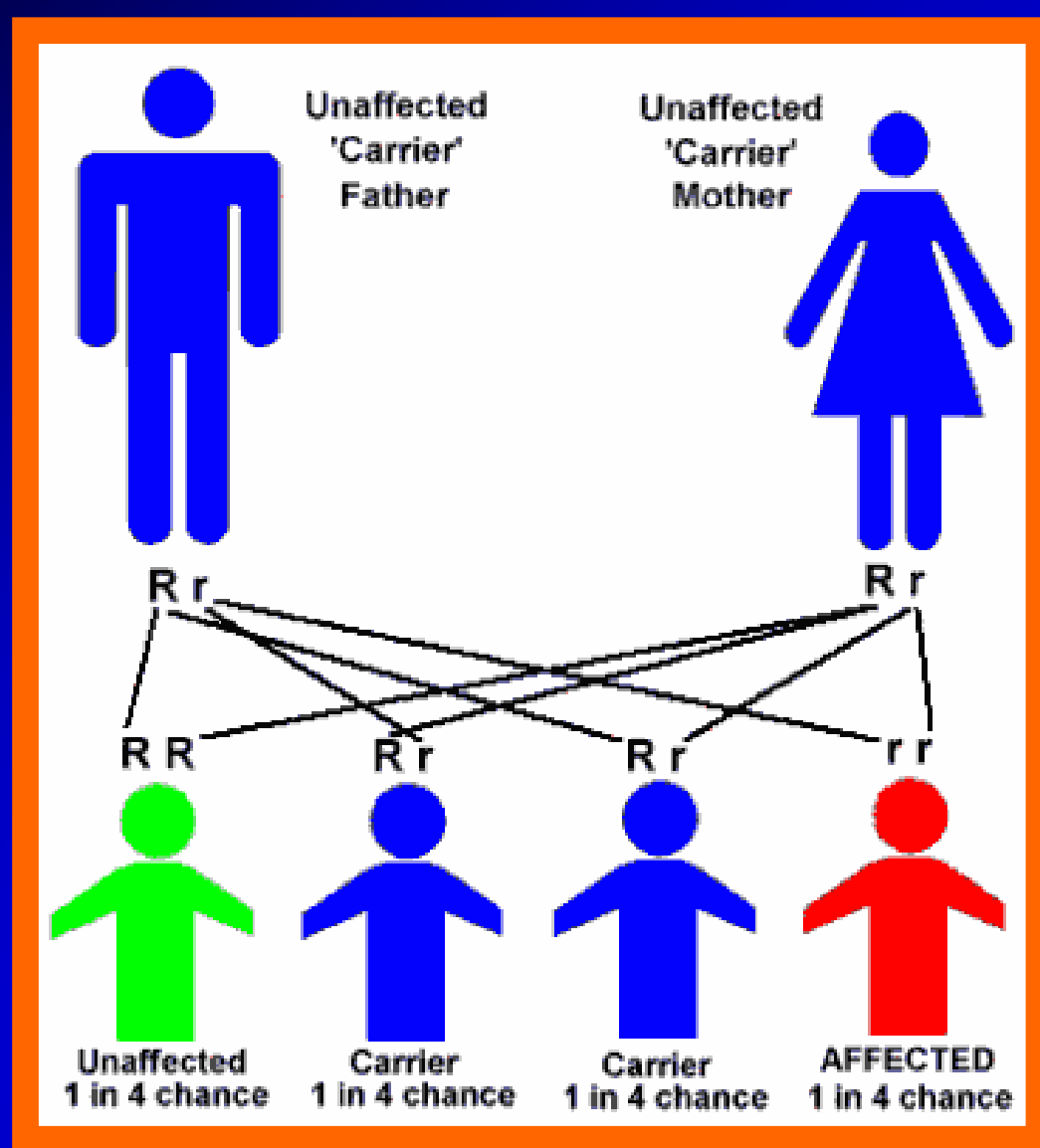
أما الأفراد الخليطة في تركيبها الوراثي **HbS / HbA** فهي تعتبر حاملة للجين المسبب للمرض وذلك لأنها تحتوى على كل من الهيموجلوبين **HbS & HbA** في كرات الدم الحمراء وتتمتع تلك الأفراد بصحة عادية ولكنها لا تستطيع أن تتحمل إنخفاض مستوى الأوكسجين حيث تأخذ كرات الدم الحمراء الشكل القرصى في حالة إرتفاع مستوى الأوكسجين بينما تأخذ الشكل المنجلي في حالة إنخفاض مستوى الأوكسجين (شكل رقم ٥).

