

كلية العلوم

القسم : علم الحيوان

السنة : الاولى



١

المادة : علم الحياة الحيوانية ١

المحاضر : السادسة/نظري/د . علاء

{{{ A to Z مكتبة }}}
٢

Maktabat A to Z : Facebook Group

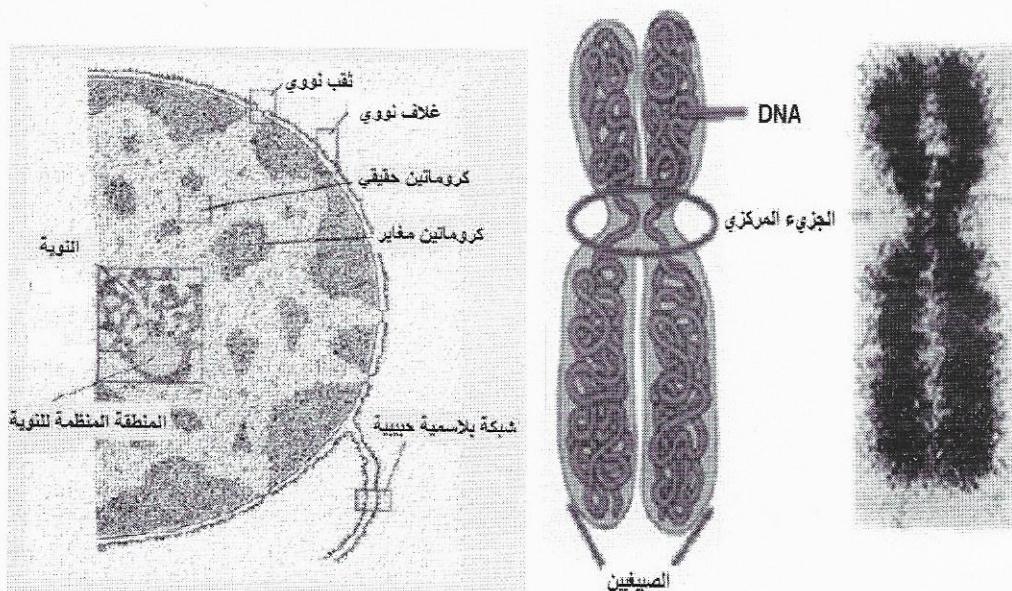
كلية العلوم ، كلية الصيدلة ، الهندسة التقنية

يمكنكم طلب المحاضرات برسالة نصية (SMS) أو عبر (What's app-Telegram) على الرقم 0931497960



صبغيات الإنسان والأمراض الوراثية المرتبطة بها

الصبغيات Chromosomes هي أجسام عصوية أو خيطية الشكل يمكن رؤيتها بسهولة بالمجهر الضوئي خاصة خلال الدور الاستوائي Metaphase stage من الانقسام الخلوي Cell division (شكل 1). ويسمى الصبغي خلال المرحلة البينية للخلية Interphase stage بالクロماتين Chromatin (شكل 1). وتقوم الصبغيات أو الخيوط الكروماتينية بتخزين ونقل المعلومات الوراثية من الآباء إلى الأبناء.



الشكل (1) صورة مجهرية للخلية في المرحلة البينية يظهر فيها الخيوط الكروماتينية وصورة أخرى للصبغي في الدور التالي من الانقسام الخطي ورسم تمثيلي له.

إن جميع أفراد النوع الواحد في الغالب تملك نفس العدد الصبغي، ففي الإنسان 46 صبغي والأرنب 44 صبغي وال فأر 40 صبغي والكلب 78 صبغي والقط 38 صبغي....الخ. ويوجد أحياناً شذوذ في العدد الطبيعي للصبغيات لأسباب مختلفة، ولكن هذا الفعل لا يغير القاعدة العامة لعدد الصبغيات المميز لنوع. وفي حالات أخرى نجد تطابق في عدد الصبغيات لأكثر من نوع، ولكن يوجد تباين بين أحجام وأشكال تلك الصبغيات.

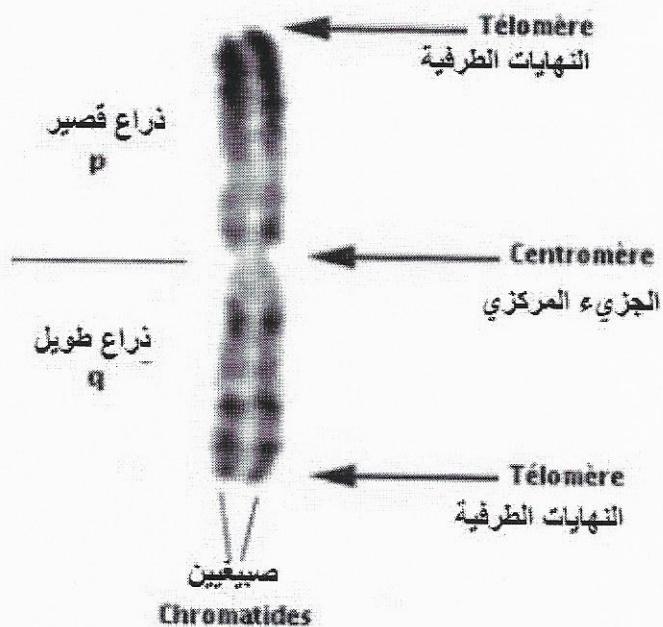
تحتوي الخلايا الجسمية Somatic cells على عدد مضاعف من الصبغيات ($2N$)، أي أنها تحتوي على مجموعتين من الصبغيات إحداها قادمة من الأب والمجموعة الأخرى قادمة من الأم، ويطلق على تلك المجموعتين اسم العدد المزدوج Dibloid number. أما الأعراض

