تشخيص الأمراض عن طريق النمط النووي

د . مصطفى منلا
استاذ مساعد في كلية الطب
جامعة تشرين

يبحث المقال في طبيعة الإعلام الوراثي المحمول من قبل جزئيات الـ *DNA* ويتطرق إلى المورثات وطبيعة الرموز الوراثي ، ويذكّر بطرق دراسة الصبغيات والنمط النووي الطبيعي عند الانسان ، وكذلك يتطرق إلى التشوهات التي تصيب الصبغيات من الناحيتين العددية والبنائية ، ومن ثم يذكر بعض التشوهات الصبغية والأمراض الناتجة عنها . ويعرج على آليات الزيغان الصبغي وأسبابه ومعدل حدوثه ، ويبحث المقال أيضاً في الطرق المتبعة لتحديد مكان توضع المورثات على الصبغيات وفي الختام يعدد استطبابات النمط النووي .

مقدمة :

أمكن في عام ١٩٥٦ تحديد عدد الصبغيات الموجودة ضمن النواة عند الانسان بصورة دقيقة (J.H.Tjio و A. Levan ١٩٦٠) . ومنذ ذلك الوقت أخذت معارفنا تزداد بشكل كبير عن ماهية الصبغيات حتى غدا علم جديد قائم بذاته .

فالصبغيات كما نعلم مؤلفة في جوهرها من دقائق وتغيرات الحمض الريبي النووي المنقوص الأوكسجين ، وهي التي تعطي للجنس البشري تعدد الأشكال . وقد لوحظ بأن بعض التغيرات الكمية والبنائية في الصبغيات مرئية بالمجهر العادي . وشوهد أول تشوه صبغي وهو زيادة عدد الصبغي ٢١ (Trisomie 21) في مريض مصاب بالمنغولية وقد عزيت لهذه الزيادة مظاهر التأخر العقلي في هذا المرض (J. Lejeune, M. Gautier و R. Turpin ١٩٥٩) . وتبع هذا الاكتشاف الأول وبسرعة زائدة اكتشاف تشوهات في البناء مثل الانتقال والانقلاب والضياع .

وللتحقق من العلاقة الموجودة بين التشوهات الصبغية والعلامات المرضية لانلجأ فقط إلى علم الأعراض Séméiologie الأكثر شيوعاً، بل نلجأ أيضاً الى اختصاصات أخرى مثل علم المناعة الدموية والنسيجية وعلم الخمائر En zymologie وعلم البصمات Dermatoglyphologie .

عموميات :

طبيعة الاعلام الوراثي : Nature de l'information génétique

إن الاعلام الوراثي محمول من قبل جزئيات الـ DNA الموجودة ضمن النواة وهي التي تكون خيوط الكروماتين التي تتراوح سماكتها بين ٣ ــ ٣٠ nm وطولها يقارب المتر .

أثناء الانقسام الخلوي mitose تتكثف خيوط الـ DNA لتشكل الصبغيات وعدد هذه الصبغيات ثابت وواسم لكل جنس (٤٦ صبغي عند الانسان) . وتوجد كميات قليلة من الـ DNA داخل الستوبلاسما (١٠٪) داخل الحبيبات الخيطية .

تركيب الـ D.N.A.

الحمض الريبي النووي المنقوص الاوكسجين Acide désoxyribonucléique هو متعدد النوكليوتيد Polynucléotide مزدوج القائمة bicaténaire ، مؤلف من عدد كبير من النوكليوتيد يعود الى أربعة نماذج فقط ترتبط فيما بينها بأربطة استرية .

سلسلتا النوكليوتيد هما متكاملتان ترتبطان فيما بينهما بأربطة هيدروجينية على أن تتحد القواعد الآزوتية كايلي :

الادنين مع التيمين والمتوزين مع الغوانين . تلتف السلسلتان حول بعضهما على شكل لولب مضاعف ويشترك مع الهيستونات Histones في الخلايا ذوات الأنوية .

Nucléotides
Nucléasides
base azoteé Pentose

Ac. désoxy - adénylique adénine désoxyribose Ac. phosphorique
Ac. désoxy - guanylique guanine désoxyribose Ac. phosphorique
Ac désoxy - cytidylique cytosine désoxyribose Ac. phosphorique
Ac. désoxy - thymidylique thymine désoxyribose Ac. phosphorique

المورثة البنائية : Gène de structure أو السيسترون cistron

نجد على طول الـ DNA قطعاً قصيرة نسبياً تحـ ، عن بعضها بطبيعة السلسلة النوكليوتيدية وتحمل المعلومات الضرورية لتكوين بروتين وبصورة أدق متعدد البيبتيد ، هذه هي المورثات البنائية أو السيسترون ، ويختلف طول هذه المورثات بين ١٠٠٠ ــ ١٥٠٠ نوكليوتيد وكذلك يختلف عدد المورثات في الخلية الواحدة حسب الكائنات الحية :

في الحمات الراشحة : بين ٥ ــ ١٠ مورثة

في الخلايا غير الحاوية على نواة Procaryotes بين ٣ ــ ٤ ألف مورثة

في الخلايا الحاوية على نواة Eucaryotes بين ٣٠ ــ ٤٠ ألف مورثة

هذه الأرقام هي أقل من الناتج حسابياً وذلك لأن سلاسل عديدة من الـ D.N.A. هي متكررة . ويحمل الـ D.N.A. الموجود في الحبيبات الخيطية مايقارب /٢٠/ مورثة . وتتوضع هذه المورثات على شكل خطي على طول الـ DNA وتشغل كل واحدة مكاناً يدعى البحيرة Locus .

تسمى المورثات المحمولة على الصبغي نفسه بأنها مرتبطة .

مورثتان أليليتان G. alléliques : يوجد على الزوج الصبغي البحيرات نفسها ، وبالتالي توجد على بحيرتين متماثلتين المورثات نفسها ، ولكن مع الزمن يمكن أن تطرأ بعض الاختلافات على تسلسل النوكليوتيد ، تالية لطفرة ، وبالتالي المورثات المتشابهة ليست هي نفسها دوماً .