إعتبر باولنج بأن تلك الحالات المرضية هي عبارة عن نظام للتحكم الجيني في الأمراض الجزيئية ، الهيموجلوبين يتكون من جزء بروتيني هو الجلوبيين وأربع مجموعات صبغية هي **Heme**.



شكل رقم ٥ . يوضح الشكل المنجلي لكرات الدم الحمراء Sickle-shaped red blood cells

<http://www.merck.com/mmhe/sec14/ch172/ch172g.html>



شكل رقم ٦ . يوضح أن مرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية يورث كصفة جسدية متنحية.

Sickle-cell disease is inherited in the autosomal recessive pattern, depicted above.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Autosomal\\_recessive](http://en.wikipedia.org/wiki/Autosomal_recessive)

# تركيب الهيموجلوبين

تمكن **Sanger** من عمل تكنيك لتحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزيء الأنسولين وقام **Ingram** بتطبيق هذا التكنيك على جزيئات الهيموجلوبين وتبين أن جزيء الهيموجلوبين يحتوى على حوالى ٦٠٠ حامض أميني مقارنة بجزيء الأنسولين الذى يحتوى على ٥١ حامض أميني فقط.

في عام ١٩٤٩ تمكن **Beet & Neel** من دراسة سجلات النسب لبعض العائلات التي تضم مرضى بهذا النوع من الأنيميا وأظهرا أن هذه الصفة وهي أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية تتوارث وتتبع في سلوكها الوراثة سلوك الصفات التي يحكمها جين متنحي غير مرتبط بالجنس.

يتكون الهيموجلوبين من سلسلتين متطابقتين من النوع  $\alpha$  تتكون كل منهما من ١٤١ حامض أميني وكذلك من سلسلتين متطابقتين من النوع  $\beta$  تتكون كل منهما من ١٤٦ حامض أميني.



