جينومات حقيقيات النوى تعضيها وتنظيمها وتطورها (2)

Eukaryotic Genomes: organization, regulation, and evoltion

أولاً: التغيرات الوراثية والسرطان:

السرطان هو مجموعة أمراض تفلت فيها الخلايا من الرقابة التي تحد عادة من نموها. وينجم السرطان عن تغيرات وراثية تصيب دورة الخلية. لقد تبين أن منظومات التنظيم الوراثي التي تخطئ في أثناء السرطان تماثل جداً المنظومات التي تلعب أدواراً مهمة في التشكل والنماء الجيني، وفي الاستجابة المناعية، وفي العديد من العمليات البيولوجية. وبذلك استفادت البحوث في الأساس الجزيئي للسرطان من كلا المجالين وأفادت العديد من مجالات البيولوجيا.

1- أنماط المورثات التي ترتبط بالسرطان

تتضمن المورثات التي تنظم في العادة نمو الخلية وانقسامها في اثناء دورة الخلية مورثات مسؤولة عن عوامل النمو ومستقبلاتها والجزيئات داخل الخلوية لمسارات التأشير signaling pathways. ويمكن أن تقود الطفرات التي تغير أي مورثة من هذه المورثات في الخلايا الجسدية إلى سرطان. وقد تحدث هذه التغيرات الوراثية بسبب طفرة عشوائية عفوية، أو بسبب تأثيرات بيئية مثل المسرطنات الكيميائية والأشعة السينية وفيروسات معينة.

لقد تعرف العلماء على عدد من الفيروسات الورمية التي تسبب السرطان في حيوانات مختلفة، بما في ذلك البشر. ونذكر من الفيروسات المسببة للسرطانات:

- فيروس ابشتاين-بار (وهو فيروس الحلأ) ببضعة أنواع من السرطان.
- فيروسات الورم الحليمي (من مجموعة الفيروسات البابوفية) المرتبطة بسرطان عنق الرحم.
- فيروس ال HTLV-1 وهو من الفيروسات القهقرية retroviruses ويسبب نمطاً من الابيضاض (اللوكيميا) لدى البالغين.

إن جميع الفيروسات الورمية تحول الخلايا إلى خلايا سرطانية من خلال دمج حمض نووي فيروسي في DNA الخلية المضيفة.

أ- المورثات الورمية وطلائع المورثات الورمية

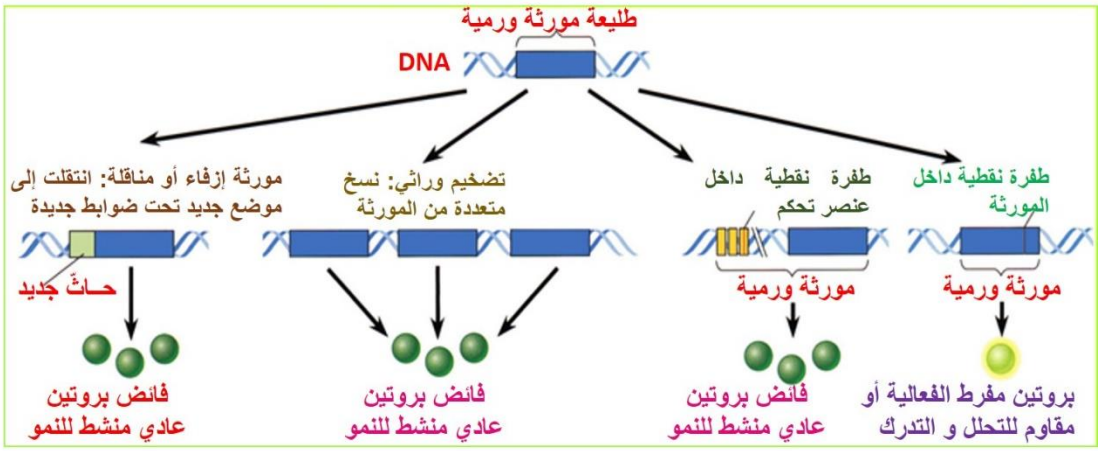
قاد البحث في فيروسات الأورام إلى اكتشاف مورثات تسبب السرطان أطلق عليها اسم المورثات الورمية oncogenes لدى فيروسات قهقرية معينة. وبعدئذ تم اكتشاف نظائر لهذه الفيروسات الورمية في جينومات

البشر وحيوانات أخرى. ونشير هنا إلى أن المورثات الخلوية العادية التي تدعى طلائع المورثات الورمية proto - oncogenes ترمز صنع بروتينات تنشط نمو وانقسام الخلية السوية.

تنشأ المورثة الورمية بشكل عام من تغير يفضي إلى زيادة في كمية المنتج البروتيني لطلائع المورثات الورمية أو في النشاط الداخلي المنشأ intrinsic لكل جزيئة بروتينية. ويمكن تصنيف التغيرات الوراثية التي تقلب طلائع المورثات الورمية إلى مورثات ورمية في ثلاث فئات رئيسية هي:

- تحرك ال DNA داخل الجينوم: كثيرا ما يصادف احتواء الخلايا السرطانية على صبغيات تكسرت وأعيد التحامها بشكل غير صحيح (بمعنى إزفاء translocating). فإذا انتهى الامر بطليعة مورثة ورمية تم إزفاؤها قرب حاث ناشط على الخصوص (أو قرب عنصر تحكم آخر) فإن انتساخها قد يزداد بحيث يجعلها مورثة ورمية. وكذلك يمكن أن يؤدي تحرك عناصر متنقلة transposable إلى وضع أحد الحاثات الناشطة بالقرب من طليعة مورثة ورمية، مما يسبب زيادة في تعبيرها.
- تضخيم amplification طليعة المورثة الورمية: وهذا التضخيم يزيد عدد نسخ طليعة المورثة الورمية في الخلية.
- حدوث الطفرات النقطية point mutation في أحد عناصر التحكم أو في طليعة المورثة الورمية نفسها (الشكل 11:1): وهذه الطفرات إما أن تقع : **(1)** في الحاث أو المعزز الذين يتحكمان في طليعة المورثة الورمية, مما يسبب زيادة في تعبيرها أو **(2)** في التتالية المرمِّزة، مما يغير المنتج إلى بروتين يكون أكثر نشاطاً أو أكثر مقاومةً للتدرك من البروتين العادي.

ويمكن أن تفضي جميع هذه الآليات إلى تنشيط شاذ للدورة الخلوية وتضع الخلية في الطريق إلى الخباثة malignency.