هذين الشكلين لنفس المورثة يدعيان بالأليل allèles فعندما تشغل بحيرتان locus متشابهتان بأليل متشابهة فالعضوية متجانسة الزيجوت homozygote بالنسبة لهذه المورثة أو لهذه الصفة وعندما تشغل بحيرتان متشابهتان بأليل مختلفة ، فالعضوية غير متجانسة الزيجوت hétérozygote بالنسبة لهذه المورثة . والصبغيان الجنسيان X, Y غير متشابهين لابالطول ولا بالمورثات ماعدا جزء صغير . فعدد من المورثات الموجودة على الصبغي X أو Y ليست لها مايماثلها فهذه المورثة موجودة على نسخة واحدة فقط . فالرجل إذاً نصفيّ الزيجوت hémizygotes بالنسبة لهذه الصفات . ونقدر بأن مايقارب ١٠٪ من المورثات هي مختلفة الزيجوت .

طبيعة الراموز الوراثي : Nature du code génétique

يتشكل الراموز الوراثي من مجموعات وكل مجموعة مؤلفة من ثلاث قواعد آزوتية مثلاً :

ادنين ــ ادنين ــ غوانين أو غوانين ــ سيتوزين ــ سيتوزين أو أيضاً ادنين ــ سيتوزين ــ غوانين الخ..... هذه الوحدة الوظيفية من الـ D.N.A. التي سميت بالراموز Codon تجذب اليها وحدة متممة (نموذج مضاد contre-type) مؤلفة من الحمض الريبي النووي (R.N.A.) (مشكل من الريبوز وبدلاً من التيمين يوجد أوراسيل uracil) . بعد أن تتشكل سلاسل الـ R.N.A. الرسولي R.N.A.m على طول سلسلة راموز الـ D ، تنفصل عنها وتترك النواة وتدخل الى الستوبلاسما : تتنقل الحبيبات الريبية متزحلقة على طول السلسلة المشكلة من الحمض الريبي الرسولي R.N.A.m أثناء هذه العملية يجلب الـ R.N.A. اليه جزيئات صغيرة من السيتوبلاسما ، وهكذا يتكون الحمض الريبي النووي الناقل RNAt المؤلف من حمض أميني ووحدة الـ RNA والحمض الأميني المرتبط مع RNAt محدد من قبل الـ RNA

مثال : إذا كانت ثلاثية (triplet) الـ RNAm مشكلة كمايلي :

أوراسيل ــ أوراسيل ــ ادنين فثلاثية الـ RNAt تتشكل كمايلي : أدنين ــ أدنين ــ أوراسيل (A A U) والحمض الأميني المشكل هو الاسباراجين Asparagine والحموض الأمينية المشكلة هكذا تتحد لتشكل سلسلة متعددة الببيتيد ، وفي الوقت نفسه تتحرر أحماض الريبي النووي الناقل (RNAt)

ومن المناسب أن نلاحظ بأن القواعد الآزوتية الأربع تتحد على شكل مجموعات ثلاثية لتعطي /٦٤/ ثلاثية ، ولكن في الواقع لانجد سوى /٢٠/ حمضاً أمينياً ، وبالتالي من هذه الوجهة يمكن أن نقول بأن الراموز قابل للاستحالة ، ولكن في الحقيقة ، الراموز الذي يقوم بتركيب بعض الأحماض الأمينية مثل الميتيونين méthionine والتربتوفان tryptophane محدد بثلاثية وحيدة . وبالعكس بعض الحموض الأمينية يتطلب اصطناعها ثلاثيتين مختلفتين فالفنيل الانين phénylalanine تسيطر على اصطناعها الثلاثيتان UUU أو UUC والبعض الآخر يتدخل في اصطناعه أربع ثلاثيات مثل التريونين thréonine أو أحياناً ست ثلاثيات كما هو الحال باللوسين Leucine .

ومن هنا ندرك بأن أي خطأ في نقل الراموز transmission du code مثل إضافة أو نقصان قاعدة آزوتية ــ فالنتيجة هو جزيء بروتيدي ذو الحموض الأمينية المتبدلة . وأوضح مثال للخطأ في النقل الراموزي هو وجود هيموغلوبينات غير طبيعية . وكذلك الحال نفسه بالنسبة للبروتينات المعقدة سواء أكانت هورمونات أو خمائر . فالخطأ في تسلسل الحموض

الأمينية الناتج في ترتيب الرسالة الراموزية méssage codé الذي يؤدي الى تكوين هورمون غير فعال أو خميرة ذات تأثير ضعيف أو معدوم.

المورثات المدروسة حتى الآن والتي تقوم باصطناع البروتينات بوساطة R.N.A, R.N.A.m هي مورثات بنائية، وطالما تأثيرها فعال فانتظام الحموض الأمينية على شكل سلاسل وتكوين سلاسل متعددة البيبتيد هو مستمر.

تمتلك كل الخلايا المجموعة الوراثية نفسها، ولكن بما أن احتياجاتها مختلفة تبعاً لطبيعتها وتبعاً لوظائفها فمن المؤكد بأن فعاليتها أكبر في النسج النشيطة مثل الكبد منه في النسج الأقل نشاطاً كما هو الحال في النسيج الضام، ومن غير المشكوك بأن نشاط المورثات يجب أن يتبدل أثناء الحياة الرحمية، في الوقت الذي تكون النسج والأعضاء في طريق التميز، وكذلك في وقت لاحق للاستجابة للاستقلابات الخاصة.

يوجد في الجراثيم جهاز مراقب système de contrôle ومن المرجح أنه موجود في الكائنات العليا، وهو مؤلف من مورثات صانعة opérateurs ومورثات منظمة régulateur هذا الجهاز لايؤثر على بناء المادة المصطنعة بل على مقدار الانتاج وبالتالي يقول البعض بأن مورثات البناء مجتمعة فوق قطعة من الصبغي بجانب مورثة تدعى بالصانعة opérateur التي لاتبعد عنها كثيراً وعلى الصبغي نفسه، وتدعى مجموعة مورثات البناء مع المورثات الصانعة بالمشغل opéron. وكشفت مورثة أخرى تدعى بالمنظمة régulateur تراقب اصطناع مادة رادعة represseur للانتاج. ونقبل في الوقت الحاضر بأن معظم المورثات إن لم تكن جميعها مرتبة على شكل وحدات صانعة أو مديرة opérationnelles التي تقود مختلف طرق الاستقلاب. تتعلق وظائفها بحلقة حقيقية تخضع لآليات التلقيم الراجع Rétro-inhibition أو Feed-back. فكمية المادة الموجودة ضمن الخلية هي التي تحدد كمية الخمائر الواجب اصطناعها بتدخل محطات ذات الأمرة الوراثية.