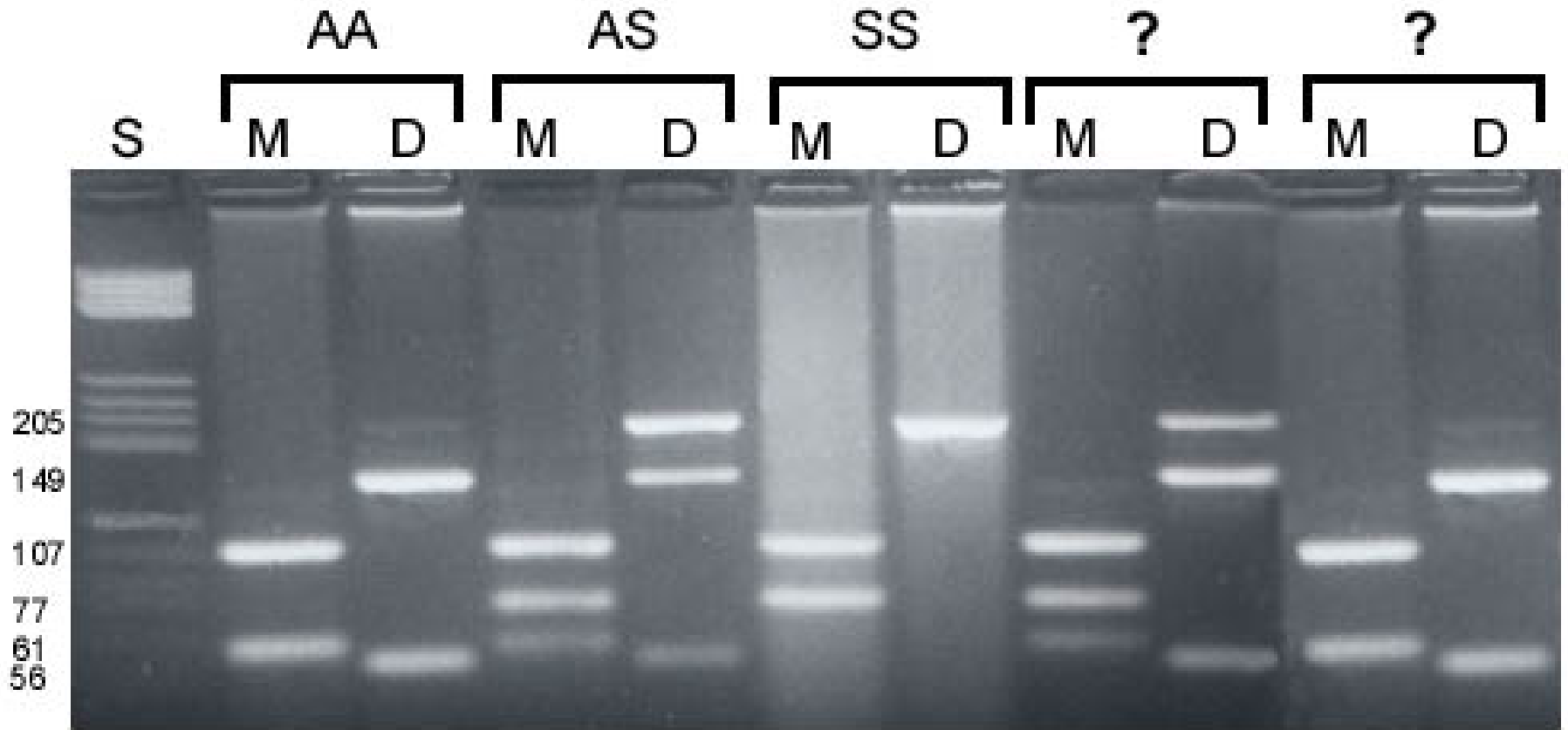
فى عام ١٩٥٦ قام **Ingram** بدراسة الإختلاف بين جزىء الهيموجلوبين العادى **HbA** وجزىء الهيموجلوبين المخرازى **HbS** وذلك بإستعمال طرق كىماوية متقدمة فوجد أن جزىء الهيموجلوبين العادى والشاذ لا يختلفان عن بعضهما من حيث عدد وترتيب الأحماض الأمينية فى السلسلة ألفا ولكن ينحصر الإختلاف بينهما فى السلسلة بيتا ليس من حيث عدد الأحماض الأمينية ولكن من حيث ترتيبها فترتيب الأحماض الأمينية الثمانية الأولى فى السلسلة بيتا فى الفرد العادى كما يلى :

**val - his - leu - ther - pro - glu - glu - lys**

بينما وجد أن ترتيب هذه الأحماض الثمانية الأولى في السلسلة بيتا في الهيموجلوبين المستخلص من أفراد مصابة بالأنيميا المنجلية هو كالتالي:

val - his - leu - ther - pro - val - glu - lys

وعلى ذلك يكون الإختلاف بين كلا نوعي الهيموجلوبين العادي والمنجلي محصور في موقع الحامض الأميني السادس في السلسلة بيتا فبدلا من وجود الحامض الأميني جلوتامك في الأفراد العادية **HbA** فإنه يستبدل بالحامض الأميني فالين في الهيموجلوبين المنجلي **HbS** والشكل رقم ٦ يوضح الفرق بين الهيموجلوبين العادي والمنجلي.



Comparison of known gel results for normal hemoglobin (AA), sickle cell disease (SS) and sickle cell trait (AS). S represents the molecular size marker.