الشكل (11:1): التغيرات الجينية التي تستطيع تحويل طلائع المورثات الورمية الى مورثات ورمية

ب- المورثات الكابتة للورم

بالإضافة الى المورثات التي تقود منتجاتها إلى تعزيز الانقسام الخلوي بشكل معتاد، فإن الخلايا تحتوي على مورثات تثبط منتجاتها السوية عملية الانقسام الخلوي. وتدعى مثل هذه المورثات باسم المورثات الكابتة للورم tumor-suppresor genes لأن البروتينات التي تُرمِّزها تمنع النمو الخلوي غير المنضبط. وقد تسهم أية طفرة تنقص النشاط الاعتيادي لبروتين كابت للورم في انطلاق سرطان، ويكون ذلك عبر تنشيط النمو من خلال غياب الكبت.

تتمتع المنتجات البروتينية للمورثات الكابتة للورم بوظائف مختلفة ومنها:

- بعض البروتينات الكابتة للورم تصلح بشكل اعتيادي ال DNA التالف، وهي وظيفة تمنع الخلايا من تجميع طفرات مسببة للسرطان.
- هناك بروتينات أخرى كابتة للورم تتحكم في التصاق الخلايا بعضها مع بعض أو مع المطرس matrix خارج الخلوي بشكل ناجح.
- هناك كذلك بروتينات أخرى كابتة للورم تتمثل في مكونات لمسارات التأشير الخلوي التي تثبط دورة الخلية.

2- التدخل في مسارات التأشير الخلوي الاعتيادية (السوية)

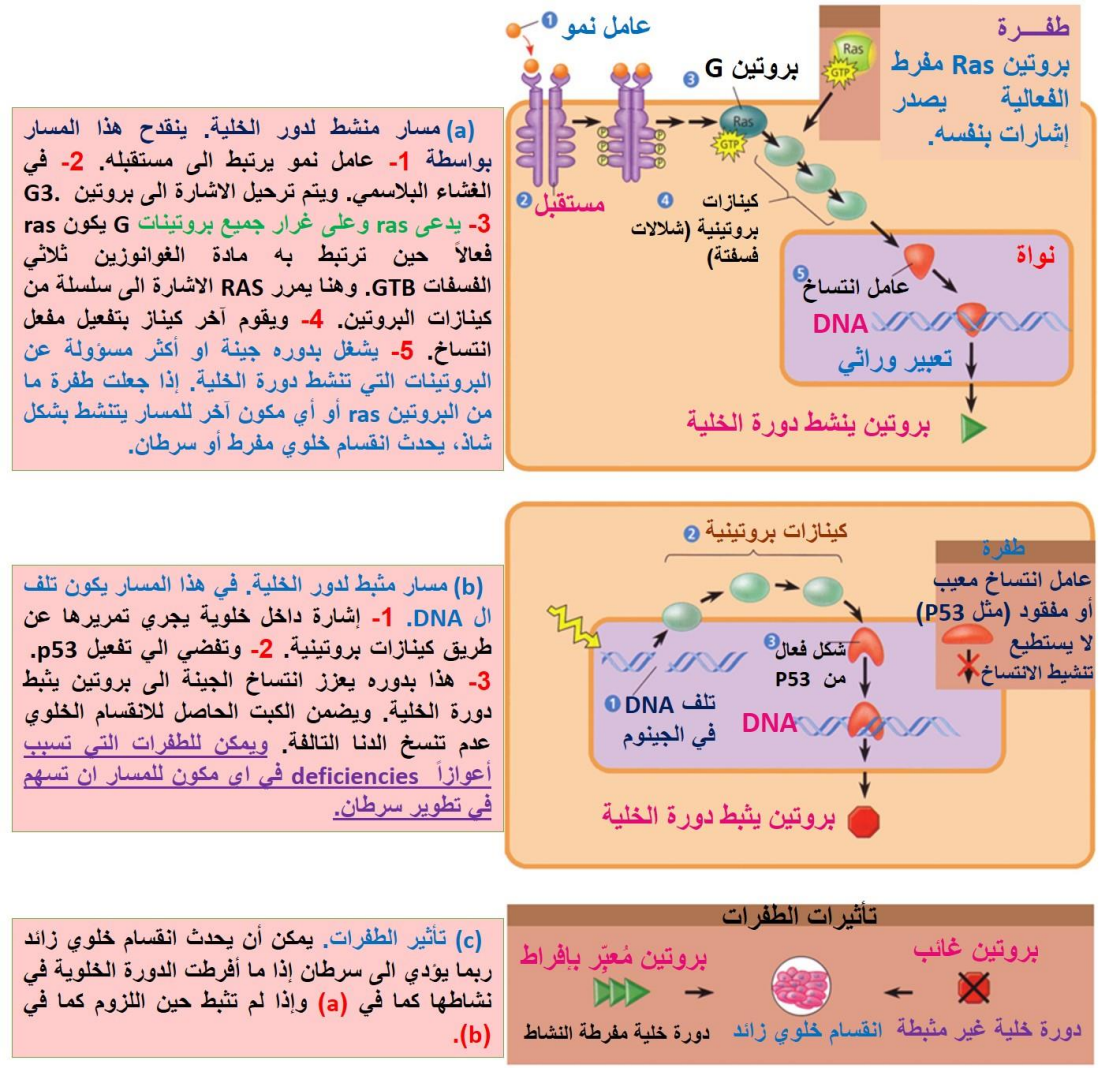
إن البروتينات التي تُرمِّزها عدة طلائع ورمية ومورثات كابتة للورم هي مكونات لمسارات تأشير خلوية. ولكن كيف تعمل مثل هذه البروتينات في الخلية السوية وفي الخلية الغير سوية (الخلايا السرطانية). إذا أخذنا كمثال منتجات مورثتين رئيسيتين هما: طليعة المورثة الورمية ras والمورثة الكابتة للورم p53 مع العلم أن الطفرات في ras تحدث لدى 30 % من سرطانات البشر وأن الطفرات في p53 تحدث لدى 50% أو أكثر.

إن البروتين RAS الذي تُرمِّزه المورثة ras هو بروتين G يسير إشارة signal من مستقبل العامل النمو موجود على الغشاء البلاسمي إلى شلال cascade من كينازات البروتين. وتكون الاستجابة الخلوية في نهاية هذا المسار اصطناع بروتين ينبه stimulate الدورة الخلوية (الشكل 11:2 a). ولا يعمل هذا المسار بشكل عادي ما لم يقدحه عامل النمو المرافق، ويمكن تلخيص مسار مُنشِّط لدورة الخلية بالخطوات التالية:

- ينقدح هذا المسار بواسطة عامل نمو يرتبط الى مستقبله في الغشاء البلاسمي.
- يتم ترحيل الاشارة الى بروتين G3 يدعى ras.

