

المورثات السرطانية

د. عباس حسين مغير الربيعي

استاذ مساعد

جامعة بابل - كلية التربية الأساسية - قسم العلوم العامة

الخلاصة

تحتوي انوية جميع الخلايا على المادة الوراثية DNA والذي يحمل اذا تشفر جميع المعلومات المختلفة بتركيب الكائن وسلوكه في هذه الجينات اذا تم استنساخها وترجمتها فضلاً عن انها تنتقل من خلال انقسام الخلية وبشكل امين اذ تكون الاشرطة القديمة قوالب لبناء اشرطة جديدة وتكون الجينات على ثلاثة انواع هي الجينات البنائية والفعالة والمنظمة وان اي اضطراب او ارباك في عمل هذه الجينات او تركيبها يؤدي الى احداث اضرار يظهر في الكائن الحي وتحتوي الخلايا في مادتها الوراثية جينات وان تغييرها يؤدي الى تحويل الخلايا العادية الى خلايا سرطانية اذ تعرف هذه الجينات بالجينات السرطانية الابتدائية .

حيث تحول هذه الجينات الى جينات سرطانية هذا من جهة ومن جهة اخرى فان وجود الجينات السرطانية الابتدائية ضرورية لنمو الخلية والكائن واستمراره فهي تعدل بالطاقة التالية ...

- ١- المورثات المشفرة لبروتينات
 - ٢- المورثات المشفرة لعوامل النمو.
 - ٣- المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو .
 - ٤- المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزئيات الـ GTP.
 - ٥- المورثات المشفرة للبروتينات النووية
- أما الاسباب التي تؤدي الى الاضرار بهذه الجينات وبالتالي تحويلها الى جينات سرطانية فقد قسمت اليات التنشيط وتحويلها الى ستة اليات وهي..
- ١ . التنشيط بالفايروسات .
 - ٢ . التنشيط بالطفرات الوراثية .
 - ٣ . التنشيط بالانتقال الكروموسومي .
 - ٤ . التنشيط بالتضخيم الجيني وزيادة قوة التعبير .
 - ٥ . التنشيط بالتآزر الوراثي لمورثين او اكثر .
 - ٦ . التنشيط بفقدان او عطب الموروثات الكابتة .

الفهرست

- الخلاصة
- الفهرست
- المقدمة
- الفصل الاول (بناء المادة الوراثية)
- تكرار الـ DNA Replication-DNA
- الفصل الثاني تعريف المورثات (الجينات)
- توزيع الجينات في الكروموسومات
- انواع الجينات ووظائفها
- اضطرابات الجينات وتأثيراتها في التشوهات والامراض
- دراسة الجينات ومعالجة اضطراباتها
- استعمالات الجينات

- الفصل الثالث (الجينات السرطانية) Oncogenes
- وظائف المورثات السرطانية الابتدائية والفيروسية
- الفصل الرابع (آليات تنشيط المورثات السرطانية الخلوية)

المقدمة

نظراً لأهمية المادة الوراثية باعتبارها الجزء الذي صور فيه الله سبحانه وتعالى كل ما يتعلق بالكائن الحي من الصفات الكلية والعوامل المنظمة لفعاليات الخلية والكائن حيث ان بناء المادة الوراثية تمثل الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين يعرف بانه عبارة عن سلسله طويلة من الوحدات البنائية التي تسمى بالنيوكليوتيدات (nucleotides) يتكون كل بالنيوكليوتيدات من سكر خماسي رايبوزي منقوص الاوكسجين (deoxyribose) ومجموعة فوسفات وقاعدة نتروجينية علما بأن تسلسل القواعد النتروجينية في شريط ال DNA هو الذي يحدد الطبيعة الوراثية المميزة لهذه الجزئية والعوامل المنظمة لفعاليات الخلية والكائن. كما ان تكرار ال DNA-DNA Replication لغرض قيام جزيئات ال DNA بخزن ونقل المعلومات الوراثية يصوره امنيته لا بد ان تتوفر لها القدرة على التكرار بصورة دقيقة غير قابله للخطأ وبشكل يضمن توزيعها على الاجيال الناتجة وبنفس الكمية والنوعية من المعلومات الوراثية الموجودة في الالباء. (د.عدنان، ٢٠٠٠) اما الجينات الوراثية فقد استطاع موركان Morgan عام ١٩١٠ أن يعرف المورثة بانها الوحدة المسؤولة عن تحقيق او انتقال صفة او مميزة وراثية معينه وانها موجودة على الكروموسوم تشغل مكان خاص ثابتا عليه لا يتغير كما تعرف الجينات بانها عبارة عن تتابعات معينة من النيوكليوتيدات الموجودة في جزئية DNA وهي تمثل الوحدات الوراثية في الكائنات الحية. الجين التركيبي فهو يعرف على انه توال من النيوكليوتيدات يعين توالي الاحماض الامنية في سلسله بروتينية ويرافق بداية ونهاية كل جين تركيب توال من النيوكليوتيدات وتعرف (بعناصر السيطرة) والتي تشارك في عملية الاستنساخ. (الربيعي، الجنابي، ٢٠٠٨) وكذلك تم استعمال الجينات حيث انطلق مشروع دراسة الخارطة الجينية للإنسان ولبعض الاحياء الاخرى للمقارنة، مثل الفئران والدروسوفيليا وبكتريا القالون وكان من اهدافه تحديد موضع كل جين على الكروموسومات وتحليل البناء الكيميائي لها وبيان وظائفها في حالتها الصحية والمرض وقد ظهرت من المقارنة نسبة الجينات فيها بين الانسان وغير الانسان ان هناك تشابهاً كبيراً فيما بينهما مما يشير الى وحدانية منشأ الحياة على الارض. (شكاره، ١٩٩٩) كما تناول البحث المورثات السرطانية ووظائف المورثات السرطانية حيث ان الجينات السرطانية هي جينات التي تؤدي تغييرها الوراثي الى تحويل الخلايا العادية الى خلايا سرطانية والصورة الطبيعية لهذه الجينات تعرف بالمورثات السرطانية الابتدائية (proto oncogenes) بحيث يزداد نشاطها او ينعدم ويتم التغيير الوراثي لها. المورثات السرطانية الابتدائية - بتغيير قاعدة واحدة في جين ومع تراكم التغييرات. قد يؤدي الى تحويل المورثات السرطانية الابتدائية الى مورثات سرطانية. ان عملية تحويل من جين سرطاني ابتدائي (طبيعي) الى جين مسرطن عملية متعددة الخطوات، فليس القاعدة وحدها ينتج جين سرطاني، اذ ان وجود الجين ذاته بعد نسخ بدلا من نسختين يجعل الخلية تنقسم بصورة غير طبيعية فتولد الورم ويسبب نشاطها الزائد، تسيطر المورثات السرطانية على المورثات السرطانية الابتدائية المتبقية وان المورثات السرطانية كافية لتغيير سلوك الخلية العادية الى خلية سرطانية. (الاعرجي، ٢٠١٠).

وكذلك الاهمية البحث باعتبارها يلقي الضوء على موضوع مهم اذا اشاعت تأثيرات السرطان على شرائح مختلفة من المجتمع جاءت هذه الدراسة لتحقيق الاهداف التالية: .