شكل رقم ٦ . يوضح المقارنة بين نتائج الجيل المعروف للهيموجلوبين العادي (AA) ومرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية (SS) وصفة الخلايا المنجلية (AS) ، علما بأن S تعنى الحجم الجزيئي للماركر . molecular size marker

دور الوراثة فى تفسير نشأة هذا الإختلاف وتفسيره:

أوضح **Ingram** عام ١٩٥٦ ، ١٩٥٨ أن الفرق بين كلا نوعى الهيموجلوبين محصور فى ترتيب الأحماض الأمينية فى السلسلة البولى ببتيدية بيتا الطبيعية وبيتا المريضة ويرجع ذلك إلى حدوث طفرة فى الجين تتسبب فى إحلال حامض أمينى محل آخر فى السلسلة البولى ببتيدية المسئول عن تكوينها هذا الجين.

فى جزيء الهيموجلوبين العادى نجد أنه على مستوى جزيء **DNA** فإن الشفرة الثلاثية القواعد الخاصة بالحامض الأمينى السادس فى السلسلة بيتا والخاصة بتخليق الحامض الأمينى جلوتامك قد تكون إحدى الشفرتين التاليتين: **CTT or CTC** وكلتا الشفرتين قادرتين على تخليق الحامض الأمينى جلوتامك.

أما بالنسبة للهيموجلوبين المنجلي فإنه يوجد في الموقع السادس في السلسلة البولى ببتيدية بيتا الحامض الأميني فالين بدلا من الجلوتامك ويرجع ذلك لوجود الكود وهى الشفرة الخاصة بالحامض الأميني فالين فى نفس الموقع على جزيء **DNA** والشفرة الوراثية الخاصة بالحامض الأميني فالين هي :

**CAC , CAT , CAA , CAG**

أى أن إستبدال قاعدة الثيمين **T** الوسطية فى شفرة حامض الجلوتامك بقاعدة أخرى هي الأدينين **A** يؤدي إلى تغيير على مستوى جزيء **DNA** يسمح بتخليق الحامض الأميني فالين بدلا من الجلوتامك فى هذا الموقع السادس من السلسلة بيتا.

هذا المثال ليس فقط يوضح أن الجين ليس وحدة طفور بل هو وحدة نشاط تتكون من كثير من مواقع الطفور وهذه المواقع المقصود بها النيوكليوتيدات العديدة التي يتكون منها الجين والتي تمثل كل ثلاثة منها شفرة لحامض أميني معين ، كما يوضح مشاكل الأمراض الوراثية الناتجة عن الطفرات الجينية في أي موقع من المواقع.

وعلى ذلك فإن التغيرات التي قد تحدث في ترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة البولي ببتيدية بيتا وينشأ عنها هييموجلوبين غير عادى هذا أساسا يرجع للتغيرات الوراثية التي تحدث بسبب الطفرات على مستوى جزيء **DNA** وتتسبب في إحلال حامض أميني محل آخر في السلسلة البولي ببتيدية للهييموجلوبين.

ولقد أخذت معظم الهيموجلوبينات الغير عادية تسميتها بعد إكتشافها ، وقد أصبح معروف حوالي ٣٥ حالة إختلاف فى تركيب السلسلة البولى ببتيدية ألفا وحوالى ٦٥ حالة فى تركيب السلسلة بيتا.

وهنا يجب أن نلاحظ أن الأفراد الخليطة فى تركيبها الوراثى **HbS / HbA** تحمل فى كرات الدم الحمراء كلا نوعى الهيموجلوبين **HbA & HbS** وبذلك فهى فى تلك الحالة تسمى بالأنيميا المعتدلة أو بالحالة الخفيفة من المرض وذلك لأن كلا الأليلين يؤدى وظيفته فى الأفراد الخليطة وينتجا نواتجهم المتناظرة.

ولقد أخذت ومع ذلك إذا أخذنا في الإعتبار أهمية أعراض أنيميا الهيموجلوبين من الناحية الإكلينيكية فإن جين أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية يظهر كجين كامل التنحي أمام الجين العادي إذا تمتعت الأفراد الخليطة بصحة عادية بينما قد يحدث في بعض الحالات أن تظهر على الأفراد الخليطة أعراض مرض أنيميا خلايا كرات الدم المنجلية حينئذ يكون جين **HbS** سائد على جين **HbA** وبذلك فإنه يمكن القول أن عملية السيادة والتنحي لا ترجع إلى تلك الجينات نفسها ولكن ترجع فقط إلى الصفات التي تتحكم فيها من ناحية وإلى الظروف البيئية من ناحية أخرى والتي تؤثر على تعبير الجينات.