د. حسان حسن

- على غرار جميع بروتينات G يكون ras فعالاً حين ترتبط به مادة الغوانوزين ثلاثي الفسفات GTP. وهنا يمرر RAS الاشارة الى سلسلة من كينازات البروتين.
- يقوم آخر كيناز بتفعيل مفعل انتساخ.
- يشغل مفعِّل الانتساخ مورثة أو أكثر مسؤولة عن البروتينات التي تنشط دورة الخلية. فإذا جعلت طفرة ما من البروتين ras أو أي مكون آخر للمسار يتنشط بشكل شاذ فقد يحدث انقسام خلوي مفرط أو سرطان.



الشكل (11:2): مسارات التأشير التي تنظم الانقسام الخلوي. تنظم مسارات تنشيطية وأخرى تثبيطية دورة الخلية عبر التأثير على الانتساخ عموماً. وينجم السرطان عن زوغانات في مثل هذه المسارات بالاشتراك مع عوامل أخرى.

وتستطيع طفرات معينة إنتاج بروتين ras مفرط الفعالية يقدح الشلال الكينازي kinas cascade مسبباً زيادة في الانقسام الخلوي حتى في غياب عامل النمو. ويبين الشكل (11:2b) مساراً تفضي فيه الإشارة إلى اصطناع بروتين يكبت الدورة الخلوية ويمكن تلخيص هذا المسار وفق الخطوات التالية.

- يكون تلف ال DNA، على شكل إشارة داخل خلوية يجري تمريرها عن طريق كينازات بروتينية.
- تفضي الي تفعيل p53.
- هذا بدوره يعزز انتساخ المورثة إلى بروتين يثبط دورة الخلية. ويضمن الكبت الحاصل للانقسام الخلوي عدم تنسخ ال DNA التالفة.

ويمكن للطفرات التي تسبب أعوازاً deficiencies في أي مكون للمسار أن تسهم في تطوير السرطان.

إن البروتين الكابت للورم والذي ترمِّزه المورثة p53 يمثل عامل انتساخ نوعي يعزز اصطناع البروتينات المثبطة للدورة الخلوية. وهذا هو السبب وراء قدرة الطفرة المعطلة للمورثة p53 على إحداث السرطان.

إن المورثة p53 التي سميت بهذا الاسم تبعاً لوزنها الجزيئي البالغ 53 دالتون وتدعى **الملاك الحارس للجينوم**. فعندما تتنشط المورثة p53 بفعل تلف ال DNA مثلاً، تمنع الخلية من تمرير طفرات بثلاث طرق على الأقل وهي:.

- يعمل البروتين p53 كمفعل activator لبضع مورثات. وغالبا ما يفعل مورثة تدعى p21 يُوقف منتجها دورة الخلية عن طريق الارتباط بكينازات معتمده على السيكلين، مما يتيح وقتا تصلح الخلية فيه ال DNA.
- يستطيع البروتين p53 تشغيل مورثات مَعنيَّة مباشرة بإصلاح ال DNA.
- عندما يكون ال DNA غير قابل للإصلاح ينشط p53 مورثات انتحار تسبب منتجاتها موت الخلية عبر عملية تدعى الاستماتة apoptosis.

3- الأنموذج المتعدد الخطوات لتطور السرطان

بشكل عام، لتحقيق جميع التغيرات المميزة لخلية سرطانية مكتملة القوة، يجب حدوث أكثر من طفرة جسدية واحدة. وهذا يساعد في تفسير سبب زيادة حدوث السرطان بتواتر كبير مع تقدم السن.

مثلاً، يتطور السرطان القولوني المستقيمي تدريجياً (الطريق المتعدد الخطوات) (الشكل 11:3) وغالبا ما تكون العلامة الأولى بظهور بولب polyp على شكل نمو صغير حميد في بطانة الأمعاء.

وينمو هذا الورم وقد يصبح في نهاية المطاف خبيثا يهاجم نسجاً اخرى. إن تشكل الورم الخبيث يتم وفق الخطوات التالية:

- تراكم تدريجي للطفرات.
- فقدان المورثة الكابتة للورم APC.
- تفعيل المورثة الورمية Ras.
- فقدان مورثات أخرى كابتة للورم مثل Dcc وp53.
- ظهور الورم الخبيث.

كما هو واضح، فإن هذه التغيرات في تتضمن في العادة ظهور مورثة ورمية واحدة فعالة وتطفر أو فقدان بضع مورثات كابتة للورم.

الشكل (11:3): أنموذج متعدد الخطوات لتشكل ونماء السرطان القولوني المستقيمي.

يبدو أن الفيروسات تلعب دورا مهما في 15 %من حالات السرطان البشري حول العالم. فالفيروسات تسهم في تشكل ونماء السرطان بطرق مختلفة أهمها:

- دمج مادتها الوراثية مع DNA الخلايا المصابة. وبهذه العملية يمكن أن يمنح الفيروس القهقري مورثة ورمية للخلية.
- تعطيل مورثة كابتة للورم.
- قلب طليعة مورثية ورمية الى مورثة ورمية.
- توليد بروتينات تعطل p53 وبروتينات أخرى كابتة للورم.

ثانياً: تتاليات ال DNA غير المُرمِّزة في جينومات حقيقيات النوى:

إن كتلة معظم جينومات حقيقيات النوى تتألف من تتاليات من ال DNA غير مرمِّزة noncoding، وكثيرا ما كانت توصف باسم حثالات من ال DNA (DNA junk). ولكن يُعتَقد حالياً أن ال DNA غير المُرمِّزه تلعب دوراً مهماً في الخلية.

1- العلاقة بين التركيب الجينومي وتعقيد الكائن الحي

يمتلك البشر في جينومهم 500 إلى 1500 ضعف أزواج الأسس التي يمتلكها معظم بدائيات النوى، ولكن ما يمتلكه البشر من المورثات بالمتوسط لا يعدو (5-15) ضعف مورثات الجينوم لدى بدائيات النوى، وبذلك يمتلك البشر مورثات أقل عدداً في أي طول معين من ال DNA.