- ١- التعرف على المادة الوراثية بأنواعها وتضاعفها .
- ٢- التعرف على المورثات الجينات .
- ٣- التعرف على الجينات السرطانية الابتدائية ووظائفها
- ٤- التعرف على اليات تنشيط الجينات السرطانية الابتدائية .

الفصل الاول

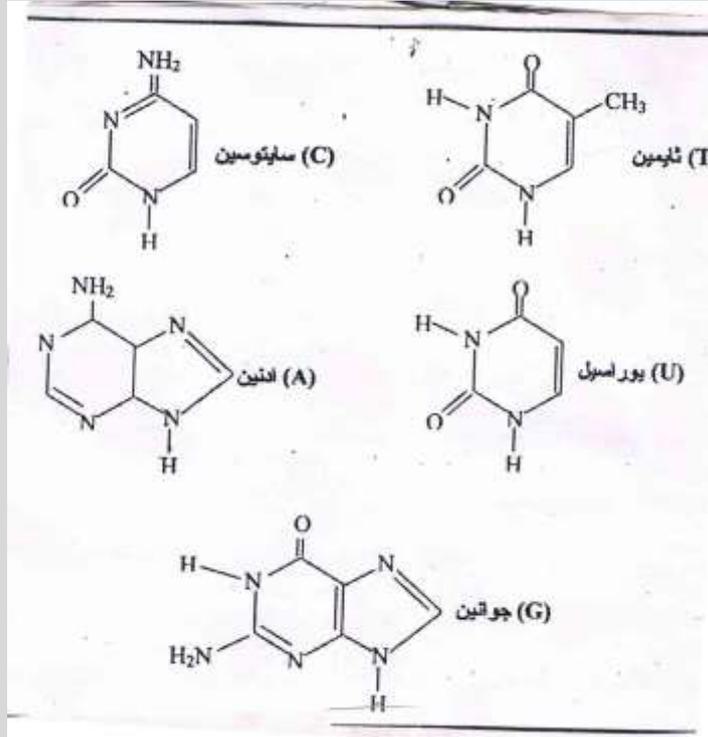
بناء المادة الوراثية

الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين يعرف بانه عبارة عن سلسلة طويلة من الوحدات البنائية التي تسمى بالنيوكليوتيدات (nucleotides) يتكون كل بالنيوكليوتيدات من سكر خماسي رايبوزي منقوص الاوكسجين (deoxyribose) ومجموعه فوسفات وقاعدة نتروجينية علما بأن تسلسل القواعد النتروجينية في شريط ال DNA هو الذي يحدد الطبيعة الوراثية المميزة لهذه الجزيئة تعود القواعد النتروجينية التي تدخل في تركيب الاحماض النووية الى مجموعتين رئيسيتين هي :-

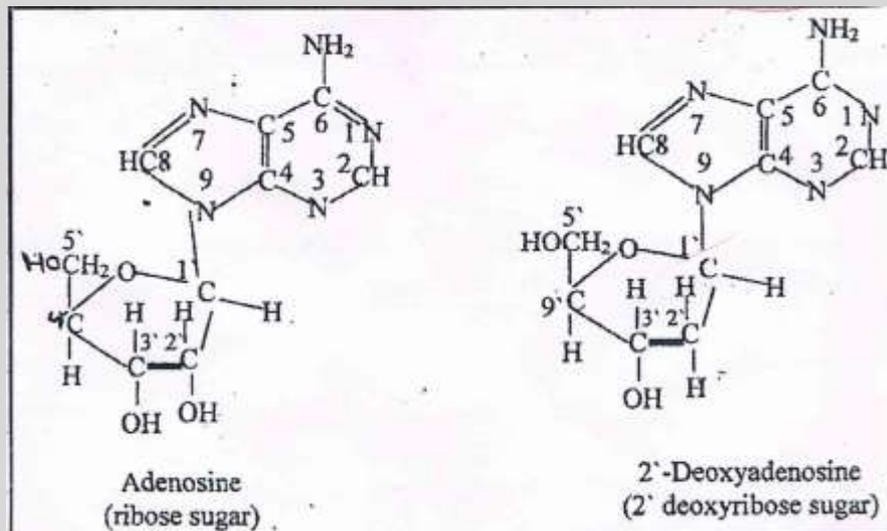
١- البيورينات (Purines): وتشمل الاذنين (A) Adenine والجوانين (G) Guanine .

٢- البيريميدينات pyrimidines: وتشمل السايثوسين (C) Cytosine والثايمين (T) Thymine وكذلك اليوراسيل (U) Uracil الذي يدخل في تركيب الحامض النووي الرايبوزي RNA بدلاً من الثايمين. ترتبط البيورينات والبيريميدينات مع السكر الخماسي عن طريق اواصر جلايكوسيدية تتكون بين ذرة الكربون رقم (١) وتدعى الجزيئة الناتجة عن هذا الارتباط لذرة الكربون رقم (١) مع ذرة النتروجين رقم (١) للبايريميدينات او ذرة رقم (٩) للبيورينات لجزيئة الارتباط النيوكليوسايد ((nucleosides)) ولكي يمكن للنيوكليوسايد ان يكون جزءاً من DNA أو RNA فعليه ان يرتبط اولاً مع مجموعته الفوسفات ليكون الوحدات البنائية للأحماض النووية وهي النيوكليوتيد وتعتمد تسميته النيوكليوتيدات على انواع السكر الخماسي الموجود في القاعدة النتروجينية وترتبط النيوكليوتيدات المكونة للحامض النووي عن طريق اواصر كيميائية تتكون بين مجموعة الفوسفات المرتبطة مع ذرة الكربون للسكر الخماسي لاحد النيوكليوتيدات وبين ذرة الكربون للسكر الخماسي للنيوكليوتيدات التالي وبهذا تتكون سلسلة من الاواصر القوية التي تدعى بأواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر "Phosphodiester" تمثل النيوكليوتيدات مع بعضها على طول شريط ال DNA في حين تبرز القواعد النايتروجينية من هذا العمود الفقري ونظراً لكون جزيئاتها مسطحة فأنها تظهر مرتبة واحده فوق الاخرى مثل مجموعته القطع النقدية المرتبة فوق بعضها. أن طريقة ارتباط النيوكليوتيدات بواسطة الاواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر تعطي سلسلة ال DNA صيغه القطبية حين يعمل احد طرفي السلسلة مجموعته الفوسفات مرتبطة بذرة الكربون (5) (P-5) للسكر الخماسي في حين يعمل الطرف الاخر مجموعة هيدروكسيل مرتبطة مع ذرة الكربون (3) (3-OH) للسكر الخماسي وقد اوضح العالم واطين Watson والعالم كريك crick لأول مرة خلال العام 1953 البنية الحلزونية المزدوجة للـ DNA ويعد هذا الانجاز الرائع من العالمان من خلال دراستها ان ال DNA يتكون من سلسلتين متكاملتين تلتقان حول بعضها ليكونا حلزوناً مزدوجاً منتظماً يبلغ قطره (20) انكستروم وتشكل فيه وحدات السكر لخماسي او مجموعة الفوسفات الجزء الخارجي للحلزون في حين تبرز القواعد النتروجينية من العمود الفقري الى الداخل بمستوى عمودي على محور الحلزون وتكون سلسلة تضوي على