طرق دراسة الصبغيات:

يجب أن تتم الدراسة على خلايا في حالة انقسام خيطي، وهناك عدة طرق:

١ ــ زراعة مصورات الليف Fibroblastes: طريقة طويلة وصعبة لانلجأ اليها إلا نادراً.

٢ ــ زراعة الخلايا اللنفاوية Lymphocytes: طريقة شائعة الاستعمال، فالخلايا اللنفاوية في الزجاج In vitro تتصف بأنها قادرة على التحول الى خلايا أصلية مصورة (أرومية) تنقسم هذه الخلايا بوجود الفيتوهيما غلوتينين (P.H.A) Phytohémagglutinine، يوقف الانقسام الخلوي بعد ثلاثة أيام بتأثير مادة مضادة للانقسام مثل الكولشسين Colchicine وذلك في المرحلة الثانية من الانقسام métaphase فالصبغيات تكون واضحة في هذه المرحلة وتعرض الخلايا لصدمة نقص التوتر فتنتفخ النوى وتتباعد الصبغيات عن بعضها، وبعد مدها على صفائح زجاجية تلون بملون جيمزا Giemsa وتصور تحت المجهر بتكبير مناسب وبعد ذلك تقطع الصبغيات وتصنف.

٣ ــ زراعة أو دراسة مباشرة لنقي العظم: تستعمل هذه الطريقة أثناء امراض الدم للتفتيش عن تشوهات في الصبغيات، وهذا ممكن لأن الانقسامات الخيطية تكون غزيرة في النسيج النقوي عندئذٍ.

٤ ــ زراعة الخلايا الأمنيوسية: يمكن زراعة السائل الأمينوسي الحاوي على خلايا جنينية بعد الأسبوع السادس عشر من الطمث الأخير (أو الأسبوع الرابع عشر للحمل) يمكن التعرف على جنس الجنين وعلى التشوهات الصبغية الممكنة الحدوث، وكذلك يفيد هذا السائل للدراسة الخمائرية.

وهناك عدة طرق حديثة لدراسة الصبغيات:

١ ــ التصوير الشعاعي الذاتي l'autoradiographie: عبارة عن دراسة تنسخ repl ication الـ D.N.A. بادماج incorporation نظير مشع isotope مثل التميدين thymidine.

٢ ــ طريقة ومضان الصبغيات la fluorescence des chromosomes: بعض المواد المتألقة مثل موتار الكيناكرين la moutarde de la quinacrine تتثبت على الصبغيات في أمكنة معينة.

٣ ــ التشويه الصبغي la dénaturation des chromosomes: طريقة هامة تسمح بتمييز كل صبغي على حدة وحتى كل قطعة من الصبغي (طريقة مطبقة في مخبرنا في كلية الطب، فالصبغيات تبدي عدداً من الأشرطة المميزة لكل صبغي).

النمط النووي الطبيعي عند الانسان: le caryotype humain normal

يوجد عند الانسان /٢٣/ زوج من الصبغيات أو /٤٦/ صبغي، منها /٢٢/ زوج صبغي جسمي وزوج واحد جنسي. يستند التصنيف على النقاط التالية:

ــ طول الصبغي.

ــ مكان توضع القسيم المركزي centromère: وهو مكان اتحاد خيطين كروماتينين، فهذا القسيم يمكن أن يتوضع في الوسط médian أو قريباً من الوسط submédian أو بعيداً عن المركز acrocentrique (عندما يتوضع في طرف الصبغي). يسمح هذا القسيم بتقسيم الصبغي اصطناعياً الى ذراعين، يمكن أن يكونا الذراعان متساويين أو مختلفين في الطول حسب الصبغي وعندئذ نتكلم عن أذرع قصيرة و أذرع طويلة. نميز سبع مجموعات للصبغيات الجسمية تدعى بالأحرف الأبجدية B, A G, F, E, D, C ويسهل تصنيف الصبغيات الى مجموعات ولكن الصعوبة هي في تصنيف الصبغي ضمن المجموعة نفسها.

ــ مجموعة A: تضم الأزواج ١، ٢، ٣ وهي طويلة ويتوضع القسيم المركزي في الوسط.

ــ مجموعة B: تضم الأزواج ٤، ٥ وهي طويلة ويتوضع القسيم قريباً من الوسط.

ــ مجموعة C: تضم الأزواج ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ وهي

متوسطة الطول ويتوضع القسيم قريباً من المركز وضمن هذه المجموعة نجد صعوبة في تمييز الأزواج.

ـــ مجموعة D: تضم الأزواج ١٣، ١٤، ١٥ وهي متوسطة الطول. ويتوضع القسيم في طرف الصبغي تمتاز هذه المجموعة بوجود نجوم صغيرة على الأذرع القصيرة مرئية خاصة على الصبغي ١٣، ١٤.

ـــ مجموعة E: تضم الأزواج ١٦، ١٧، ١٨ وهي صبغيات قصيرة ويتوضع القسيم في الوسط أو قريباً من ذلك.

ـــ مجموعة F: تضم الأزواج ١٩، ٢٠ وهي صبغيات صغيرة يتوضع القسيم في الوسط (على شكل صليب).

ـــ مجموعة G: وتضم الأزواج ٢١، ٢٢ وهي صبغيات صغيرة يتوضع القسيم في طرف الصبغي وتشتمل على نجوم مرئية في الزوج /٢١/ خاصة.

يشبه الصبغي الجنسي Y المجموعة G ولكنه أكبر قليلاً منها وذراعيه متوازيين بشدة.

ويشبه الصبغي الجنسي X المجموعة C ويصعب تفريقه عن الزوج السادس.

الزيغان الصبغي: Aberration chromosomiques

تسمى التشوهات التي تصيب الصبغيات بالزيغان، ونميز تشوهات في العدد وتشوهات في بناء الصبغيات.