إن معظم ال DNA في جينومات بدائيات النوى ترمز بروتينات وRNA ناقل وRNA ريبوزومي، والكمية الصغيرة غير المرمِّزة لديها تتاليات تنظيمية مثل الحاثات. أما في جينومات حقيقيات النوى فإن معظم ال DNA لا ترمِّز بروتينات أو RNA، وتتضمن تتاليات تنظيمية معقدة.

يمتلك البشر 10000 ضعف من ال DNA غير المرمِّز بالقياس إلى ال DNA غير المرمِّز لدى بدائيات النوى. ويوجد بعض هذا ال DNA غير المرمِّز عند حقيقيات النوى العديدة الخلايا على شكل إنترونات داخل المورثات. وبالفعل فإن الإنترونات تعلل معظم الفرق في متوسط الطول بين المورثات البشرية (27000 زوج من الأسس) ومورثات بدائيات النوى (1000 زوج من الأسس).

يتألف معظم ال DNA الذي لا يُرمِّز بروتينات أو RNA ناقل وRNA ريبوزومي عند حقيقيات النوى (الشكل 11:4) من:

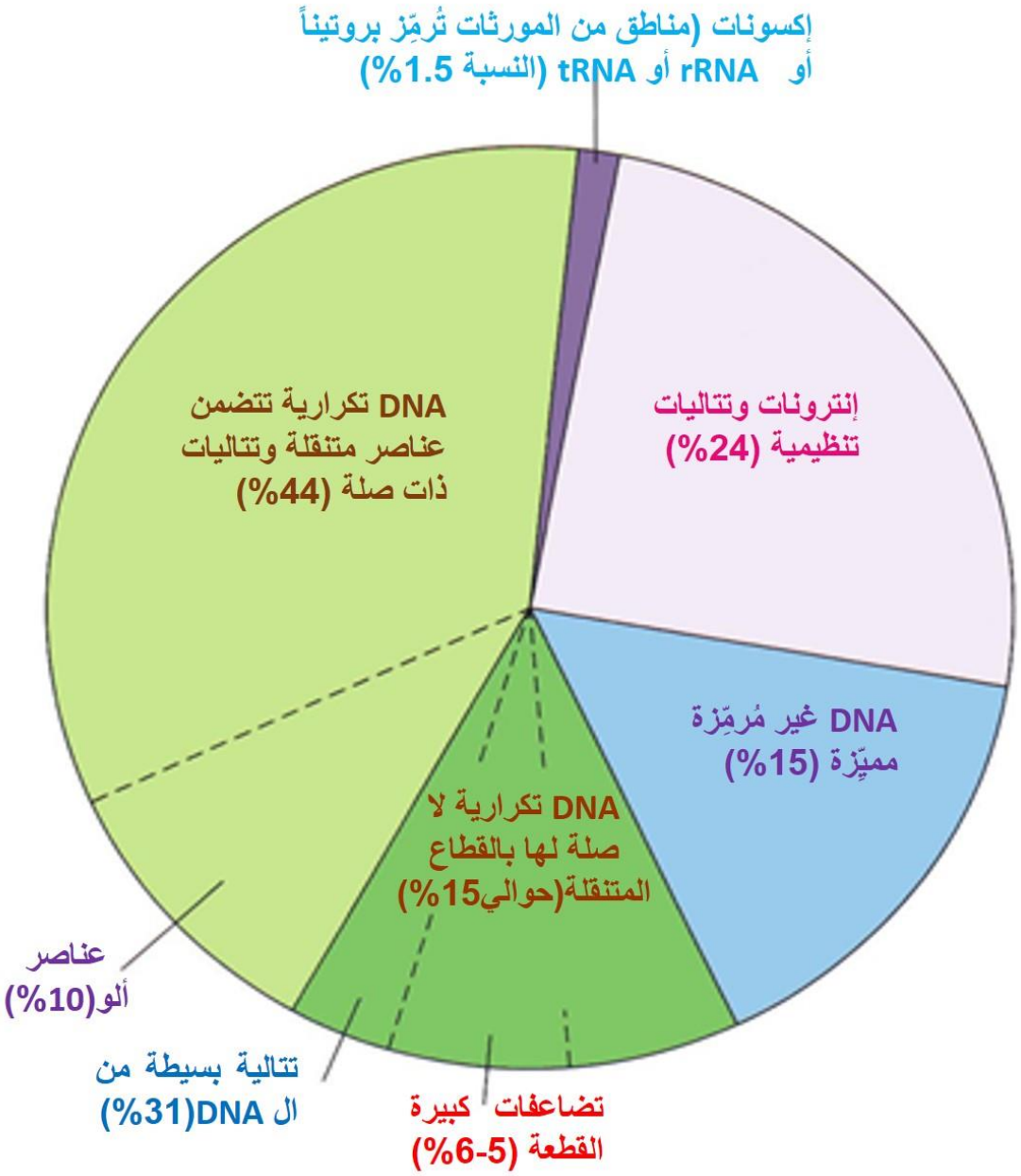
24% من التتاليات التنظيمية المتعلقة بالمورثة والأنترونات.

15% عبارة عن DNA غير مرّمِّزة مميّزة.

15% DNA تكرارية لا صلة لها بالقطع المتنقلة.

44% DNA تكرارية تتضمن عناصر متنقلة وتتاليات مرتبطة بها.