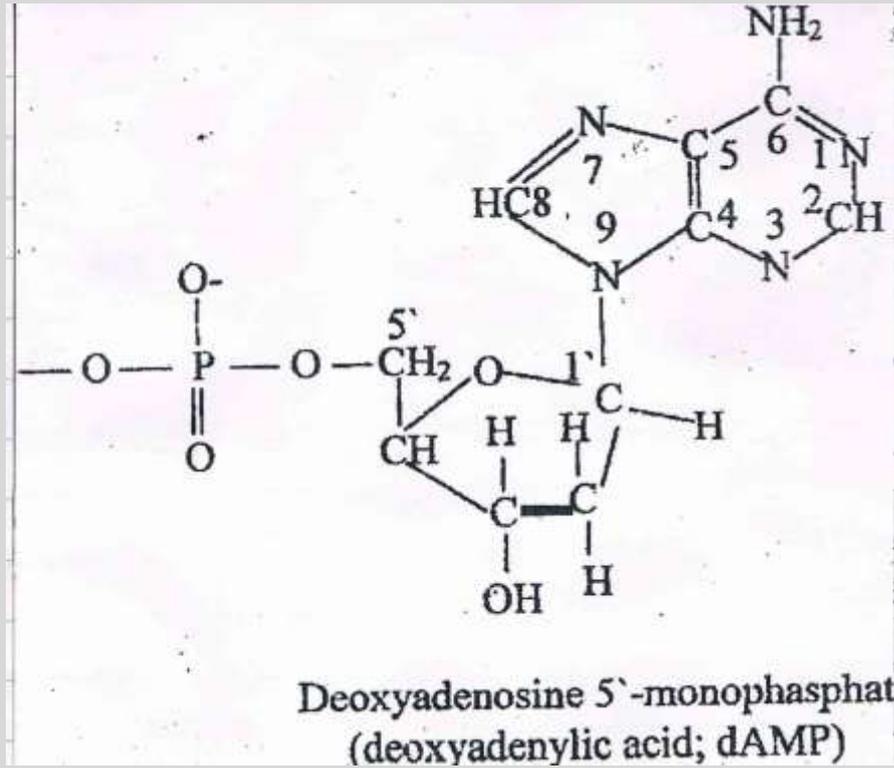
عشرة نيوكليوتيدات في كل لفه كامله حين تكون المسافة الفاصلة بين قاعده واخرى 3.4 انكستروم وترتبط سلسلتا الحلزون مع بعضها بواسطة الاواصر الهيدروجينية المتكونة بين ازواج القواعد النتروجينية حيث يزدوج الادينين دائماً مع الثايمين بواسطة اصرتين هيدروجينيتين والجوانين دائماً مع السايٲوسين بواسطة ثلاثة اواصر هايدروجينية حيث ان هذا الارتباط هو نوع من الازدواج القاعدي وهو الترتيب الممكن الوحيد. (د. عدنان ٢٠٠٠٠)



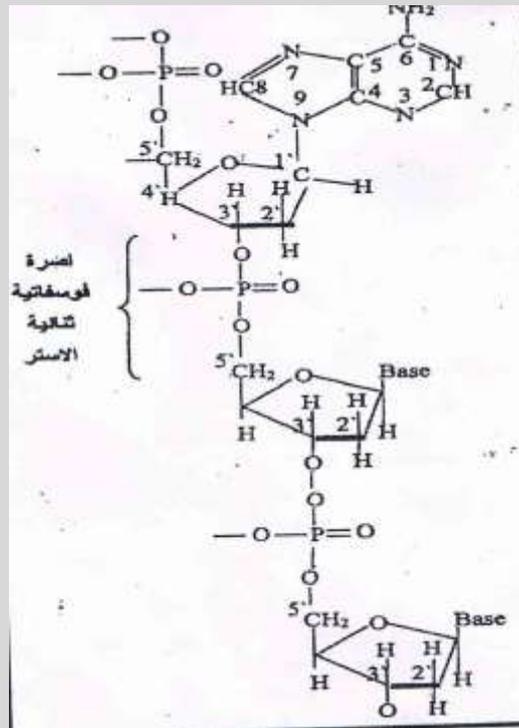
نوعين من جزئيات النيوكليوسايد تحتوي احدهما على سكر الرايبوز والاخرى على سكر الرايبوز منقوص الاوكسجين