تشوهات في البناء:

توجد عدة أشكال وكلها ناتجة من كسر واحد أو عدة كسور لصبغي واحد أو عدة صبغيات متماثلة أو غير متماثلة، ويتبع ذلك التصاق أو عدة التصاقات غير طبيعية. فالزيادة أو النقصان الجزئي عبارة عن تبدل في البناء. يمكن أن تكون هذه التشوهات متوازنة أو غير متوازنة، فالتشوهات المتوازنة لاتؤدي إلى تغيير المادة الصبغية وبالتالي ليست لها تأثيرات في النمط الظاهري Phénotype ولكن عند الانقسام المنصفي يمكن أن تؤدي الى تشكيل أعراس غير متوازنة وبالتالي تشكيل زيجيت Zygotes غير طبيعية.

نذكر من هذه التشوهات:

أولاً: التشوهات التي تصيب صبغي واحد:

خبن أو ضياع Délétion: عبارة عن ضياع قطعة من الصبغي بتر ذراع أو جزء من ذراع.

انقلاب Inversion: عبارة عن كسر مضاعف يتبع ذلك التصاق مع انقلاب القطعة المفصولة ونميز نموذجين:

انقلاب جنيب المركز Paracentrique: عندما يحصل الكسر المضاعف في نفس الذراع

انقلاب حول المركز Péricentrique: عندما يشمل الكسر المضاعف القسيم المركزي

صبغيات على شكل حلقة ch. en anneau تنتج عن كسر في طرفي الصبغي ويتبع ذلك التصاق الطرفين مع ضياع القطعتين النهائيتين.

صبغي أسوي Isochromosome: وهو انقسام عرضاني للقسيم المركزي أثناء الانقسام الخلوي، بينما الانقسام الطبيعي هو انقسام طولاني، وبالتالي هذا الصبغي مشكل من ذراعين قصيرين أو ذراعين طويلين مع ضياع الذراع الآخر. ويشاهد غالباً في الذراع الطويل للصبغي X.

تضاعف داخل الصبغي Duplications intrachromosomiques:

وهو تشوه نادر يؤدي الى تشكيل ثلاثي الصبغي Trisomie، هذا التضاعف يمكن أن يحصل بشكل متتال أو بشكل متقابل.

ثانياً: التشوهات التي تصيب صبغيين: وأهم تشوه هنا هو الانتقال أو الازفاء Translocation فالانتقال عبارة عن كسر مضاعف في صبغيين متماثلين أو غير متماثلين والتصاق غير طبيعي بعد تبادل القطع الانتهائية ونميز نموذجين:

انتقال روبرتسوني Robertsoniennes وانتقال متبادل Réciproque.

الانتقال الروبرتسوني: ويحدث بين الصبغيات ذات القسيم المركزي البعيد جداً عن المركز، إما باتحاد القسيمين أو بكسر قرب القسيم juxtacentromériques ويستبدل الصبغيان بصبغي وحيد ذو القسيم الوسط أو قريب من الوسط وبالتالي يكون طول الصبغي المشكل كبيراً. عندما يكون هذا الانتقال متوازنًا فلا يتغير النمط الظاهري مع أن هناك فقدان للذراعين الصغيرين للصبغيين المنتقلين. ولكن بالمقابل فهو يؤدي عند عملية الانقسام المنصفي الى تشكيل أعراس Gametes غير متوازنة معطية زيجياتاً Zygotes ثلاثية أو وحيدة الصبغي لصبغي معين. هذا الخطر كبير للصبغي ٢١ و١٣ وهذا الانتقال الروبرتسوني مسؤول عن معظم حالات ثلاثية الصبغي ٢١ و١٣ العائلي. وعندما يحصل الانتقال بين صبغيات متماثلة تنتج أعراس غير متوازنة فقط.

الانتقال المتبادل: ينتج من تبادل قطع صبغية، والكسر لايكون قريباً من القسيم المركزي. ويمكن أن يكون الانتقال بتبادل أذرع كاملة، ونادراً ماتكون عندئذ الزيجيت قابلة للحياة ويمكن أن تشاهد في حوادث العقم وفي الاجهاضات المتكررة.

غرز Insertion: ينتج من انتقال قطعة خلالية من صبغي الى داخل ذراع صبغي آخر وينتج من ثلاثة كسور: كسر واحد فوق الصبغي المستقبل وكسران فوق الصبغي المعطي، ويمكن أن يكون الصبغي المعطي والمستقبل الصبغي نفسه.

صبغيات مزدوجة القسيم المركزي أو مزدوجة القسيم الكاذب ch. dicentriques ou pseudodicentriques: تنتج غالباً من اتحاد نهايات صبغيين متماثلين أو غير متماثلين وعندما تكون المسافة كبيرة بين القسيمين، يفقد أحد القسيمين وظيفته. ويمكن أن نشاهد تشوهات

تصيب أكثر من صبغيين .

تشوهات في عدد الصبغيات :

تصيب هذه التشوهات عدد الصبغيات دون أن تصيب الب
ويمكن أن تكون متجانسة أو على شكل فسيفساء mosaïque فالخلا
الطبيعية هي إما فردانى الصيغة haploïdes ذات / n / صبغي
(الأعراس Gametes) أو ضعفاني الصيغة diploïdie ذات / 2n /
صبغي (الخلايا الجسمية) ومن بين هذه الاضطرابات نذكر عديدة
الصيغة الصبغية polyploïdie ذات (xn) صبغي (هنا x أكبر من
٢) : ثلاثي triploïdie (3n) أو رباعي الصيغة tetraploïdie (4n)
اختلال الصيغة Aneuploïdie (xn + أو − ١ ، ٢ ، ٣)
ناقص الصبغي Monosomie (٢ n −١)
زائد صبغي واحد Trisomie (٢ n +١)
زائد صبغيين Tétrasomie (٢ n +٢)
عديدة الصبغي (٢ n + x)

— الهيبوبلوئيد hypoploïdie : عدد الصبغيات أقل من ٢ n
— هيبربلوئيد hyperploïdie : عدد الصبغيات أعلى من ٢ n

نتائج التشوهات الصبغية : يمكن أن نميز ثلاث حالات :
— خسارة مادة وراثية (فقدان)
— لاربح ولا خسارة (انتقال ، انقلاب)
— ربح مادة وراثية

لايتبدل النمط الشكلي أو الظاهري وخاصة عندما يحصل انتقال متوازن ، ولكن الغالب أن يؤدي الى تبدلات كبيرة في النمط الظاهري نذكر منها تشوهات شكلية وتأخر عقلي بدرجات مختلفة ومع ذلك يمكن أن نعلل ذلك أحياناً : فمثلاً إذا كانت هناك خسارة Délétion في صبغي ، فبعض المورثات Gène لم تعد لها مورثات متماثلة Allèles homologues فتصبح قادرة على التعبير إن كانت مقهورة Récessifs (hémizygotie) ومن الممكن أن يتبدل النمط الشكلي أيضاً حتى في حال غياب فقدان مادة وراثية ، فالتأثير المتبادل بين العوامل يتشتت خلال التشوهات الصبغية .