د. حسان حسن

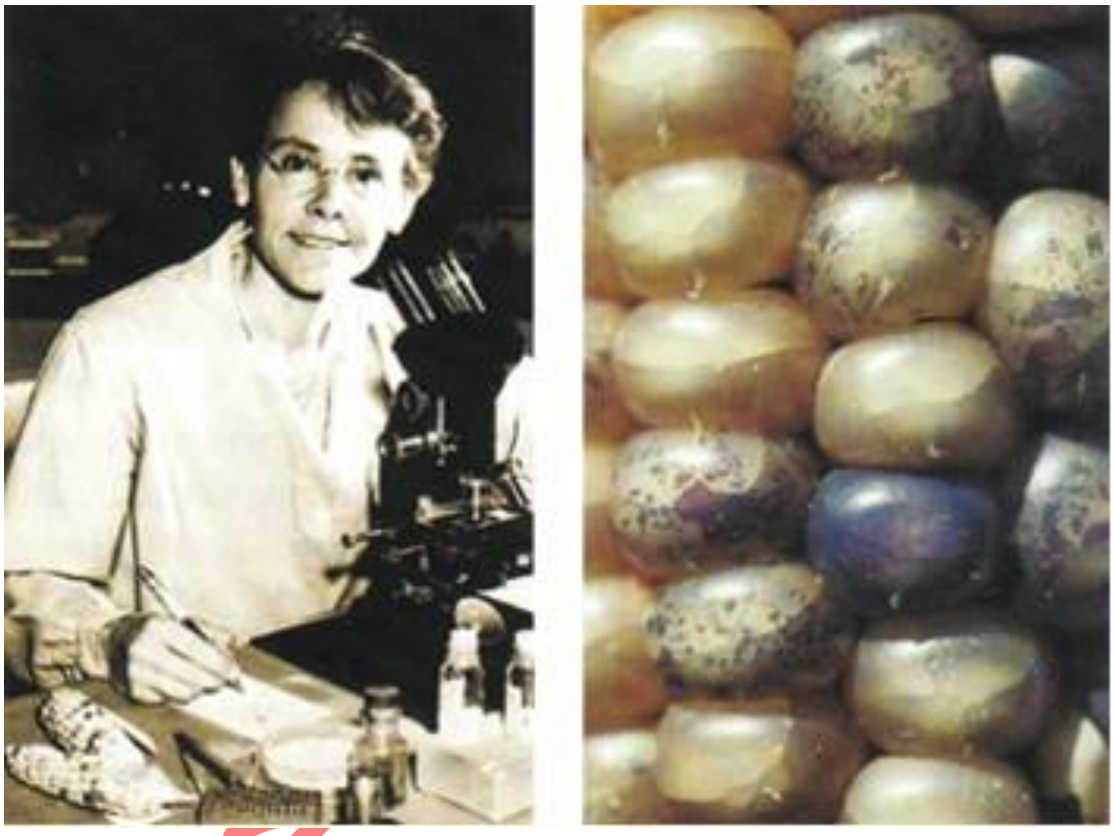


الشكل (11:4) أنماط تتاليات ال DNA في الجينوم البشري. لا تؤلف التتاليات المرمِّزة في المورثات إلا حوالي 1.5 % من الجينوم البشري في حين تؤلف الإنترونات والتتاليات التنظيمية المرافقة للمورثات حوالي ربع الجينوم البشري.

2- العناصر المتنقلة والتتاليات المرتبطة بها

يبدو أن جميع الكائنات الحية تمتلك استطالات stretches من ال DNA تستطيع أن تتحرك من موضع إلى آخر داخل الجينوم. إن أول دليل على وجود قطع DNA متجولة جاء من عالمة المورثات الامريكية باربرة ماككينتوك

التي أجرت تجارب تربية على الذرة الهندية في أربعينيات وخمسينيات القرن المنصرم (الشكل 11:5). فلقد حددت ماككينتوك تغيرات في لون حبات الذرة ناتجة عن وجود عناصر وراثية قادرة على الانتقال من مواضع أخرى في الجينوم مسؤولة عن لون حبات الذرة . ولم يحظ اكتشاف ماككينتوك هذا بالاهتمام إلا حين اكتشفت العناصر المتنقلة لدى البكتيريا بعد عدة سنوات.



الشكل (11:5): تأثير العناصر المتنقلة على لون حبات الذرة.

3- حركة الترانسبوزونات (الينقولات) والريتروترانسبوزونات (الترنسبوزونات القهقرية)

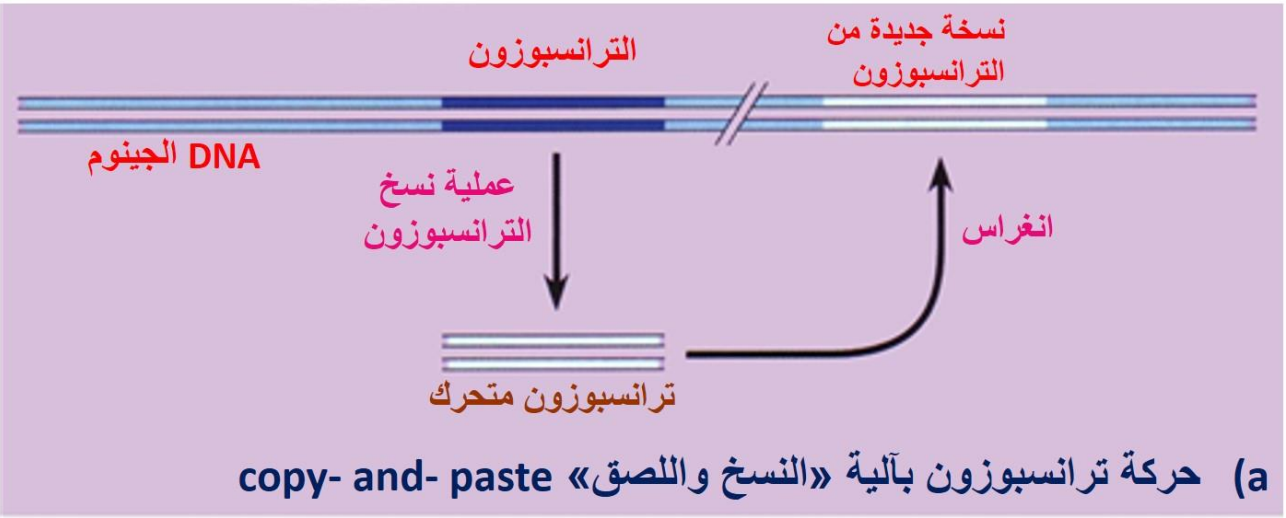
تقع العناصر المتنقلة لحقيقيات النوى في نمطين هما:

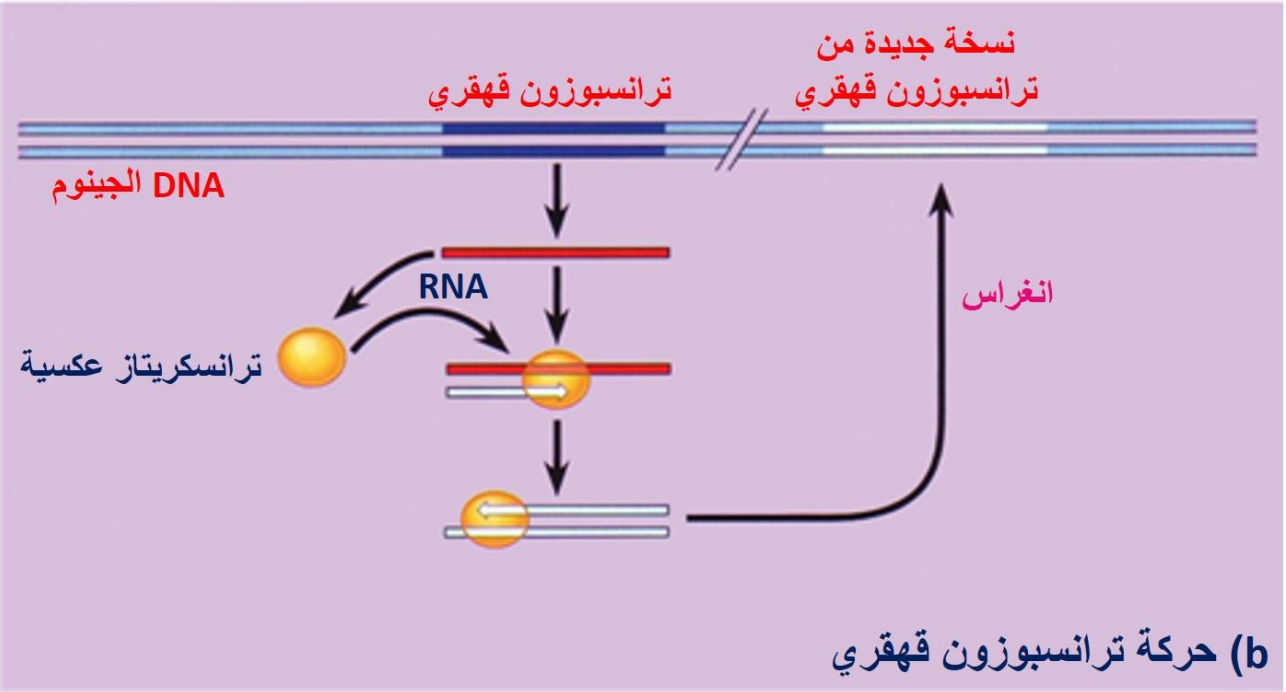
أ- الترانسبوزونات (الينقولات) transposons: التي تتحرك داخل الجينوم عن طريق وسيط من ال DNA. وتستطيع الترانسبوزونات أن تتحرك(تتنقل) بطريقة القص واللصق التي تزيل العنصر من موضعه الأصلي أو بطريقة النسخ واللصق التي تخلف وراءها نسخة (لشكل 11:6a).

ب- الريتروترنسبوزونات القهقرية retrotansposons: التي تتحرك عن طريق وسيط من ال RNA يمثل ناسوخا من DNA الترانسبوزون . تخلف الريتروترانسبوزونات على الدوام نسخة في الوضع الأصلي

أثناء المناقلة طالما انها تنتسخ مبدئيا إلى وسيط رناوي (الشكل 11:6b) وكيما ينغرز الوسيط RNAوي في موضع آخر فإنه ينقلب أولا إلى DNA مجددا بواسطة المتنسخة العكسية reverse transcriptase وهي أنزيم يرمز الأنتساخ ذاته.

ونشير إلى أن معظم العناصر المتنقلة في جينومات حقيقيات النوى هي ريتروترانسبوزونات.





الشكل (11:6): حركة العناصر المتنقلة لحقيقيات النوى. (a) تتضمن حركة الترانسبوزونات tramsposons. (b) تبدأ حركة الترانسبوزونات القهقرية بتشكيل وسيط رناوي مفرد الشريط.

4- التتاليات ذات الصلة بالعناصر المتنقلة

تتبعثر نسخ متعددة من العناصر المتنقلة والتتاليات المرتبطة بها في أرجاء جينومات حقيقيات النوى. وتضم كل واحدة في العادة ما بين المئات والآلاف من أزواج الأسس على طولها. وبعض هذه النسخ هي عناصر متنقلة تتحرك مستخدمة إنزيمات جرى ترميزها إما بنفسها أو بواسطة عناصر متنقلة أخرى. ويكون بعضها تتاليات ذات صلة كانت قد فقدت المقدرة على التنقل تماماً. وتؤلف العناصر المتنقلة والتتاليات ذات الصلة بها مابين 25-50 % من معظم جينومات الثدييات وحتى أعلى من هذه النسبة المئوية لدى البرمائيات والنباتات الراقية.

يتألف جزء من ال DNA ذي الصلة بالعنصر المتنقل من طائفة تتاليات متشابهة تدعى عناصر ألو alu elements. وتشغل هذه التتاليات لوحدها 10 % تقريبا من الجينوم البشري. وبالرغم من أن العديد من العناصر المتنقلة ترمِّز بروتينات، فإن هذه البروتينات لا تتولى وظائف خلوية عادية، وغالباً ما توصف هذه العناصر بأنها DNA غير مرمِّزة إلى جانب تتاليات تكرارية أخرى.

5- جزيئات DNA تكرارية أخرى تتضمن تتاليات DNA بسيطة

قد تنشأ جزيئات من ال DNA التكرارية التي لا ترتبط بالعناصر المتنقلة عبر أخطاء حدثت في أثناء تنسخ ال DNA أو تآشبه. تشغل هذه الجزيئات حوالي 15 % من الجينوم البشري (انظر الشكل 11:4) ويتألف حوالي ثلث هذه النسبة أي (5 % من الجينوم البشري) من تضاعفات قطع كبيرة جرى نسخها من موقع صبغي إلى آخر على الصبغي نفسه أو صبغي آخر. في حين أن ال DNA ذات التتالية البسيطة يحتوي على عدة نسخ متكررة بشكل مترادف كما في المثال التالي ويشكل 3% من الجينوم البشري.

.....GTTACGTTACGTTACGTTACGTTACGTTAC

ففي هذا المثال تتألف هذه الوحدة المتكررة من خمسة نكليوتيدات (GTTAC). يتوضع الكثير من DNA التتالية البسيطة للجينوم في القسيمات الطرفية والقسيمات المركزية للصبغيات، مما يوحي بأن هذا ال DNA:

- يلعب دورا بنيويا للصبغيات.
- يفيد DNA القسيمات المركزية ومعها DNA التتالية البسيطة المتوضعة في أمكنة أخرى، في أنتظام الكروماتين داخل نواة الطور البيني.
- يمنع DNA التتالية البسيطة الموجودة في القسيمات الطرفية عند ذرى tips الصبغيات ضياع المورثات ما دام ال DNA يقصر من كل جولة انتساخ.
- يرتبط DNA القسيمات الطرفية الحاوي على التتاليات البسيطة بالبروتينات التي تقي نهايتي الصبغي من التدرك ومن الالتحام بصبغيات أخرى.