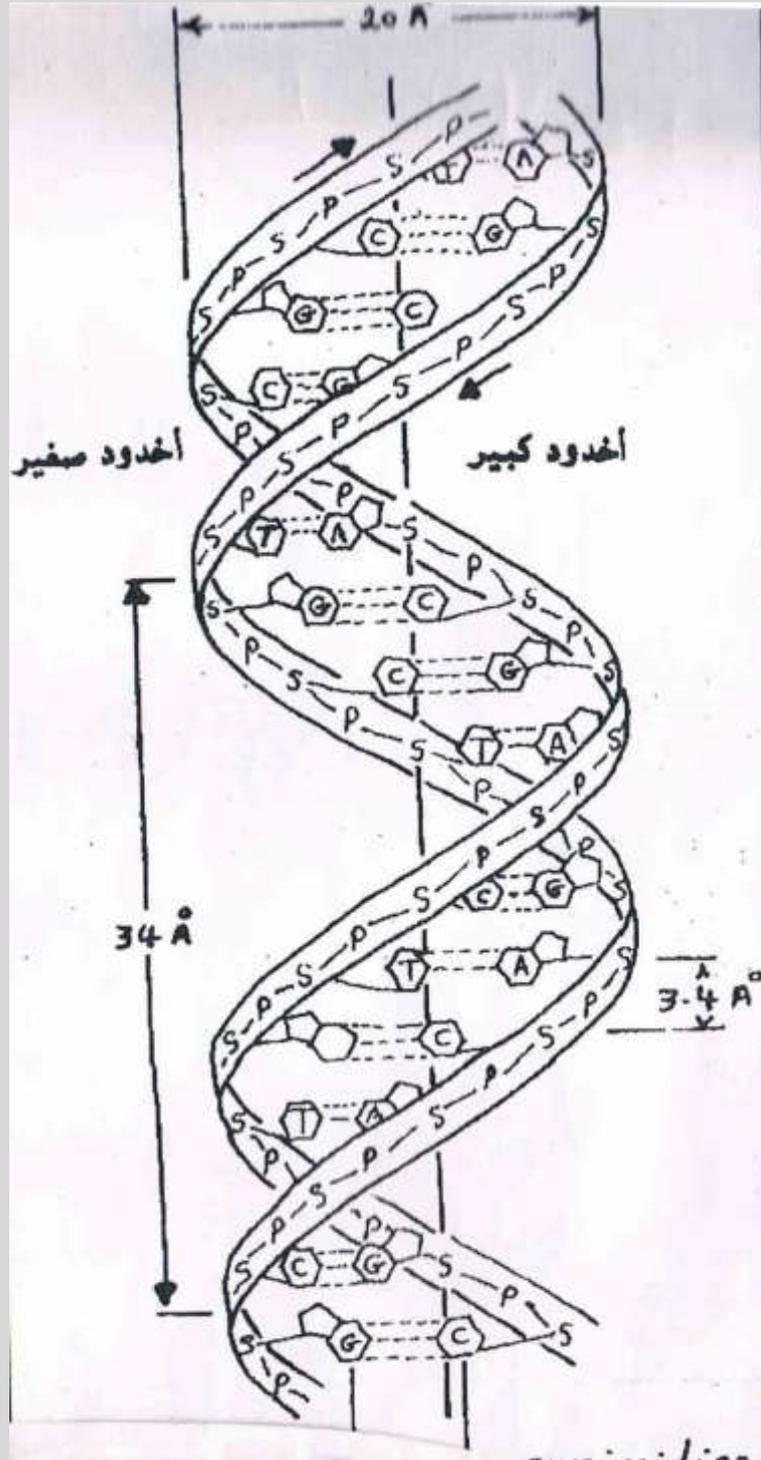
التركيب الكيميائي لجزئية النيوكليوتايد



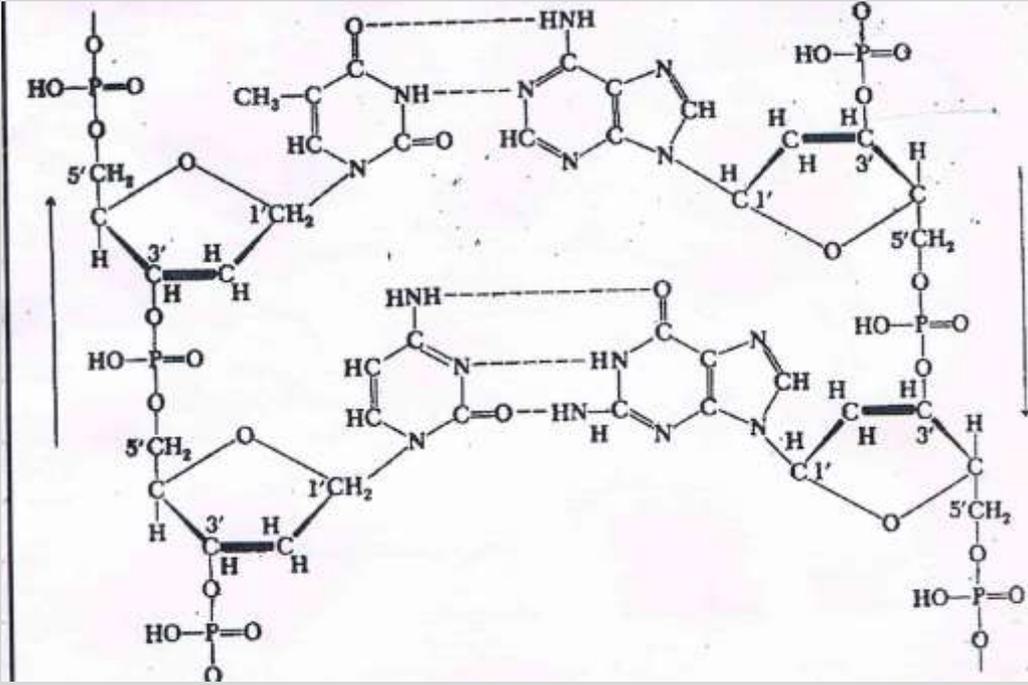
الأواصر الفوسفاتية ثنائية الأستر التي تربط النيوكليوتيدات في شريط الـ DNA



شكلاً تخطيطياً للحلزون المزدوج لواطسن وكريك



بين الاواصر الهيدروجينية المتكونة بين القواعد المتقابلة في الحلزون المزدوج



تكرار الـ DNA -DNA Replication

لغرض قيام جزيئات الـ DNA بخزن ونقل المعلومات الوراثية بصورة امنية لاد ان تتوفر لها القدرة على التكرار بصورة دقيقة غير قابلة للخطأ وبشكل يضمن توزيعها على الاجيال الناتجة وبنفس الكمية والنوعية من المعلومات الوراثية الموجودة في الالباء وقد قدمت مقترحات عدة حول طبيعة عملية تكرار الـ DNA الان أي منهما لم يكن مقنعا بالدرجة الكافية الى ان جاء العالم واطسون Watson والعالم كريك Crick بطراز جديد مقنع بعد شهر واحد من اكتشافها لطبيعة الـ DNA الحلزونية. وتعتمد طريقة التكرار التي اقترحها واطسون وكريك مع Watson والتي سميت بطريقة التكرار شبه المحافظ Semi .replication Conservative على حقيقة تكامل خيطي حلزون حسب قاعدة الازدواج القاعدي (Base pairing) وحسب هذه الطريقة يفصل خيطا الحلزون المزدوج (Double helix) عن بعضهما في بداية عملية التكرار ونرمز للخيط (الثاني) حيث يستخدم كل خيط باعتباره قالباً (Template) يخلق اساسه خيط جديد مكمل له حسب قاعدة الازدواج القاعدي وبهذا فإن الخيط سيكون w خيطاً المكمل في حين c خيطة المكمل شكل A لينتج عن ذلك حلزونان متماثلان ويشابهان الحلزون الاصلي تماماً حيث يتكون كل منها من خيط قديم وخيط جديد وعند تكرار هذين الحلزونين بنفس الطريقة ينتج اربعة حلزونات يتكون اثنان منها من الـ DNA الجديد تماماً في كلا الخيطي في حيث يحتوي الحلزونان الباقيان على خيط جديد واخر مصدره الحلزون الاصلي وهكذا تستمر عملية التكرار بحيث يتضاعف عدد الحلزونان المزدوجة (الكروموسومات) في كل مرة من دورة الخلية (cell cycle). (د.عدنان، ٢٠٠٠)

الفصل الثاني

تعريف المورثات (الجينات)

استطاع موركان Morgan عام ١٩١٠ أن يعرف المورثة بانها الوحدة المسؤولة عن تحقيق او انتقال صفة او مميزة وراثية معينه وانها موجودة على الكروموسوم تشغل مكان خاص ثابتا عالية لا يتغير كما تعرف الجينات بانها عبارة عن تتابعات معينة من النيوكليوتيدات الموجودة في جزئية DNA وهي تمثل الوحدات الوراثة في الكائنات الحية . الجين التركيبي فهو يعرف على انه توال من النيوكليوتيدات يعين توالي الاحماض الامنية في سلسلة بروتينية ويرافق بداية ونهاية كل جين تركي توال من النيوكليوتيدات وتعرف (بعناصر السيطرة) والتي تشارك في عملية الاستنساخ.

وهناك نوعين من عناصر السيطرة هما:-

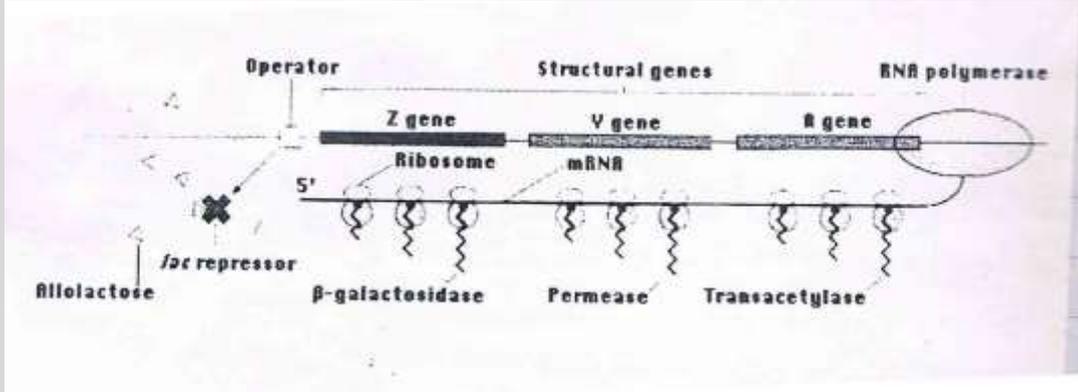
١- تواليات الحفاز promoter :-

يعمل على تشغيل الجين ويعمل شفره خاصة تسهل تعريف انزيمات استنساخ ال-mRNA والاستقرار علسه لبدء بناء ال-mRNA حيث يتألف الحافز من مناطق الحافز من الشفرة الخاصة بانزيم بلمرة وبناء ال-mRNA من ترددات V نيوكليوتيدات يتوالى فيها الثايمين مع الادنين وتدعى هذه الترددات بترددات TATA او صندوق هوجنكتر كما يحتوي الحافز على ترددات قصيرة تلعب دوراً في تنظيم عملية الاستنساخ .