لنذكر الآن بعض التشوهات الصبغية والأمراض الناتجة عنها :

١ — الاضطرابات التي تصيب الصبغيات الجسمية :

— ثلاثي الصبغي ٢١ / (trisomie) أو متلازمة دون Dowon (+47,21) : أو المنغولية Mongolisme : يتصف المريض بقصر الرأس brachycéphalie والقامة وتسطح جذر الأنف ونقص المقوية hypotonie وتأخر عقلي .

— ثلاثي الصبغي ١٨ : (+47,18) أو متلازمة أدوار Edwards : يتصف المريض بتأخر عقلي ، تشوهات في اليدين والقدمين آفات قلبية واخ .

— ثلاثي الصبغي ١٣ : (+47,13) أو متلازمة ياتو Patau : يتصف يض بتعدد الأصابع وشفة الأرنب الخ .

سارة ذراع قصير من الصبغي الخامس : (-46,5p) أو مرض لقط cri de chat : يتصف بتأخر عقلي ، دماغ صغير ، صراخ تشوهات في الحنجرة) .

ذراع قصير من ا بغي الرابع : (-46,4p) : تشوهات شحـ

٢ — الاضطر ب الصبغيات الجنسية :

— متلا ر ner : يتصف المريض بنمط شكلي أنثوي ـ ضي تشوهات ـ امة قصيرة ، عنق مسطح ، الصفات ـ ة غير نامية .

— متلازمة لا ملتر Klinefelter (47,xxy) المر ن بنمط شكلي ذكري ـ تصنع

— تعدد الصبغي x : ٣ ، ٤ أو ـ ت x : يتصف المريض دوماً بتأخر عقلي .

— صبغي y اضافي (47,xyy) مهر خارجي طبيعي — ميل ا العدوانية والاجرام

يترافق عدد كبير من هذه التشوهات بتبدلات سابع اليدين والقدمين .

٣ — مختلط الصبغي ixoploïdes والخيمر mères

مختلط الصبغي هو شخص يشكل فسيفساء ، توجد عنده الأقل سلالتين خلويتين مختلفتان في النمط النووي ، مشتقتان من زيجوت Zygote وحيد . وتوجد منه نماذج مختلفة حسب نسب السلالات الخلوية هذه الحالة ناتجة عن عدم انفصال الصبغيات الابن أثناء الانقسام التسلسلي Ségmentaire أبسط حالة هي القسيم الأرومي Blastomère : يملك /٤٥/ صبغياً وآخر يملك ٤٧ صبغي ، تحتفظ الخلايا المشتقة منهما بهذا النمط النووي يمكن أن يظهر هؤلاء الأشخاص تشوهات خطيرة متنوعة .

الخيمر : هو أيضاً اختلاط النمط النووي ، وهو حالة نادرة ، يأتي من التحام بيضتين ملقحتين توأم ثنائي الزيجوت dizygotes ، يتبع ذلك تنظيم وتشكيل فرد واحد ، إن كانت هاتان البيضتان من جنس مختلف (xx و xy) فالعضوية هو خيمر مع خنوثة حقيقية hermaphrodisme .

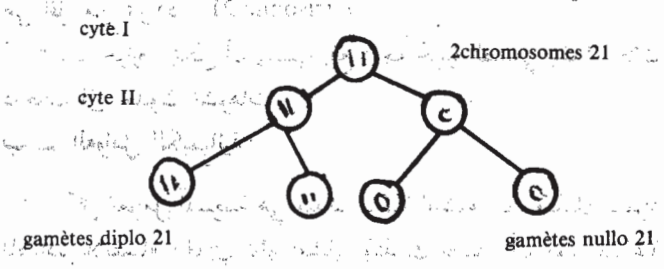
آليات الزيغان الصبغي :

التشوهات الصبغية هي نتيجة حوادث ميكانيكية تحدث أثناء الانقسام المنصفي Méïose أو في الانقسامات الأولى للبيضة الملقحة .

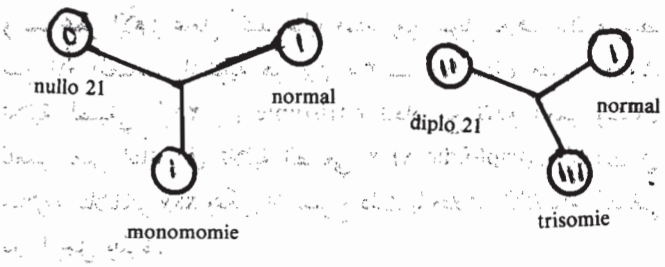
التشوهات الحاصلة أثناء الأنقسام المنصفي : يمكن أن يكون التشوه

كسراً صغيراً أو عدم انفصال non-disjonction في هذه الحالة لاينفصل الخيطان الكروماتينيان المتماثلان عن بعضهما في المرحلة الثالثة من هذا الانقسام بل يهاجران معاً نحو القطب نفسه، بدلاً من أن يهاجر كل خيط الى خلية واحدة ابنة تحدث في هذه الحادثة في الانقسام الأول أو الثاني أو في الانقسامين معاً من هذا الانقسام المنصفي.

بالنسبة للصبغيات الجسمية: لنأخذ كمثال الزوج الصبغي /٢١/ فالانقسام المنصفي الطبيعي يعطى أعراساً Gamètes ذوات الصبغي المفرد /٢١/ (haplo 21) إذا حدث عدم انفصال سيمتلك أحد العروسين الصبغي /٢١/ مزدوجاً (diplo 21) والعروس الثاني لايمتلك أي صبغي /٢١/ (nullo 21).