ففي الغالب تحتوي على مجموعة صبغية واحدة، وهذه المجموعة تعرف بالعدد المفرد (1N) Haploid number. وإذا حدث تغير في عدد صبغيات المجموعة الصبغية زيادةً أو نقصاناً، فتعرف عندئذ مثل تلك الحالة بالمجموعة الصبغية مختلة العدد Aneuploid مثل نقص صبغي Monosomy (2n-1) أو زيادة صبغي Trisomy (2n+1) أو نقص زوج صبغي (2n-2) Nulismy أو زيادة زوج صبغي - رباعي الصبغي Tetrasomy.. الخ. وت تكون معظم صبغيات الخلية من صبغيات جسمية (ذاتية) Somatic Sex Chromosomes وصبيغين جنسين Autochromosomes إما XX أو XY، وتعرف هذه الأخيرة بالصبغيات المتغيرة أو المتماثلة Heterochromosomes في الشكل والوظيفة.

إن حجم الصبغيات وشكلها وعدها يختلف من نوع لآخر، لكنه ثابت ضمن أفراد النوع الواحد، وهذا ما يعرف بالطابع النووي Karyotype . كما أن طول الصبغيات متباوت فيما بينها كثيراً. وقد دلت الدراسات أن طولها يتراوح بين 1 - 30 ميكرومتر، وقد يصل إلى حوالي 2 ميلمتر كما في صبغيات الغدد اللعابية Salivary glands للحشرات ثنائية الأجنحة Dipetra.

أولاً . البنية العامة للصبغي :Chromosome structure

يبدو صبغي الدور الاستوائي Metaphase chromosome تحت المجهر الضوئي مكون من تحت وحدتين subunits أو صبيغين chromatids (عودة لشكل 1). ويوجد فيه منطقة تخصيص Constricted Region تعرف بالتخصر الأولى Primary Constriction في منطقة الجزء المركزي Centromere وفي مستواها يوجد تتابعات عالية التكرار من الدNA في الصبغي تكون مسؤولة عن انقسام الصبغيات المتضاعفة أثناء الانقسام الخطيوي وتوزعها في الخلايا البنات. وبعد الجزء المركزي صفة أساسية مميزة في الصبغيات (شكل 2). ويعتمد عليه في تمييز أنواع الصبغيات في الطابع النووي للفرد. فحسب موقع الجزء المركزي في الصبغي يمكن تصنيف الصبغيات إلى أربعة أنماط أساسية (شكل 3) هي :



الشكل (2) التركيب العام لصبيغي الدور التالي من الانقسام الخطي.

1. صبغيات مركبة الجزء المركزي Metacentric chromosomes

2. صبغيات قرب مركبة الجزء المركزي Submetacentric chromosomes

3. صبغيات قرب طرفية الجزء المركزي Acrocentric chromosomes

4. صبغيات طرفية الجزء المركزي Telocentric chromosomes

ولتحديد موقع الجزء المركزي يعتمد على ما يعرف بالنسبة الذراعية Arm ratio والتي تساوي طول الذراع القصير (p) / طول الذراع الطويل (q). فالنسبة الذراعية في الصبغي طيفي الجزء المركزي تكون عالية، بينما تكون هذه النسبة في الصبغي مركب الجزء المركزي منخفضة.



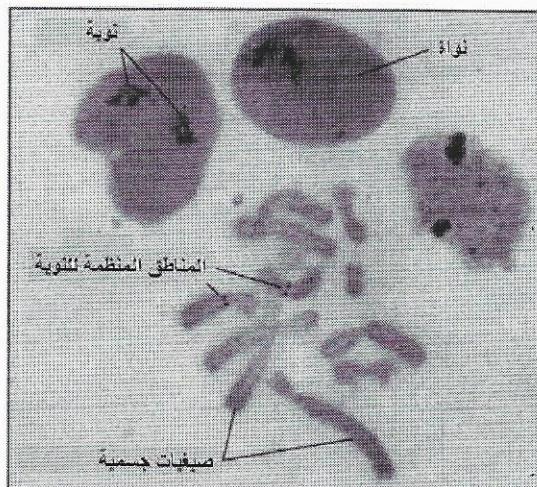
الشكل (3) تصنيف الصبغيات بحسب موقع الجزء المركزي.