٢- تواليات المنهي Terminator:-

يقع في النهاية الثالثة للجين والتي تعطي الاشارة لوجود انحلال انزيم بلمرة ال-DNA القالب لغرض إيقاف عملية الجين والاستنساخ حصراً . وهذه المنطقة تعمل بعدة اليات وفيها وجود شفرات الانتهاء وهي

VAA او VAG او VGA او ان هذه المنطقة تتألف من ترددات هي مؤلفة من الكوانين والسايتوسين متبوعة بالثايمين والادنين GCTA اما المنطقة المحصورة بين الحافز والمنهي في الجين فأنها تتألف مشفرة تدعى اكسونات (محاور) Exons ومناطق غير مشفرة تدعى انترونات Introns وتترتب بطريقة متوالية وتكون الشفرات الوراثة القابلة للترجمة في الاكسونات (المحاور) بينما لا تحتوي الانترونات على اية شفرات ولأترجم وانها تزال اثناء عملية تضج ال-mRNA يتم الاستنساخ جزئيات ال-mRNA بعد استقرار انزيم بلمرة الحامض النووي الريبوزي RNAPOLII على نهاية منطقة صندوق التاتا في الحافز اذا يقوم الانزيم ببناء جزئية ال-mRNA من الشريط الحساس Sense Strand الحامل للمورث المطلوب استنساخه وذلك بإضافة نيوكليوتيدات حسب قاعدة الازدواج القاعدة ويستمر في ذلك حينما يصل منطقة المنهي حين تتوقف عملية الاستنساخ ويفصل شريط ال-mRNA ثم يتم التخلص من الانترونات بعدها نحور نهايات شريط ال-mRNA بإضافة قبعة الكوانين في نهاية ويعد اكتمال تحويل mRNA يصل الى الريبوسومات حين نترجم الشفرات الوراثة وتبني سلاسل متعددة تتم بمساعدة عدة عوامل منها الانزيمات وجزئيات ال-mRNA, tRNA وان الجينات التركيبية تمثل الغالبية العظمى من الجينات الموجودة على الكروموسومات ،كما تحتوي خلايا الكائنات الحية على انواع اخرى من الجينات يكون ناتجها النهائي جزئيات RNA وليسا بروتينات ،حيث توجد جينات مسؤولة عن تخليف ال-RNA وجينات مسؤولة عن تخليق ال-RNA الناقل tRNA واللذان يلعبان دوراً في عملية ترجمة ال-RNA المرسل mRNA الناتج عن استنساخ الجينات البنائية وان هذه الجينات تحتوي ايضا الحافز والمنهي. وقد يشترك اكثر من جين بنائي واحد بحافز واحد ومنهي واحد وفي هذه الحالة يطلق على هذه الجينات البنائية اسم (الايرون operon) حين تستنسخ جميع الجينات البنائية في الايرون مرة واحدة بشكل نسخة طويلة من ال-RNA المرسل mRNA يطلق عليها ال-RNA المرسل متعددة المواضع Polycistronic mRNA كما في البكتريا والفايروسات. (الربيعي ، الجنابي، ٢٠٠٨)



تركيب الاوبرون

توزيع الجينات في الكروموسومات :-

يبلغ عدد الجينات في الانسان نحو (30,000) جين ،حيث تتمركز كلها في انواع كل خلية بإضافة الى الجينات المايوتوكونديريا الان حامض الـDNA اذا ما تم مده يبلغ طوله 1,8 متر فقد بين كل من واطسن وكريك Crick & Watson من جامعة كمبردج عام 1953 أن هذه الحامض يتمركز داخل النواة على شكل حلزون مزدوج double Helix ومن الصعب تصوير وجود 1,8 متر من الـDNA ملفوف ضمن النواة يبلغ قطرها (6-8) مايكرومتر حيث ان الوحدة القياسية للجين هي (bp)base pairs وتقدر كمية الجين الاحادية haploid بثلاث مليارات زوج قاعدي موزعة على الكروموسومات والتي يبلغ عددها في الانسان (33) زوجا تحمل كل منها الجينات التي تكون على شكل ازواج احيانا فضلا عن وجود كميات كبيرة من الانزيمات والبروتينات ،يتألف أغلبها من عدة جزئيات صغيرة موجبة الشحنة الكهربائية تدعى الهستونات ،ويتألف بعضها الاخر من مئات الالف الجزئيات وعند انقسام الخلية تتضاعف replicate الكروموسومات بكل ما تحويه من جينات ويبقى كل زوجين متصلين احدهما بالآخر في نقطة قريبة في الوسط تدعى الجسم المركزي centromere ويدعى كل واحد فيها في هذه الحالة بالكروماتيد chromatids حتى حدوث هذا الانقسام .(عبد الهادي، 1998)

انواع الجينات ووظائفها

تشير الدراسات الى ان كل جين مسؤول عن بناء متعدد الببتيد polypeptide واحد . فعندما يحتاج الجسم الى منتج جين معين فان شريطي الـDNA الحاوي على هذه الجين ينفصلان عن بعضهما طوليا ثم تبني جديلة او خيط مفرد من الـRNA ويدعى هنا الخيط المفرد من الـRNA بالحامض النووي الرايبوزي المرسل mRNA لان ينتقل فيما بعد في النوتة الى السايروبلازم ومن ثم الى العضيات اللازمة لتصنيع البروتينات وهناك نمط الـRNA هو الحامض النووي الرايبوزي الناقل RNA لأنه يعتمد مع احد الاحماض الامنية ليوصله الى الرايبوسوم . وتنظم مجموعة من النيوكليوتيدات مع سلسلة في الاحماض الامنية لتشكل سلسلة من عدد الببتيد ، وتشكل البروتينات من سلسلة او من سلاسل من متعدد الببتيد المترابطة . وقد على فرضية تخصيص الجين بفرضية الجين واحد المتعدد الببتيد المترابطة وقد فرضية تخصيص الجين بفرضية الجين الواحد المتعدد ببتيد واحد ((واطهرت التجارب ان العديد من الجينات في خلية ما قد تبقى غير فعالة inactive معظم الوقت او كله .