إذا حصل القاح العروس الأول مع عروس طبيعي أدى الى تكوين بيضة ذات الصبغي /٢١/ الزائد trisomie 21 (+47,21). ويؤدي إلقاح العروس الثاني مع عروس طبيعي إلى نقصان عدد الصبغي /٢١/ (45,21-, monosomie 21) وهو مميت غالباً.

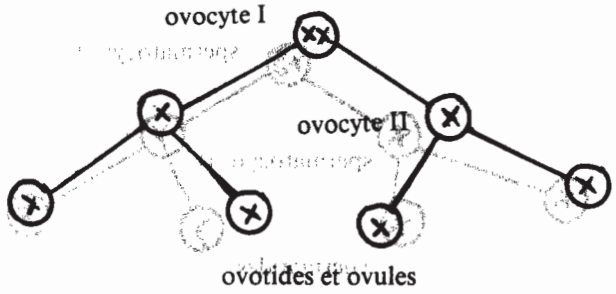


بالنسبة للصبغيات الجنسية: Gonosomes

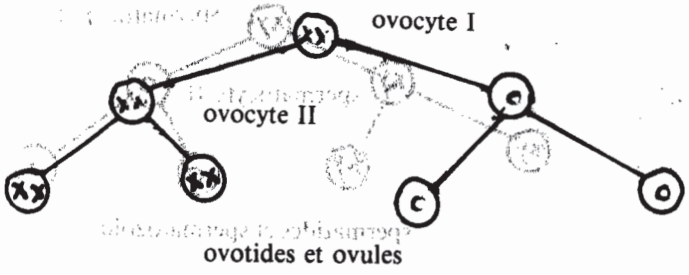
يجب معالجة عدم الانفصال بشكل مستقل عند المرأة وعند الرجل.

الانقسام المنصفي عند المرأة: ينتج في الحالة الطبيعة نوع واحد من الأعراس الحاوية على x مفرد. ويؤدي عدم الانفصال في الانقسام الأول أو الانقسام الثاني للانقسام المنصفي الى تشكيل نوعين من الأعراس، النوع الأول منها لايحتوي على x والثاني يحتوي على xx. وعندما ينتج عدم انفصال مضاعف سنحصل على أعراس حاوية على xxx أو xxxx.

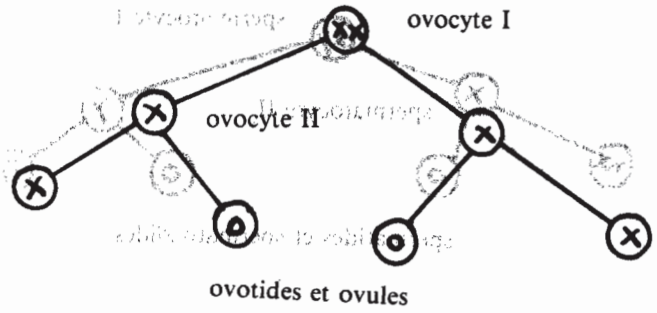
الحالة الطبيعية:



عدم انفصال خلال الانقسام الأول من الانقسام المنصفي:



عدم انفصال خلال الانقسام الثاني من الانقسام المنصفي:



إذن لايوجد سوى نموذجين من البيضات غير الطبيعية: xx و o.

إذا لقحت نطفة طبيعية (x) أو (y) تتكون أربعة نماذج من البيوض الملقحة:

yo, xxy, xo, xxx.

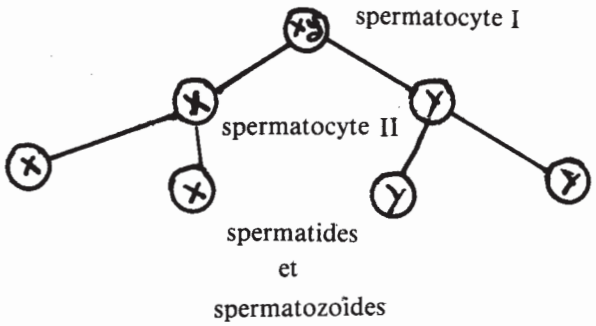
الانقسام المنصفي عند الرجل: يؤدي عدم الانفصال الى:

أعراس ذوات xy و o عند الانقسام الأول المنصفي

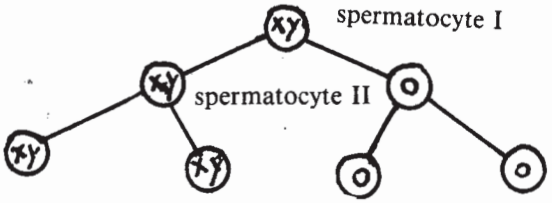
أعراس ذوات xx, yy و o عند الانقسام الثاني

أعراس ذوات xyy, xxy و xxyy عند حدوث عدم انفصال مضاعف.

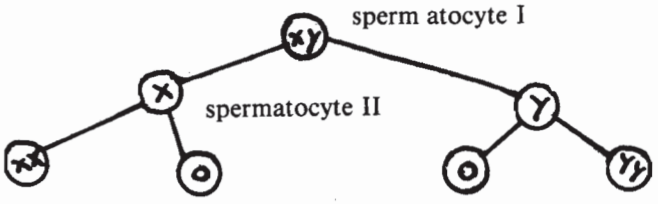
حالة طبيعية :



عدم انفصال في الانقسام الأول :



عدم انفصال في الانقسام الثاني :



إذن تتشكل أربعة نماذج من النطف غير الطبيعية xx, xy, yy, . وبعد أن تتحد مع بيضة طبيعية تتكون أربعة نماذج من البيوض الملقحة : xo, xyy, xxx. xxy .

ويمكن أن يحدث عدم انفصال في المرحلة الثالثة من الانقسام الخلوي Anaphase : يمكن أن تتكون خلال هذه المرحلة خلية ابنة ذات /٤٥/ صبغي (monosomie) وأخرى ذات /٤٧/ صبغي (trisomie)

الحوادث التي تصيب الانقسامات الأولى للبيضة الملقحة : تؤدي هذه الحوادث الى تشكيل فسيفساء. إذا حصل اضطراب في الانقسام الأول للبيضة الملقحة سيمتلك الفرد مجموعتين خلويتين وإذا حصل اضطراب فيما بعد سيمتلك الفرد ثلاث مجموعات خلوية .