6- المورثات والطوائف المتعددة المورثات

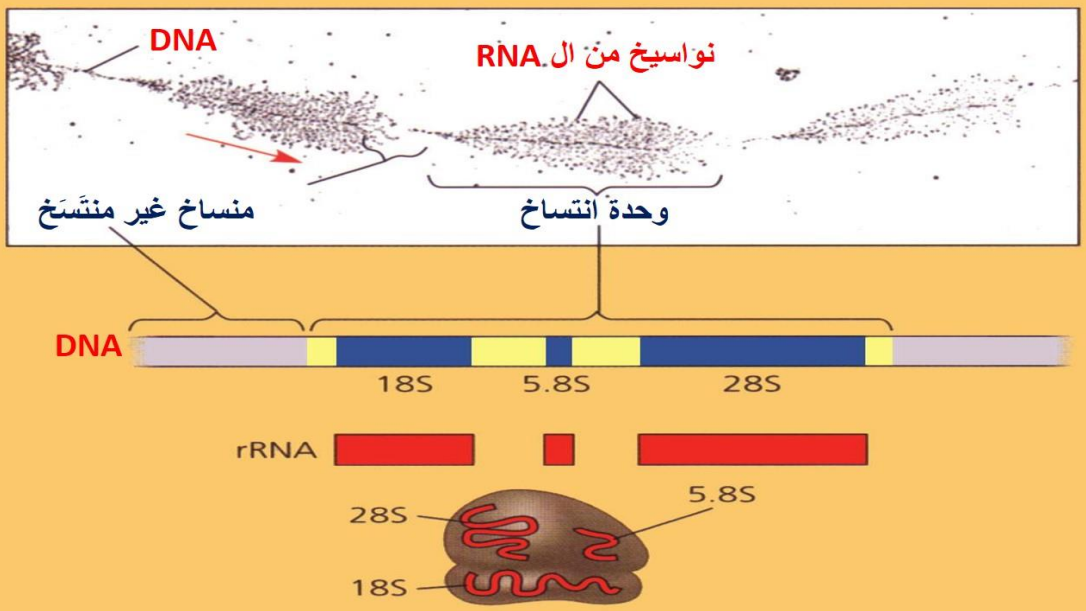
إن التتاليات التي ترمّز البروتينات وال RNA البنيوي تؤلف مجرد 1.5 % من الجينوم البشري. وإذا أخذنا بالاعتبار الإنترونات والتتاليات التنظيمية المرافقة للمورثات، فإن الكم الاجمالي لل DNA ذي الصلة بالمورثات (المرمِّزة منها وغير المرمِّزة) يؤلف حوالي 25 % من الجينوم البشري.

يمكن تمييز مجموعتين من الطوائف المتعددة المورثات:

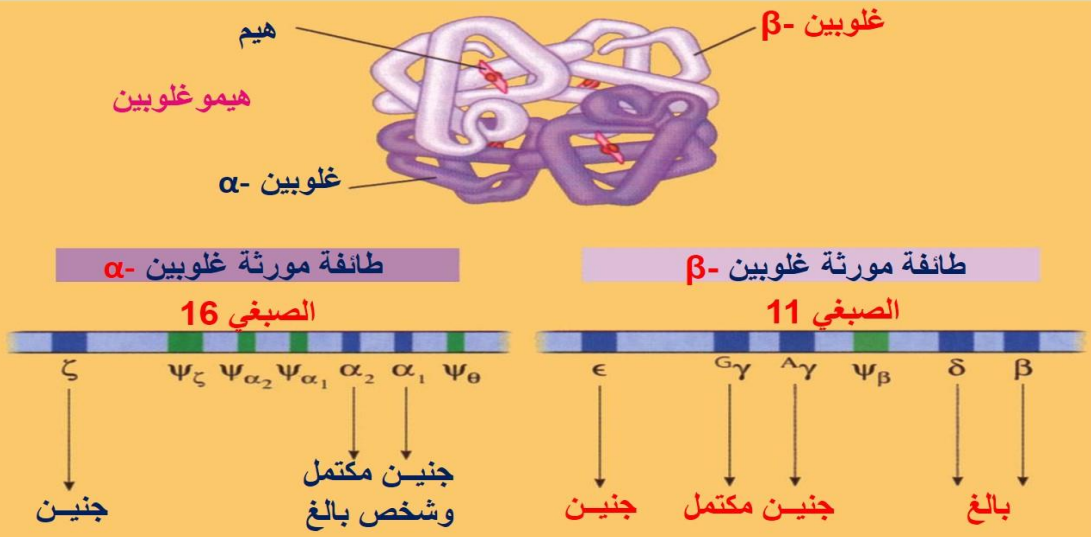
- طوائف المورثات المتعددة المتطابقة: تتألف من تتاليات متطابقة من ال DNA تتجمع في العادة بشكل مترادف. وباستثناء خاص للمورثات المسؤولة عن البروتينات الهيستونية، فإن هذه الطوائف ذات المورثات المتعددة المتطابقة ترمِّز أكبر جزيئات ال RNA الريبوزومي الثلاث (الشكل 11:7 a).

يتم ترميز هذه الجزيئات من ال RNA الريبوزومي (rRNA) في وحدة انتساخ وحيدة تتكرر بشكل مترادف من مئات إلى آلاف المرات في عنقود واحد أو بضعة عناقيد في جينومات حقيقيات النوى كثيرة الخلايا. وتفيد النسخ المتعددة لوحدة الانتساخ في قيام الخلايا بصنع سريع لملايين الريبوزومات المطلوبة لاصطناع بروتين فعال. ويجري شطر النسخة الأولية لإعطاء جزيئات ال RNA الريبوزومي الثلاث. ومن ثم يجري ربط هذه الاخيرة ببروتينات وبصنف واحد آخر من ال RNA الريبوزومي هو(srRNA5) لتشكيل تحت وحدات subunits ريبوزومية.

- طوائف المورثات المتعددة غير المتطابقة: تتمثل في طائفتين من المورثات ترمز الغلوبينات globins. وهذه الاخيرة هي مجموعة بروتينات تتضمن تحت وحدات عديدة الببتيدات (α) و(β) في الغلوبينات. أما الطائفة الاولى التي تتوضع على الصبغي 16 في البشر فإنها ترمز أشكالاً مختلفة من غلوبين α-، في حين أن الطائفة الثانية التي تتوضع على الصبغي 11 فإنها تُرمِّز غلوبين β- (الشكل 11:7 b). ويتم تعبير الأشكال المختلفة لكل تحت وحدة غلوبينية في أوقات مختلفة من التشكل والنماء بحيث يسمح للهيموغلوبين بأن يعمل بشكل فعال في البيئة المتغيرة للحيوان.