كما أظهرت ان أي جين يمكن تشغيله او تعطيله في أي لحظة . وقد درست هذه الظاهرة من تفعيله او تعطيله في البكتيريا . وقد ظهر ان في البكتيريا ثلاثة انماط من الجينات :

Structural genes

١- الجينات البنائية

Operator genes

٢- الجينات الفعالة

Regulator genes

٣- الجينات المنظمة

اذ تشفر الاولى لتصنيع بعض متعددات الببتيد النوعية بينما تحتوي الثانية على الشفرات الصنوبرية لابتداء عملية الاستنساخ Transcription (نسخ الـ DNA الى الـ mRNA) وهي مؤلفة من واحدة او الشفر الجينات البنائية لذلك فالجينات التركيبية (البنائية). ترتبط مع الجينات المجاورة الفعالة بوحده وظيفية تدعى المشغل operon . وان نشاطات هذا المشغل تنبغي تحت سيطرة ورقابة الجينات المنظمة التي تنتج بروتين صغير الجزء يدعى بالكابت suppressor يرتبط هذا الكابت بالجين الفعال فيمنعه من تصنيع البروتين المطلوب من المشغل النسخ . ولذلك فان وجود بعض الجزئيات الكابتة او غيابها هو الذي يحدد ما اذا كان مشغل ما عاطلا او فعالا . وينطبق هذا على البكتيريا . وقد تحدث بعض الطفرات في الجين او ترتيبه . فقد تحذف delete النيوكليوتيدات او تتضاعف duplicate او تبديل ترتيبها او تغيير موضعها . ولكل من هذه التغييرات اثره الخاص غالبا مالا يكون لهذه الطفرات أي اثر او يكون لها اثر طفيف . اما اذا غيرت الطفرة امرا ما فعاليا ما يكون هذا التغيير ما يمكن القول ان الجينات مسؤولة عن التحكم بكل وظيفة في الجسم ، فعلى سبل المثال لا يتم انقسام أي خلية في الجسم الا بإشراف جينات دوره انقسام الخلية cell-division-cycle(cdc)genes ، كما يتوجب على الخلية المرور في مرحلتين في الانقسام حيث يتم التأكد مما اذا تم اصلاح أي اذى قد يكون توصالة الـ DNA كذلك تتحكم جينات معينة بعمر الجين ، أي خلية في الجسم وبتحديد الموت المبرمج programmed cell death ، ويتطلب تحديد هذا الاصل تأثيرا معقدا نشترك فيه عدة جينات من بينها : c12,c-my,p53,ced-g وبالمقابل فان خلايا السرطان لا تستجيب الى الاشارات الواردة لها التي تطلب منها التوقف عن التكاثر بل ولا تتعرف عليها . ومن بين الجينات التي تشارك في تنظيم نحو الخلايا ووظائفها مولدات الورم الابتدائية proto-oncogenes ومثبطات الورم genes tumor Suppressor وتحتوي تحت كليهما اعداد كبيرة من الجينات تتأثر الجينات في اداء وظائفها بالكثير من الاشارات الاتية من خارج الجينة كعوامل النمو والهرمونات ولقد املكت كشف الكثير من التغييرات الجينية في اكثر اعضاء الجسم بما في ذلك الورمية الحميدة والخبيثة وما قبل الخبيثة لهذا فان ظهور طفرات في هذه الجينات قد يسهم في ظهور السرطان تأخذ هذه الطفرات شكل التضخيم amplification او شكل طفرات النهائية عندما تحدث تغييرات في التواليات المشفرة codon او الحذف وتغييرات الترتيب rearrangements deletions حيث تحدث تغييرات هامة في مرصاف (قالب) DNA template مما يؤدي الى تفسير في انتاج البروتين وغالبا ما تتطور وتتزايد هذه الشذوذات جيلا بعد جيل مما يؤدي لظهور شذون اضافة هذا وليوجد جين مفرد مسؤول عن حدوث السرطان بل لن تراكم الطفرات على مر الزمان (الربيعي، ٢٠١١).

اضطرابات الجينيات وتأثيراتها في التشوهات والامراض .

قد تحدث شذوات في عدد الكروموسومات في اثناء الانقسام الفتيلي mitosis او الانقسام الاختزالي meiosis بسبب عدم انفصال شفي الكروموسوم مما ينتج منه aneuploidy التي تكون عادة ضعف الضجة الاحادية مثل متلازمة الصبغي ١٣ او متلازمة باتو patau syndrome ، ثلثين الصبغي ١٨ او متلازمة ادوارد ، ثلثين الصبغي ٢١ او متلازمة داون، ومتلازمة كلاينفلتر 47xxy klinefelter او ان تنتج منها حالة mosaic ism

وان ينتج عنها التعدد الكروموسومي شذوذات بنائية structural سببها تحطم اجزاء من او ان ينتج عنها التعدد الكروموسومي polyploidy حيث تبلغ اضعاف الصيغة الاحادية وتكون سبباً للإسقاط التلقائي . او ان تحصل شذوذات بنائية structural سببها تحطم اجزاء من الكروموسوم بسبب الادوية او الفيروس وقد ينتج عن ذلك حدوث الانتقالات translocation اذا حدث تبادل في المادة الوراثية ما بين كروموسومين غير متماثلين ويدعى هذا الانتقال متوازنا اذا لم يحدث ضياع في المادة الوراثية ما بين كروموسومين غير متماثلين ، ويدعى هذا الانتقال متوازنا اذا لم يحدث ضياع في المادة الوراثية كذلك هناك عيوب جينية مفردة وهي غالبا ما تتبع حدود طفرات في جين او جينات معينة وهي تنتقل حسب قوانين Mendel الوراثة وكما يلي :-

- ١- السائدة الجسمية : ومن الامثلة عليها متلازمة هنتنغتون Huntington chorea الاورام العصبية neurofibromatosis ومتلازمة مارفان .
- ٢- المتنحية الجسمية :- ومن الامثلة عليها التليف الكيس وفقر الدم المنجلي anemia sickle cell
- ٣- المتنحية المرتبطة كروموسوم X: ومن الامثلة عليها والتي ينقلها الاب المصاب الى بناته فقط ولا يظهر المرض الا اذا كان منهما ثلاث الزيجية homozygous عمي الالوان الاحمر والاخضر والازرق ونزف الدم الوراثي من النمط hemophilia A
- ٤- السائدة المرتبطة كروموسوم X: وهذه الحالة نادرة الحدوث .(الربيعي ، ٢٠١١)

دراسة الجينات ومعالجة اضطراباتها :

ان معظم علم الاحياء الجزيئي قد ساهم في دراسة الجينات فقد اكتشف العلماء انزيمات موجودة في العديد من البكتريا تكسر الـ DNA الغازي النابع للفيروسات (الرواشح) والتي تحاول ان تغزو البكتريا وان البكتريا تقطع اشربة الـ DNA الغازي الى قطع او اشراف وبذلك تحمي نفسها من اذى هذه الفايروسات وتدعى هذه الانزيمات بالمحددة restriction enzymes وقد سميت هذه الانزيمات حسب البكتريا التي اكتشفت منها وهكذا كما وتمكن العلماء من ادخال هذه القطع او الاشراف في بكتريا اخرى لـ rector لغرض اكارها حتى تتوافر كميات كبيرة منها للدراسة وللاستعمال العلاجي ومن امثلة هذه الإنزيمات بلمرة الـ DNA polymerase التي ترصن النيوكليوتيدات لتلف منها حامض الـ DNA وكذلك بلمرة RNA polymerase التي تزيل النيوكليوتيدات معلمة شعاعيا تركيبة جزئ الـ DNA دعوها prode وهو الذي يكتشف متواليه محددة من الـ DNA مثل ما في المعيرات المناعية وهناك ايضا الاستنساخ transcriplaserererse تعكس اتجاه العملية تتمكن من نسخ أي جزئ RNA الى جزئ DNA وحيد الشريط ويدعى بالـ DNA المتمم وبما ان كلا من الـ DNA و RNA مشحون كهربائيا عند وجودها في حقل كهربائي .(الربيعي ، ٢٠١١)