أسباب التشوهات الصبغية :

لانعرف غالباً أسباب التشوهات ، ولكن مع ذلك يمكن أن نذكر عوامل مشتبه بها :

آ ــ عوامل فيزيائية : Agents physiques

١ ــ الاشعاعات الايونية Radiations ionisantes : إن العلاقة بين كمية الاشعاعات ونسبة حدوث التشوهات علاقة خطية linéaire ولاتوجد عتبة لتأثير الاشعاعات ، وتأثيراتها تراكمية Additifs حتى لو كانت هناك مسافة طويلة بين الاشعاعين ، الجرعة المضاعفة doublante هي أقل من ٢ر١د (trisomie 21) .

٢ ــ الحرارة : يمكن أن يسبب رفع درجة حرارة الصبغي بمقدار ثلاث درجات الى حدوث تشوهات .

ب ــ العوامل الكيميائية :

كل العوامل المسرطنة هي مبدئياً مسببة للتشوهات ، وكذلك للمواد المضادة للانقسام الخلوي تأثير مشابه وكذلك يعتقد بأن مواد صناعية عديدة يمكن أن تسبب التشوهات ، ولكن البرهان على ذلك ليس سهلاً .

ج ــ الأمراض الناتجة عن الحمات الراشحة : تسبب الحمات الراشحة لمرضى الحصبة Rougéole والوردية الوافدة Rubéole تقطع الصبغيات .

د ــ دور الأضداد الذاتية للأم : شوهدت عند أمهات المنغوليين غزارة الأضداد الدرقية .

هـ ــ مورثة مهيئة لعدم الانفصال : ويمكن شرح ذلك بوجود عدة تشوهات صبغية في عائلة معينة .

و ــ عمر الأم : عامل أكيد غالباً فمنذ زمن طويل نعرف بأن متوسط سن الأم المصاب بالمنغولية هو بين ٣٥ ــ ٤٥ سنة ، فنسبة حدوث ثلاثية الصبغي /٢١/ (trisomie) تزداد مع تقدم العمر وكذلك للعمر نفس التأثير في ثلاثية الصبغي x (triploïdie x) ، وكذلك في متلازمة كلانفلتر xxy ويمكن أن نشرح ذلك باختلاف الانقسام المنصفي بين الرجل والمرأة .

فالانقسام المنصفي عند الرجل يحدث سريعاً ودون انقطاع ، بينما عند المرأة تبدأ المرحلة الأولى من الانقسام prophase في الخلايا البيضية من الدرجة الأولى قبل سن البلوغ وقبل الولادة ، ومن ثم تتوقف ولاتعاني عملية النضج إلا بيضة واحدة شهرياً . فخلال هذه المرحلة الطويلة من التوقف يتراكم تأثير العوامل الضارة وتؤثر على البيضة . ويمكن أن نشرح ذلك أيضاً بأن البيضة الشديدة النضج تسمح بالقاحها من قبل أكثر من نطفة وهذا يؤدي الى ثلاثية الصبغي triploïdie ، ويمكن أن تؤدي التشوهات في مغزل الانقسام الى عدم الانفصال .

معدل حدوث التشوهات في الصبغيات:

إن معدل حدوث التشوهات عال نسبياً، فهي تصيب ٧ر٠٪ من الولادات، وفي الحقيقة هذه النسبة هي أعلى من ذلك لأن كثير من التشوهات مميتة.

ثلاثي الصبغي /٢١/ يحدث:

١٤٠ ولادة في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

١ ولادة في كل ١٥٠٠ إذا كان عمر الأم ٣٠ /سنة

١ ولادة في كل ٢٠٠ إذا كان عمر الأم ٣٥ /سنة

١ ولادة في كل ٥٠ إذا كان عمر الأم ٤٠ /سنة

ثلاثي الصبغي /١٨/ يحدث: ٢٠ ولادة في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

ثلاثي الصبغي /١٣/ يحدث:

١٠ ولادات في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

٨ ولادات في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

٨٠ ولادة في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

١٠٠ ولادة في كل ١٠٠٠٠٠ ولادة

يمكننا أن نشاهد بعض التشوهات أكثر من غيرها لأن الأخيرة تسبب توقف التطور ولاتلاحظ. ويبدو أن كل الصبغيات معرضة للاصابة. ويمكن لبعض التشوهات الصغيرة أن تغيب عن أعيننا لأنها لاتسبب تبدلاً في طول الصبغي.

مبادىء عن الهوية الوراثية: la carte génétique

الهوية الوراثية عبارة عن توزع المورثات Gènes على الصبغيات ويتطلب تحقيق ذلك الى زمنين:

ـ تحديد الصبغيات الحاملة

ـ تحديد دقيق للبحيرة locus فوق الصبغي.

ويمكن تحقيق ذلك بعدة وسائل:

١ ـ دراسة مقدار إعادة ترتيب المورثات Recombinaison: إن الصفات المرتبطة التي تقاد من قبل المورثات موجودة على نفس الصبغي، تنفصل غالباً عند تكون الأعراس بحادثة التصالب crossing-over، ومقدار إعادة الترتيب recombinaison على علاقة مع عدد التصالب، وكلما ابتعدت المورثات كان حظها بالانفصال كبيراً أثناء التصالب. وهناك علاقة بين مقدار إعادة الترتيب والمسافة الفاصلة بين المورثات فوق هذا الصبغي. تعبر عن هذه المسافة بالسانتي مورغان Centimorgans التي تناسب مقدار إعادة الترتيب، مثال:

من أجل ثلاث مورثات C, B, A محمولة على نفس الصبغي مقدار إعادة الترتيب هو:

٨٪ بين A و B

٥٪ بين A و C

٣٪ بين B و C

إذاً المسافة بين A و B /٨/ سانتي مورغان وبين A و C /٥/ سانتي مورغان وبين B و C /٣/ سانتي مورغان.

يمكن تطبيق هذه الطريقة عند الحيوانات ذات التكاثر السريع، وهذه الحالة لاتنطبق على الانسان.

٢ ـ اشعاع Irradiation **دقيق للصبغيات**

طريقة مستعملة عند الذباب Drosophile بسبب وجود صبغيات عملاقة، تستجيب جيداً لهذه الدراسة تستخدم الأشرطة كعلامات. فالاشعاع الدقيق لمنطقة تؤدي الى تخريب مورثة (Allèles) وبالتالي ينعكس هذا التخريب على مستوى النمط الظاهري.