وتعد النسبة الذراعية للصيغيات مهمة لتمييز الصيغيات، وخاصة إذا كانت متساوية في أطوالها. كما يعد معدل الجزء المركزي (CI) Centromeric index أيضاً عامل مهم في التمييز بين الصيغيات ويقاس بالمعادلة التالية:

$$\text{المعدل السنتروميري (CI)} = \frac{\text{طول الذراع القصير (p)}}{\text{الطول الكلي للصيغي (p+q)}} \times 100.$$

هذا ويمكن أن تطبق معايير أخرى لتمييز صيغيات الطابع النووي عند الضرورة كوجود التخدرات الثانوية والتوابع والمنطقة المنظمة للنوية، إضافة إلى الشراطط الصبغية.

فالمنطقة المنظمة للنوية (NOR) هي عبارة عن تصر ثانوي خاص يوجد في صيغيات معينة (شكل 4)، يحتوي على المورثات الخاصة بتكوين الـ rRNA الريبوسومي، ويستحث هذا الموقع تكوين النوية. وتكون هذه التخدرات ثابتة الموقع على صيغيات محددة.



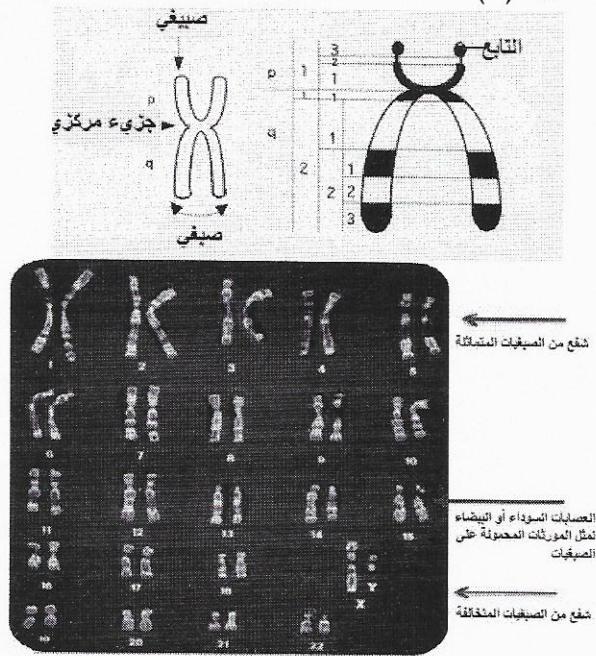
الشكل (4) صورة مجهرية للصيغيات يظهر بها المناطق المنظمة للنوية.

والتوابع Satellite هي تراكيب كروية أو مستطيلة الشكل قد تتصل بالنهاية الطرفية لصيغيات معينة كدالة للتعرف على مثل هذه الصيغيات (شكل 5). أما النهايات الطرفية للصيغيات أو التيلوميرات Telomeres (شكل 4) فيتم في مستواها تتابعات من الـ DNA شديدة الالتفاف غير النشطة وراثياً، ولها أهمية كبيرة في منع نهايات الصيغيات من الالتصاق مع بعضها البعض، كما تمنع الإنزيمات الحالة لـ DNA من تكسير نهايات الصيغيات بالإضافة لتسهيل تضاعف نهايات الصيغيات دون فقدانها.

هذا ويمكن التعرف على صيغيات الفرد، وأجزائها المختلفة، وتمييزها من خلال تقنيات تعتمد على تلوين الصيغيات بصبغات خاصة فيما يعرف بتقنيات الشراطط (عصابات) المختلفة، حيث تميز الصيغيات الملونة بنمط شرائطي محدد، يبدو كمزيج من الشراطط اللماعة Bright bands والشراطط الداكنة Dim bands وهناك تقنيات حديثة تعتمد على فلورة الصيغيات تدعى

بالتهجين الموضعي المفلور للصبغيات (Fluorescence in situ hybridization FISH) والتي تساعد في معرفة العيوب الصبغية العددية أو التركيبية. ومن جهة أخرى يعتمد في التمييز الدقيق لكل صبغي في الطابع النووي ورسم الخرائط الوراثية على المعايير التالية:

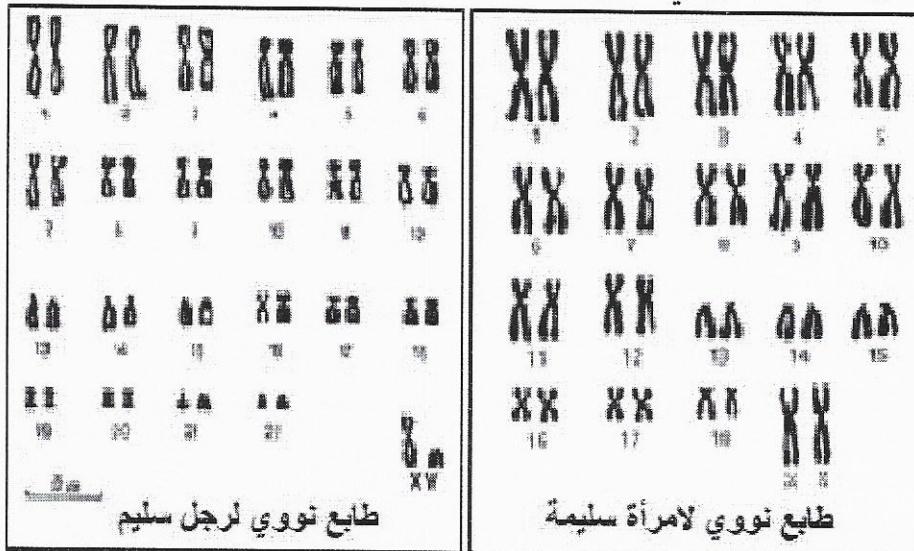
- 1- إعطاء كل شفع من الصبغيات المتماثلة رقم، وذلك بترتيب صبغيات الطابع النووي وترقيمها بالسلسل حسب طولها وموقع الجزء المركزي.
- 2- إعطاء رمز للذراع الطويل (q) أو القصير (p).
- 3- تحديد المناطق الصبغية بأرقام. والمنطقة هنا هي أي قطعة صبغية تقع بين معلمين متلاقيين. والمعلم عبارة عن الميزات التركيبية أو الشكلية الواضحة، والتي تستخدم للتعرف على الصبغي كالتتابع والمنطقة المنظمة للنوية.
- 4- إعطاء الشرائط الصبغية أرقام. والشريط هو جزء من الصبغي يمكن تمييزه عن الشرائط المجاورة من خلال ظهوره بشكل أكثر أو أقل تلويناً. ويتم ترميم المناطق والشرائط من بداية الجزء المركزي إلى الخارج على طول كل ذراع. فمثلاً يكتب الشريط الثالث من المنطقة الثانية في الذراع الطويل للصيغي السادس على النحو التالي: 3q2,3 (حيث يشير الرقم 6 إلى رقم الصبغي و q إلى الذراع الطويل والرقم 2 إلى رقم المنطقة و 3 إلى رقم الشريط) الشكل (5).



الشكل (5) تمثيل للنظام المتبني في تمييز الصبغيات لرسم الخريطة الصبغية.

ثانياً . الخرائط الصبغية :

يمكن عن طريق تحليل الخرائط الصبغية الكشف عن حالات الشذوذ الصبغي، وتشخيص التشوهات المرتبطة بتغير في عدد الصبغيات أو شكلها. فالطابع النووي للإنسان السليم يتكون من 46 صبغي، يمكن تقسيمها إلى صبغيات جسمية أو ذاتية Autosomal وعددتها في خلية الإنسان الطبيعي 44 صبغي، وهي متشابهة في كل من الذكر والأنثى، تحكم في إظهار الصفات الوراثية الجسمية. أما الصبغيات الجنسية فعددها اثنان هما X في الذكر وXX في الأنثى، ويختلف الصبغي X عن الصبغي Y في الشكل والحجم. والصبغيات الجنسية هي المسؤولة عن تحديد الجنس في الكائن لأنها تحمل المورثات المحددة للجنس (شكل 6).

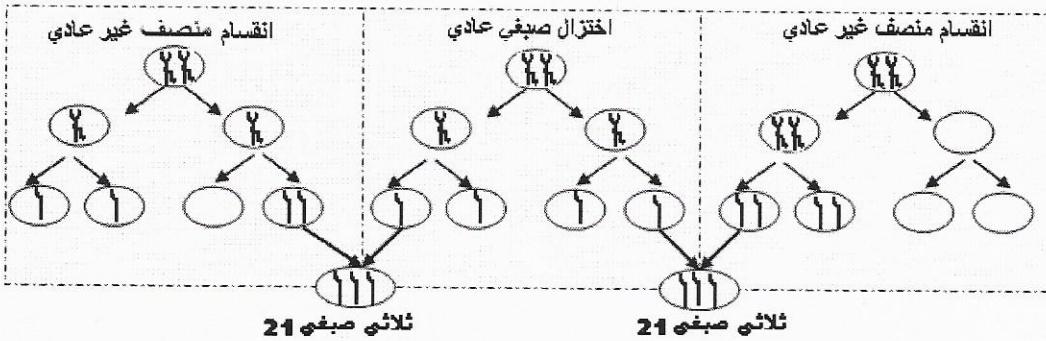


الشكل (6) الطابع النووي للإنسان الطبيعي.