استعمالات الجينات

انطلق مشروع دراسة الخارطة الجينية للإنسان ولبعض الاحياء الاخرى للمقارنة ، مثل الفئران والدروسوفيليا وبكتريا القولون وكان من اهدافه تحديد موضع كل جين على الكروموسومات وتحليل البناء الكيميائي لها وبيان وظائفها في حالتها الصحية والمرض وقد ظهرت من المقارنة نسبة الجينات فيها بين الانسان وغير الانسان ان هناك تشابهاً كبيراً فيما بينهما مما يشير الى وحدانية منشأ الحياة على الارض هذا سيكون لهذا المشروع فوائد كبيرة في مجالات الحياة وان من بين بناء استعماله اذا ارتكز على اسس غير اخلاقية من تميز ما بين الالوان والاجناس والمعتقدات تومن احتمال تدخل الانسان في خصوصيات الافراد وحررياتهم ، وربما استنساخ انماط محددة من البشر ومن نتائج هذه المشروع تحديد جين وتحسين موصفات هذا تستعمل كل وسائل التشخيص الجيني حالياً في مراكز الإخصاب المساعد ، كما مكنت الهندسة الوراثية من تصنيع كميات هائلة من علاجات مهمة كانت تستخلص من الحيوانات ، وذلك لنقوم

بتصنيع الهرمون الانساني مثل الأنسولين وهرمون النمو والكلوبيولين المضاد للناعور
والاتحادات الجلدية تعديل طبيعي او صناعي يطرأ على توزيع الجينات ويؤدي الى ظهور انماط
جينية جديدة . (شكارة، ١٩٩٩)

الفصل الثالث

الجينات السرطانية Oncogenes

الجينات السرطانية هي جينات التي تؤدي الى تحويل الخلايا العادية الى خلايا سرطانية والصورة الطبيعية لهذه الجينات تعرف بالمورثات السرطانية الابتدائية (proto oncogenes) بحيث يزداد نشاطها او ينعدم ويتم التغير الوراثي لها . المورثات السرطانية الابتدائية – بتغير قاعدة واحدة في جين ومع تراكم التغيرات . قد يؤدي الى تحويل المورثات السرطانية الابتدائية الى مورثات سرطانية . ان عملية تحويل من جين سرطاني ابتدائي (طبيعي) الى جين مسرطن عملية متعددة الخطوات ،فليس القاعدة وحدها ينتج جين سرطاني ،اذ ان وجود الجين ذاته بعد نسخ بدلا من نسختين يجعل الخلية تنقسم بصورة غير طبيعية فتولد الورم وبسبب نشاطها الزائد ، تسيطر المورثات السرطانية على المورثات السرطانية الابتدائية المتبقية وان المورثات السرطانية كافية لتغير سلوك الخلية العادية الى خلية سرطانية . وان المورثات السرطانية الابتدائية ضرورية لنمو الخلية والكائن واستمراره ولكن عندما يحدث خلل معين وتتحول مورثات سرطانية تكون ضارة بل مميتة للكائن .(الاعرجي ،٢٠١٠)

وظائف المورثات السرطانية الابتدائية والفيروسية

ان وجود المورثات السرطانية الخلوية "الابتدائية" في جميع الخلايا الحية يؤكد اهمية هذه المورثات في نمو وتطور وتخصص الخلايا . درست العديد من هذه المورثات الخلوية والفايروسية ووجدانه يمكن وضع جميع هذه المورثات في خمسة مجاميع اعتماداً على وظيفتها وهي:

- ١- المورثات المشفرة للبروتينات .
- ٢- المورثات المشفرة لعوامل النمو.
- ٣- المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو .
- ٤- المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزئيات الـ GTP.
- ٥- المورثات المشفرة للبروتينات النووية .

١- المورثات المشفرة للبروتينات :

ان جميع البروتينات المفسفرة المعروفة سابقاً نقوم بفسفرة البروتينات عن طريق إضافة الفسفور الى الثايرونين مستخدمة في ذلك مجاميع الفسفوريل في جزئيات الطاقة (ATP) في عام (١٩٧٧) اكتشف لأول مرة بروتين يقوم بفسفرة الثايروسين (src) ويشفر من قبله ويرمز له بـ P60 . يفرز هذا البروتين P60 يكون مرتفعاً في الخلايا الجينية وخلايا السرطانية النسيجية التي تعود السرطانات البنورويلاستوما والرتيوبلاستوما وسرطان ايونك وسرطان القولون اضافة لسرطانات اخرى

٢- المورثات المشفرة لعوامل النمو :

تغير عوامل النمو من الجزئيات البيولوجية ذات التأثير الواسع على ابيض الخلايا وتطورها . وقد اكتشفت دور هذه العوامل في انقسام الخلايا مبكراً حيث وجد بان اضافة مصل دم غني بهذه العوامل الى المزارع النسيجية يؤدي الى زيادة انقسام الخلايا ويغترل فترة انقسامها ايضاً.

عرف حتى الان العديد من عوامل النمو لأنه لم يثبت علاقة اغلبها بالسرطان باستثناء العامل PDGF المشفر من المورث السرطاني الخلوي C-sis مع الاعتقاد بان جميع عوامل النمو مشفر من المورثات السرطانية حتى الان الا انه وجد بأنه يقوم بتنشيط مورث سرطاني خلوي اخر وجعله يزيد من بناء الحامض النووي DNA.

٣-المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو :

تحاط الخلايا بأغلفة غشائية تحتوي على العديد من المستقبلات الخلوية التي تساهم في نقل الاشارات المختلفة والتي تساعد الخلية في التفاعل مع محيطها واداء وظائفها الخلوية بطريقة الحياة الخلية والكائن يعتبر مستقبل عامل النمو EGF من اكثر المستقبلات التي تمت دراستها والوظيفة الرئيسية لمستقبل عامل النمو EGF في الخلايا البشرية هي استقبال جزئيات عامل النمو EGP ويؤدي الارتباط بين جزئيات عامل النمو مع مستقبلاته الى فتح نشاط فسفرة التايروسين في الجزء الساييتوبلازمي من المستقبلات . واي زيادة في نشاط هذا المستقبل تعني زيادة في معدل الانقسامات مما يؤدي الى السرطان – وقد تحدث زيادة في نشاطه نتيجة تضخم للمورث المشفرة او نتيجة انتقال كروموسومي.

٤-المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزئيات الـ GTP

تشفير هذه المورثات جميعاً للبروتين P21 الذي يبلغ وزنه الجزيئي (٢١) كيلو دالتون ويتألف من حوالي (١٨٩) حامضاً امينياً يرتبط P21 مع جزئية الحامض الدهني بالمنيك Palmiticacip. وهذا ما يؤكد موقعه في الغشاء الداخلي يمتلك نشاط GTPase حيث يعمل على شطر جزئي GTP واطلاق ذرة فسفور لغرض ارتباطها مع احد المركبات التي تعمل كمرسال ثانوي داخلي لنقل الارشادات الى مواقع التفاعلات الخلوية داخل الساييتوبلازم اذ تشمل هذه المورثات عائلة واحدة تدعى ras Family مؤلفة من ٣ مورثات كما قد اكتشفت حديثاً نظائر اخرى لهذه المورثات المماثل البروتيني p21 المشفر من قبل الجينات الفايروسية للبروتين الخلوي في وزنه الجزيئي الا انهما يختلفان عن بعضهما في النشاط اذ ان البروتين الفايروسي ذو النشاط فسفرة ذاتي ويفتقر لنشاط GTPase.