(a) جزء من طائفة ال RNA الريبوزومية. تظهر في أعلى الشكل ثلاث من أصل مئة نسخة لوحدات انتساخ ال RNAالريبوزومية في جينوم سمندل. وكل ريشة فية تقابل وحدة انتساخ واحدة يتم انتساخها من قبل حوالي مئة جزيئة من ال RNA بوليميراز (النقط الداكنة على طول ال DNA). يتحرك من اليسار إلى اليمين هذا وتمتد نواسيخ الرنا المتتالية خارجة من ال DNA. وفي الرسم التوضيحي أدناه تظهر ال TEM التي هي وحدة انتساخ واحدة. وهي تتضمن الجينات المسؤولة عن ثلاث أنماط من ال RNA الريبوزومية (باللون الأزرق) في جوار المناطق التي تم انتساخها ولكن أزيلت لاحقا(باللون الاصفر) تتم صناعة ناسوخ واحد ثم تجري معالجتة ليعطي جزيئة واحدة من كل من ال RNA الريبوزومية الثلاث التي تؤلف جزءاً من الريبوزوم. وتوجد كذلك RNA ريبوزومية رابعة (5S rRNA) في الريبوزوم ولكن الجينة التي ترمزها ليست جزءا من وحدة الانتساخ هذه.



(b)طائفتا غلوبين α- و غلوبين β- البشريان . يتألف الهيموغلوبين من تحت وحدتي الببتيد المتعدد غلوبين α- ومن تحت وحدتي الببتيد المتعد β- وتوجد الجينات(باللون الداكن) التي ترمز الغلوبين α و β في طائفتين تترتبان حسبما يظهر هنا . وتتضمن الدنا غير المرمزة التي تفصل بين الجينات الوظيفية (داخل كل عنقود طائفة) جينات زائفة pseudogenes (باللون الاخضر) وهي نسخ versions غير وظيفية لجينات وظيفية ويرمز للجينات والجينات الزائفة بأحرف إغريقية.

الشكل (11:7): طوائف المورثات Gene Families

ملخص

ينجم السرطان من تغييرات جينية تصيب دورة الخلية:

أنماط المورثات التي ترتبط بالسرطان: تتحكم منتجات طلائع المورثات الورمية والمورثات الكابتة للورم في الانقسام الخلوي. فالتغير في ال DNA الذي يجعل طليعة مورثية ورمية ما فعالة يقلبها الى مورثة ورمية الأمر الذي يمكن أن يعزز الانقسام الخلوي المفرط والسرطان. أما المورثة الكابتة للورم فإنها ترمِّز بروتيناً يثبط الانقسام الخلوي الاعتيادي، وكذلك يمكن أن يسبب التطفر في مثل هذه المورثة زيادة مفرطة في الانقسام الخلوي و ربما سرطاناً.

التدخل في مسارات التأثير الخلوي الاعتيادية: إن العديد من طلائع المورثات الورمية و المورثات الكابتة للورم ترمِّز مكونات مسارات التأثير المنشطة والمثبطة للنمو على التوالي. فالنسخة المفرطة الفعالية لبروتين ما في مسار تنشيطي مثل (Ras الذي هو بروتين G) تعمل كبروتين مورثة ورمية. أما النسخة المعيبة defective البروتين في مسار تثبيطي ما (مثل P53 الذي هو مفعل الانتساخ) فإنها تخفق في أن تعمل ككابت للورم.

الأنموذج المتعدد الخطوات لنماء السرطان: تنقلب الخلايا الاعتيادية إلى سرطانية بسبب تراكم طفرات متعددة تصيب طلائع الخلايا الورمية والمورثات الكابتة للورم. وتعزز بعض الفيروسات السرطان عن طريق دمج ال DNA الفيروسي في جينوم الخلية.

يمكن ان تحتوي جينومات حقيقيات النوى على عدة تتاليات DNA غير مرمِّزة بالإضافة إلى المورثات.

العلاقة بين التركيب الجينومي وتعقيد الكائن الحي بالمقارنة مع جينومات بدائيات النوى: تكون جينومات حقيقيات النوى على العموم أكبر قداً وتمتلك مورثات أكثر طولاً، كما تحتوي على كمية اوفر مقداراً من DNA غير مرمِّزة تصاحب المورثات (هي الانترونات والتتاليات التنظيمية) وبين المورثات (هي جزء كبير من التتاليات التكرارية).

العناصر المتنقلة و التتاليات المرتبطة فيها:

تتألف أكثر انماط ال DNA التكرارية (في حقيقيات النوى العليا) غزارة من عناصر متنقلة وتتاليات مرتبطة بها ويوجد نمطان من العناصر المتنقلة في حقيقيات النوى هي الترانسبوزونات التي تنتقل عن طريق وسيط DNAوي والريتروترانسبوزونات الاكثر شيوعاً و تنتقل عن طريق وسيط من ال RNA و يمكن ان يصل طول كل عنصر مئات أو آلاف من أزواج الأسس bace pairs المتشابهة و لكن تتبعثر في العادة نسخ غير متطابقة في أرجاء الجينوم.

جزيئاتDNA تكرارية أخرى تتضمن تتاليات DNA بسيطة: هناك تتاليات قصيرة غير مرمِّزة تتكرر آلاف المرات بشكل مرادف هي تتاليات ال DNA البسيطة وتبرز بشكل خاص في القسيمات المركزية والقسيمات الطرفية حيث يحتمل ان تلعب ادواراً بنيوية في الصبغي.

المورثات والطوائف المتعددة المورثات: توجد معظم مورثات حقيقيات النوى في نسخة واحدة لكل طقم فرداني من الصبغيات. ولكن وحدة الانتساخ التي ترمز أكبر جزيئات ال RNA الريبوزومي، تتكرر بشكل مرادف مئات إلى آلاف من المرات في موضع صبغي واحد أو بضعة مواضع صبغية بحيث تمكن الخلية من صنع RNA ريبوزيمي لملايين الريبزومات بسرعة. وترمِّز المورثات المتعددة الزهيدة الاختلاف في طائفتي جينيات الغلوبين البيتيدات المتعددة المستخدمة في مراحل التشكل والنماء المختلفة للحيوان.

د. حسان حسن