ثالثاً . الأمراض الوراثية المرتبطة بالشذوذات الصبغية: وهي أمراض متعلقة بالصبغيات، ليس

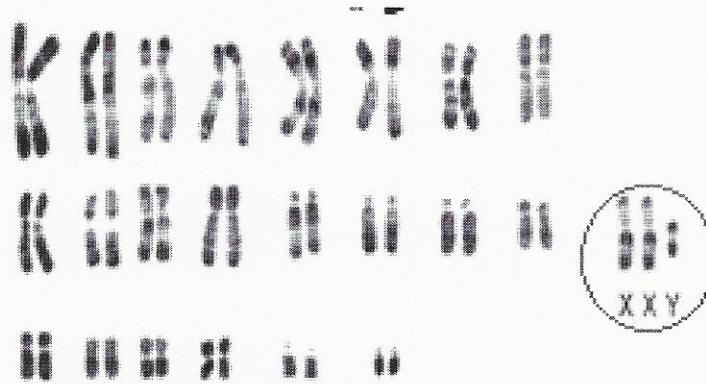
له علاقة بالقرابة، أما عن أسباب حدوثها فيرتبط بخلل في توزع الصبغيات أثناء الانقسام المنصف في الخلايا المولدة للأعراض. وهي تقسم إلى شذوذات عدبية وشذوذات بنوية.

1 . الأمراض المرتبطة بالشذوذات العدبية: تحدث الشذوذات العدبية نتيجة عدم افتراق واحد أو أكثر من الصبغيات في الانقسام المنصف أثناء تشكيل الأعراض (شكل 7) ، مما يؤدي إلى نقصان أو زيادة في عدد الصبغيات. وتترافق هذه الشذوذات بشذوذ خلقي وعقلي. وتقدر نسبة هذه الأمراض بنسبة 1 لكل 200 حالة (0.5%) بالنسبة للأطفال حديثي الولادة، ومثالها:



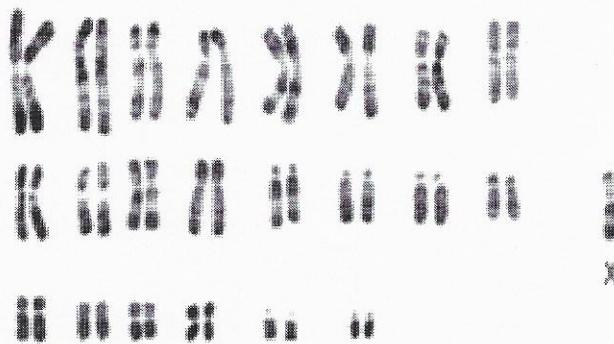
الشكل (7) نموذج لتشكل الأعراض غير السوية في مرحلة النضج.

أ . متلازمة كلينفلتر Klinefelter ($XXY + 44$) : سمي بهذا الاسم نسبة إلى الباحث Klinefelter الذي أعطى أول وصف لأعراض هذا الشذوذ سنة 1942، ويتميز المصاب باجتماع الصفات الجنسية الذكورية والأنوثوية كاتساع الورك ونمو خفيف للثديين وضمور في الأعضاء التناسلية الذكورية والعقم. وهي حالة وراثية تنشأ من إخصاب بويضة شاذة ($22 + XX$) بنطفة طبيعية ($22 + Y$) فيكون تركيبها الصبغي ($44 + XXY$) (الشكل 8).



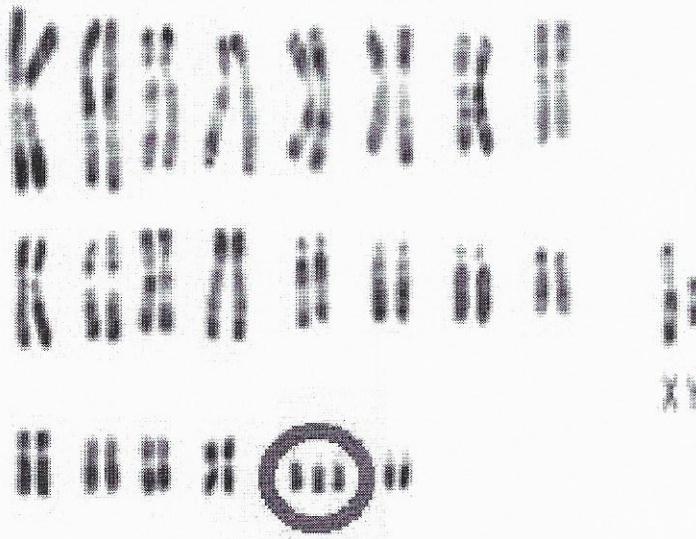
الشكل (8) الطابع النمووي لشخص مصاب بمتلازمة كلينفلتر.