٣ ـ دراسة صفة وراثية مرتبطة بالجنس: يسمح نمط انتقال بعض الصفات بالتأكيد على أنها موجودة فوق الصبغي x و y. يمكن أن تطبق هذه الطريقة عند الانسان ولكنها طريقة محدودة على صبغين فقط.

٤ ـ تهجين جسمي: l'hybridation somatique: إنه من الممكن أن تلتحم خلايا تابعة لأجناس مختلفة بواسطة حمة راشحة. تمتلك هذه الخلايا الهجينة مجموعتين وراثيتين، ولكنها تفقد تدريجياً صبغيات أحد الجنسين، واحداً بعد الآخر وبشكل عشوائي. فالخلايا الهجينة انسان /فأر مثلاً تفقد صبغيات الانسان فقط، إذن من الممكن إقامة علاقة بين وجود صبغي إنساني (أو حتى قطعة من صبغي) ووجود صفة استقلابية، في هذه الخلايا الهجينة (أو علاقة بين اختفاء صبغي وغياب متواقت لصفة استقلابية). هذه الطريقة متعبة كثيراً ولكنها مثمرة.

نتائج عند الانسان:

إن تحديد الهوية الوراثية هو في البدايات فقد حدد أكثر من /٢٠٠٠/ بحيرة locus حتى الآن حدد نصفها بشكل أكيد والنصف الآخر بشكل احتمالي، والصبغي x معروف بشكل أفضل من غيره فمئة مورثة تقريباً أسندت اليه و٢٠ منها على الأقل فوق بحيرات محدودة.

أمثلة:

صبغي /١/: يحمل عامل Rh، أميلاز اللعابي، أميلاز "مثكلي، الخ.

صبغي /٦/ يحمل جهاز الـ HLA

صبغي /٩/: يحمل الزمر الدموية ABO

صبغي /١٦/: يحمل مورثة من الـ Hémoglobine

صبغي x: يحمل مورثة هيموفيليا، العشاوة Daltonisme، الخ .....

التشوهات التي تصيب الصبغيات خلال أمراض الدم.

الأبيضاضات الحادة: leucemies aigues إن التشوه الممكن ملاحظته هو اختلال صبغي Aneuploïdie بفقدان أو كسب صبغي وغالباً مايصيب المجموعة C من الصبغيات.

الأبيضاضات المزمنة: Leucemies chroniques

الابيضاض الدموي اللنفاوي المزمن leucémie lymphoïde chronique : كان يعتقد بعدم وجود أي تشوه صبغي ولكن تبين فيما بعد بأن هناك تشوهات تصيب الصبغيات أثناء هذا المرض.

الابيضاض النقوي المزمن leucemie myéloïde chronique : يشاهد تشوه صبغي بنسبة قد تصل إلى ١٠٠٪ وهذا التشوه موجود في الصبغي /٢٢/ (فيلاديلفيا)

مرض وولدن شتروم Waldenstroïm : يمكن أن نشاهد في الدم أو النقي صبغي كبير عائد للمجموعة A أو B.

تسمية الصبغيات :

النمط النووي الطبيعي : ندل بالتتابع على عدد الصبغيات (الجسمية والجنسية) ومن ثم فاصلة وبعدها الصبغيات الجنسية كما يلي : 46 xy أو 46,xx.

الزيغان الصبغي : يدون كمايلي :

في عدد الصبغيات الجنسية : 45,x (تورنر) ـ 47,xxy (كلانفلتر)

في عدد الصبغيات الجسمية : نضع اشارة + أو – قبل الصبغي الزائد أو الناقص مثلاً :

21+ 47,xy (ثلاثي الصبغي /٢١/ عند الرجل).

-21 45,xx, (ناقص الصبغي /٢١/ عند الفتاة).

في بناء الصبغي : يرمز للذراع القصير من الصبغي بحرف p وللذراع الطويل بحرف q وتدل اشارة الـ + على زيادة الطول وتكتب بعد حرف p أو q واشارة الـ – تدل على نقصان الطول مثال :

46,xx,18p- (فقدان ذراع قصير للصبغي /١٨/)

استطبابات النمط النووي : les indications du Caryotype

وختاماً نعالج بسرعة الحالات التي يجب أن يطلب فيها فحص الصبغيات.

١ ــ في الأطفال المشوهين أو المتأخرين عقلياً.

٢ ــ عند الشك بوجود اصابة منغولية في وليد، لأن تشخيص المنغولية في الوليد صعب أحياناً.

٣ ــ لأهل المريض المصاب بالمنغولية عندما يكون عمر الأهل أقل من /٣٥/ سنة.

٤ ــ في حالة تشوهات الأعضاء التناسلية : المظهر المبهم للأعضاء التناسلية الخارجية (فنحدد الجنس الوراثي) انقطاع الطمث البدئي Aménorrheé primaire للتفتيش عن xo، العقم (للتفتيش عن xxy مثلاً)

٥ ــ لتشخيص ابيضاض الدم النقوي المزمن عندما يختلط التشخيص مع تليف العظم النقوي Ostéomyélofibrose فمشاهدة الصبغي فيلاديلفيا يؤكد التشخيص.

المراجع

1 - Alan E.H. EMERY, 1975-
Elements of médical genetics, Fourth édition Churchill Livingstone.

2 - DUTRILLaux B., 1975 - Sur la nature et origine des chromosomes humain, l'expansion scientifique.

3 - DUTRILLaux B., Couturier J., 1981
la pratique de l'analyse chromosomique, Masson Paris

4 - Grouchy J., Turleau c., 1982
Atlas des maladies chromosomiques, 2ème édition, expansion scientifique française.

5 - Thompson J. Thompson M. 1978
Précis de génétique médicale, Doin

6 - Watson J, 1976
Biologie moléculaire du gène. interédition.

7 - LAMY M., 1975
Génétique médicale, Masson.

8 - LAMY M., 1968
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, Masson.

9 -L'HERITIER ph. 1979
Dictionnaire de génétique, Masson.

10- Rowley J.D 1983 Human oncogene locations and chromosome aberration. Nature, 301 (5898), 290-291.