# الخلاصة:

تتحكم الجينات فى تركيب السلاسل البولى ببتيدية التى تدخل فى تركيب البروتينات ، فإذا حدثت طفرة كيموحيوية فى جين معين غيرت قاعدة نيتروجينية لقاعدة أخرى فإن ذلك سوف يترتب عليه تغيير الحامض الأمينى فى البروتين الناتج عن هذا الجين ، ويعتمد ذلك على طبيعة الحامض الأمينى الذى حدث له إحلال وعلى المنطقة من السلسلة البولى ببتيدية التى حدثت عندها الطفرة وعلى وظيفة البروتين الطافر فى الخلية.

لقد أصبح من الواضح أن معظم الجينات تعبر عن تأثيراتها على الشكل المظهري للكائن من خلال تكوين السلاسل البولي ببتيدية التي تقوم بتشفيرها، فالإنزيمات هي ناتج التعبير الجيني تعتبر متخصصة جداً في أدائها الوظيفي بالخلية وتتحدد هذه التخصصية بناءً على التركيب الأولي لهذه الإنزيمات والذي هو عبارة عن تتابع من معين من الأحماض الأمينية.

تعاظم أهمية تتابع الأحماض الأمينية في تكوين الإنزيم يرجع إلى التحكم الوراثي في إنتاج الإنزيمات بفعل تتابعات أزواج القواعد النيتروجينية المرتبطة معا في الجينات التركيبية المسؤولة عن تكوين السلاسل البولي ببتيدية.

عندما تحدث الطفرات في الجينات التركيبية فإنها تتسبب في تكوين إنزيمات غير فعالة **Inactive** أو إنزيمات بها خلل ما **Defective enzymes** هذا الخلل يسمى بال **Inborn errors of metabolism**، مما يعكس ميكانيكية التحكم الوراثي في عمليات التمثيل الغذائي وأثر الخلل الجيني على هذه العملية في الكائنات الحية.

أجب من فضلك عن جميع الأسئلة التالية :

١- لا تعد أمراض **Albinism**,

**cystinuria** , **pentosuria** من أمراض التمثيل الغذائي .

٢- الطفرة هي تغيير غير مفاجيء يحدث في التركيب الوراثي للفرد .

٣- من الأفضل أن يتغير يتغير مفهوم **One gene-one enzyme** إلى **One gene – one polypeptide**.

٤- في الهيموجلوبين المنجلي فإنه يوجد في الموقع السادس في السلسلة البولي ببتيدية بيتا الحامض الأمينى فالين بدلا من الجلوتامك .

٥- ينتج مرض **Albinism** عن خلل وراثي في التمثيل الغذائي **Phenylalanine-tyrosine metabolism** .

## إجابة الأسئلة السابقة :

- ١- لا تعد أمراض **Albinism** , **cystinuria** , **pentosuria** من أمراض التمثيل الغذائي . ( إجابة خاطئة )
- ٢- الطفرة هي تغيير غير مفاجيء يحدث في التركيب الوراثي للفرد . ( إجابة خاطئة )
- ٣- من الأفضل أن يتغير يتغير مفهوم **One gene-one enzyme** إلى **One gene – one polypeptide** . ( إجابة صحيحة )
- ٤- في الهيموجلوبين المنجلي فإنه يوجد في الموقع السادس في السلسلة البولي ببتيدية بيتا الحامض الأميني فالين بدلا من الجلوتامك . ( إجابة صحيحة )
- ٥- ينتج مرض **Albinism** عن خلل وراثي في التمثيل الغذائي **Phenylalanine-tyrosine metabolism** . ( إجابة صحيحة )

**Thank you**