ب . متلازمة تيرنر Turner ($X + 44$) : يتميز المصاب بشذوذ تيرنر بقصر القامة وعدم نمو الصفات الجنسية الثانوية والعقم. وقد نسب الاسم إلى Dr.Henry Turner الذي أعطى أول وصف لهذا الشذوذ سنة 1938 . وتنشأ هذه المتلازمة من إخصاب بويضة شاذة خالية من الصبغي X ($22 + ---$) بنطفة طبيعية ($22 + X$) فيكون تركيبها الصبغي ($44 + X$) وهي أنثى لا تصل لسن البلوغ نتيجة نقص الهرمونات الإنثوية لغياب X، ولديها تخلف عقلي . ويمثل الشكل (9) خريطة صبغية لأنثى مصابة بهذا الشذوذ، إذ نلاحظ أن كل الصبغيات عادية باستثناء وجود صبغي جنسي X واحد.



الشكل (9) الطابع النووي لأنثى مصابة بمتلازمة داون.

ت . المنغولية أو متلازمة داون Down Syndrome أو (XY +45) أو (XX +45) وهي حالة وراثية تنشأ نتيجة زيادة في الصبغي الجسمي رقم 21(الشكل 10). وهي تنشأ في الذكر أو الأنثى، ويكون تركيبها الصبغي (XY + 45) أو (XX + 45)، ويتميز الممنغوليون بتأخر عقلي وقصر القامة وقصر أصابع اليدين وتشوهات داخلية على مستوى القلب والأوعية الدموية والأمعاء .

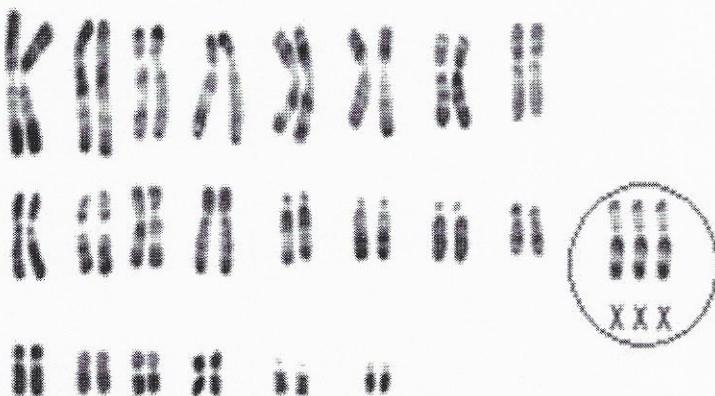


الشكل (10) الطابع النووي لشخص مصاب بمتلازمة داون.

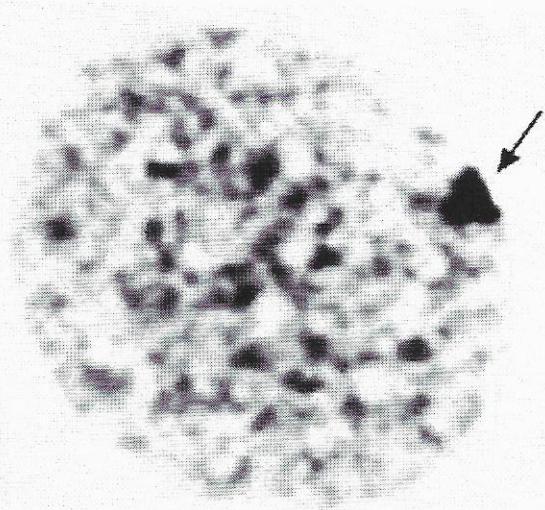
نلاحظ من الخريطة الصبغية للشكل (10) أن كل الصبغيات عاديّة باستثناء الصبغي 21 فهو ممثّل بثلاث نماذج، وبالتالي زيادة صبغي واحد في هذه الخريطة، لذلك يسمى الشذوذ بثلاثي الصبغي 21 و تكون صيغته الصبغية: $2n + 1 = 45A + XY = 47$

وهناك حالات أخرى من الشذوذ الصبغي كثلاثي الصبغي 13 و ثلاثي الصبغي 14 تؤدي إلى إجهاض تلقائي للجنين أو موت في الشهر الأولى من الحمل. ويمكن تفسير التشوهات الجسمية والعقلية لهذه الشذوذات بارتفاع تركيز ونشاط بعض أنزيمات الاستقلاب الخلوي.

ث . تضاعف الصبغيات الجنسية X (44 + XXX) : وهي حالة وراثية في الإناث، يشتمل تركيبها الصبغي على صبغي X زائد، فيكون تركيبها الصبغي (44 + XXX) وتبدو الأنثى المصابة بها التمازر طبيعية، وتوصف بأنها تفرز كمية هرمونات أنوثوية عالية (الشكل 11). ومن المعلوم أنه في حال وجود أكثر صبغي جنسي X في الخلية فإن أحدها يكون نشطاً فقط، أما باقي الصبغيات الجنسية X ف تكون حاملة وراثياً. وتظهر في خلايا المرحلة البينية على هيئة تكتف يوجد بالقرب من الغلاف النووي للخلية، ويدعى بجسم بار Barr corpe (الشكل 12)



الشكل (11) الطابع النووي لأنثى مصابة بتعدد الصبغي الجنسي X.



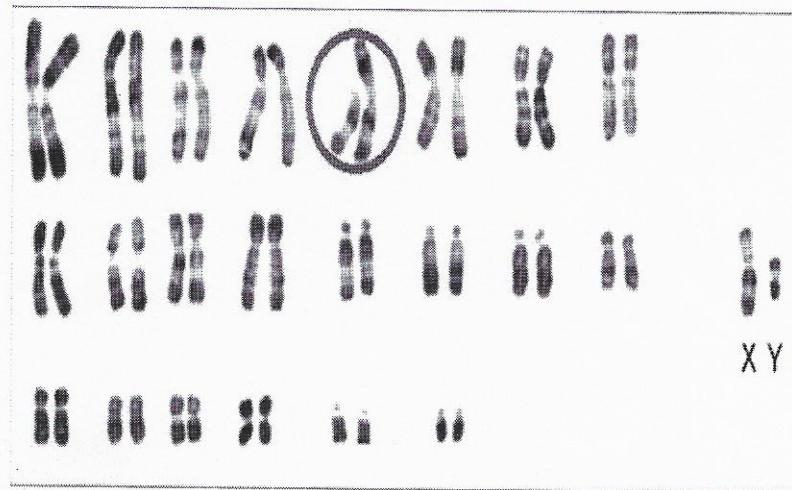
الشكل (12) صورة مجهرية لنواة خلية يظهر فيها المادة الكروماتينية وجسم بار الذي يشار إليه بالسهم.

ويخلص الجدول التالي الطابع النموي للفرد وأالية تكوينه أثناء الالقاح للإنسان الطبيعي ولمختلف التذارات، وأهم الأعراض المرضية الظاهرة المرتبطة بها.

الاعراض	عدد اجسام بار	مع نطفة	ينتج من بوبيضة	التركيب الصبغي	عدد الصبغيا ت	الحالة الوراثية
طبيعي	--	Y+22	X+22	XY +44	46	ذكر عادي
طبيعي	1	X+22	X+22	XX +44	46	أنثى عادية
ذكر عقيم أعضاؤه التناسلية ضامرة والثدي أنثوي بعض الشيء	1	Y+22	XX+22 بوبيضة شاذة	XXY +44	47	كلاينفالت
أنثى لا تصل للبلوغ ولديها تخلف عقلي	--	X+22	+22 بوبيضة شاذة	X +44	45	تيزير
ذكر ضيق العينين وبهما ثنية جلدية للداخل ويسمي المنغولي	--	Y +22	X +23	XY +45	47	ذكر داون
أنثى ضيق العينين وبهما ثنية جلدية للداخل وتسمى المنغولي	1	X+22	X+23	XX +45	47	أنثى داون
أنثى عادية بها كمية هرمونات عالية	2	X+22	XX+22 بوبيضة شاذة	XXX +44	47	تضاعف جنسى
أنثى عادية بها كمية هرمونات عالية	3	X+22	XXX+22 بوبيضة شاذة	XXXX+44	48	تضاعف جنسى

2 . شذوذات بنوية تنتج عن انتقال صبغي أو قطعة صبغية من زوج صبغي إلى آخر: وهذه الشذوذات تؤدي إلى تغير في بنية الصبغيات Chromosomes Disorder . ومثالها المرض المعروف بمرض مواء القط، حيث يعني المصاب بهذا الشذوذ من تخلف عقلي حاد، وعدة تشوهات جسمية من أهمها تلك التي تمس الحنجرة مما يؤدي إلى إصدار صوت يشبه مواء القط. وفي هذا المرض يكون عدد الصبغيات لدى المريض عادي، ولكن هناك نقصان للذراع القصير للصبغي الجسمي رقم (5) وضياعه فيظهر شذوذ في بنية الصبغيات، ونقصان في الذخيرة الوراثية للفرد المصاب بهذا الشذوذ (الشكل 12).

ومنها كذلك متلازمة الإبهام الكبير أو متلازمة روبينشتاين - تايبي Rubinstein-Taybi Syndrome ، وهي ليست من المتلازمات التي تحدث نتيجة توارث الموراثات بين الأجيال. تم التعرف على هذه المتلازمة عندما قام الطبيب جاك روبينشتاين وهو شانغ تايبي Dr. Jack Rubinstein and Dr. Hooshang Taybi بنشر دراستهم عام 1963 ، حيث وجدا تشابه في الصفات الجسمية وتأخر في التطور الفردي لدى عدد من الأطفال غير الأقرباء. يتميز المريض بقصر القامة، تأخر النمو الفكري والحركي، سمات خاصة للوجه، كبر حجم الأصبع الكبير والسبابة في اليدين والقدمين . وتعود هذه المتلازمة إلى نقص في الذراع القصير للصبغي رقم (16) .

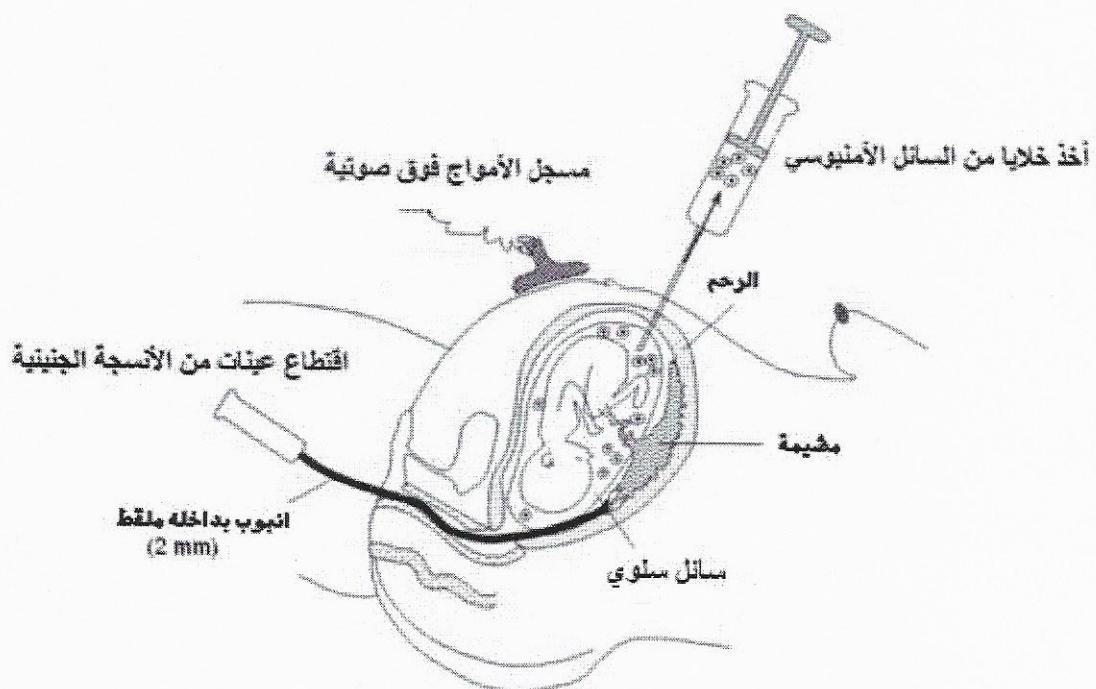


الشكل (13) الطابع النووي لشخص مصاب بشذوذات بنوية تنتج عن انتقال قطعة صبغية من زوج صبغي إلى آخر.

رابعاً . طائق تشخيص الشذوذ الصبغي قبل الولادة(الشكل 14): توجد عدة طرق للكشف عن الشذوذات الصبغية قبل الولادة منها:

1 - اقتطاع عينات من الأنسجة الجنينية: ويتم ذلك باستخدام محقنة خاصة لأخذ خلايا من السائل السلوبي أو ملقط خاص لأخذ خلايا من المشيمة (شكل 14) ويتم دراستها وتحليلها بطرق مختلفة كالتعرف على عدد جسيمات بار، وتحديد الخرائط الصبغية . وذلك للتأكد من خلوها من أي شذوذ صبغي، وذلك لأن هذه الخلايا تتحدر من البيضة المخصبة مثلها في ذلك مثل خلايا الجنين، وبالتالي فهي تملك نفس الذخيرة الوراثية للجنين.

2 - تقنية تسجيل الموجات فوق الصوتية Echography: تعتمد هذه التقنية على تسليط الموجات فوق الصوتية على الجنين وهو في رحم أمه (شكل 14)، فتعكس عليه، ويتم التقاطها وتسجيلها على شاشة صغيرة. وبفضل هذه التقنية يمكن الحصول على صور واضحة للجنين وهو يتحرك. الفعل الذي يمكن من التشخيص المبكر للتشوهات العضوية المرافقة لبعض الشذوذات الصبغية. فعدم قدرة الجنين مثلاً على مد أصابعه يمكن أن يُعد مؤشراً على احتمال إصابته بثلاثي الصبغي 18.



الشكل (14) مخطط يظهر بعض التقنيات المستخدمة لتشخيص الشذوذ الصبغي قبل الولادة.

3- تقنية الرصد الجنيني **Embryoscopy** : تعتمد هذه التقنية على إدخال نظام عدسي داخل عنق الرحم انطلاقاً من المهبل. ومن خلال هذا النظام يتم أخذ صور فوتوغرافية للجنين وهو في رحم أمه، وتحليل الصور لاحقاً يتم التحقق فيما إذا كان الجنين طبيعياً أم مشوه.