٥-الموروثات المشفرة للبروتينات النووية :-

تظم هذه المجموعة مورثات تعود لعائلة myc Family اذ تشمل عدد من المورثات السرطانية الخلوية المهمة c-myc-R-Myc-C-myb-c-Foc- C-Ski-N-mys ومورثات فايروسية اخرى لا يوجد لها نظائر خلوية مثل p53مورثة T الكبير تشعر هذه المورثات لبروتينات ترتبط مع الغشاء النووي ويبلغ الوزن الجزيئي المشفر من المورث-C (MYC) حوالي ٤٩ كيلو دالتون حيث تتآصر كبريتات ريبونوية (RBPS) مع الغشاء النووي وهذه البروتينات له اهمية كبيرة لي تضاعف الحامض النووي DNA وكذلك استنساخ الحامض النووي (RNA). يعمل هذه البروتين على تنظيم عملية دخول الخلايا مرحلة (G-) الى مرحلة تضاعف الحامض النووي (S-PHASE) اذا يكون مستوى هذا البروتين منخفض في خلايا (G-O) ولكنه يزداد في خلايا المرحلة (G-1) وخلايا المرحلة S-PHASE ونفترض زيادة مستواه بزيادة مستوى جميع البروتينات النووية. كما وجد ان معاملة خلايا G-O بعامل النمو PDGF يؤدي الى زيادة تغيير المورث C-fos وخلال دقيقتين بعد ذلك ساعات يزداد مستوى بروتين المورث c-myc نندفع الخلايا نحو مرحلة g-1 ومرحلة s-phase كما سجلت زيادة في تغيير المورث c-myb .

ان لعمية تنظيم تغيير مورثات هذه المجموعة ذات اهمية في تخصيص وزيادة تغيير هذه المورثات تؤدي الى السرطان اذا يؤدي الى انخفاض تغيير المسؤولة عن بروتينات المناعة (معقدات التوقف التسبيحي) (mgc) التي لها اهمية كبيرة في تمييز المستضدات الغريبة وهذا اما يعتبر تحول السرطان الى حالة الانتشار بسبب انخفاض تميز الخلايا السرطانية من قبل الخلايا المناعية لانخفاض مستوى معقدات التوافق النسيجي بسبب زيادة التعبير n-myc، الذي يثبط المورثات المناعية ويوقفها عن العمل. (عبد الهادي، ١٩٩٨)

الفصل الرابع

آليات تنشيط المورثات السرطانية الخلوية

الموروثات السرطانية كما بينا سابقا هي الموروثات طبيعية مهمة و أساسية لنمو استمرارية الكائنات الحية ولكن لأهميتها فان حصول أي اضرار في هذه الموروثات سيكون له اثرا ضارا على الخلية وسيؤدي في اغلب الاحوال الى تحويل الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية والتغيرات التي تحدث تكون تغييرات تركيب او تنظيمية ونظرا لاختلاف الاسباب التي تؤدي الى تضرر هذه الموروثات فقد قسمت الليات التنشيط غير الطبيعي لهذا الموروثات الى ستة الليات وهي :

- ٧ . التنشيط بالفايروسات .
- ٨ . التنشيط بالطفرات الوراثية .
- ٩ . التنشيط بالانتقال الكروموسومي .
- ١٠ . التنشيط بالتضخيم الجيني وزيادة قوة التعبير .
- ١١ . التنشيط بالتأزر الوراثي لمورثين او اكثر .
- ١٢ . التنشيط بفقدان او عطب الموروثات الكابتة .

أولاً: التنشيط بالفايروسات :

يعتقد هذا النوع من الليات المؤدية للسرطان على طبيعة الفايروس الذي تعرض له الخلايا ونوعه حيث ان العديد من الفايروسات المرتدة او القهقرية (Retroviruses) لا تحتاج لغرض تحويل الخلايا الطبيعية الى سرطانية الى تحفيز الموروثات السرطانية الخلوية لأنها تمتلك موروثات خاصة بها ذات قدرة سرطانية عالية جدا وكافية لإحداث السرطان والذي غالبا ما يكون سرطان سريعة النمو والانتشار على الرغم من ان هذه الفايروسات تغادر الخلايا بعد فترة من الاصابة الا انها غالبا ما تترك الخلايا المصابة محملة بالأخطاء الوراثية التي تتباين من الطفرات الوراثية المفردة الى الانتقالات الكروموسومية والتي تعمل على استمرارية السرطان و انتشاره.

ويحدث الضرر عندما تدخل هذه الفايروسات جزء صغير من جينومها الى الكروموسومات البشرية ويطلق على هذا النوع من الفايروسات الاورام (Tumor viruses) وهي على نوعين : غالبا ما تكون الطفرات عشوائية ولا يمكن التنبؤ في مواقع حصولها على الجينات . كما انها في الغالب تكون ضارة وعادة ما تكون الا لليات الطافرة منتجة ولذلك تحجب بالاليل الطبيعي ولأيمكن ظهورها الا عند التقاء الليلين طرفين محبيين لنفس المورث .

ويعتمد معدل الطفرة على حجم المورث اذا يزداد في المورث البشرية تحت الطفرات التلقائية بمعدل طفرة واحدة لكل ٣٠٠٠٠ جين وهذا ان هناك مورث واحد طافر في كل دورة انقسامية ذلك ان مجموع المورثات على الكروموسوم البشرية يساوي ما يقارب لـ ٣٠٠٠٠ مورث . ويؤدي عوامل مختلفة الى حدوث الطفرات الوراثية منها العوامل الكيميائية والعوامل الفيزيائية والعوامل الأحيائية .

تحصل الطفرات الوراثية في المورثات السرطانية الخلوية الابتدائية وتمثل نسبة كبيرة من اسباب نشوء السرطان اذا يتراوح بين ١٥-٣٥% او اكثر وينشأ معظمها بسبب التعرض للعوامل الكيميائية كما ان معظم الطفرات الوراثية المسجلة في السرطان تعود لمورثات عائلة (ras) وتبلغ نسبه الطفرات فيها حوالي ٢٥% من مجموع الطفرات الوراثية المسجلة من انواع السرطان .

ولغرض حصول السرطان في الانسان فانه يحتاج الى حصول طفرات في نفس الخلية حتى تتحول من خلية طبيعي الى خلية سرطانية . اذا على الرغم من هناك عدد قليل من السرطان تظهر في مراحل الطفولة الا ان معظم انواع الاورام السرطانية تزداد بدرجة كبيرة مع تقدم العمر فعلى سبيل المثال وجد ان معدل الوفيات جراء سرطان الامعاء الغليظة قد زاد الى اكثر من الف ضعف في فترة العمر بين ٣٠ - ٨٠ سنة . ذلك الى ان الخلية لا بد ان يتراكم منها عدد من

الطفرات الوراثية في مواقع محددة وحيث ان الطفرات يمكن ان تحدث في أي وقت فانه من المتوقع ان يتزايد اعداد الطفرات في الخلية مع تقدم العمر. تبين ان معظم انواع السرطانات الدم (اللوكيميا) تنتج من حدوث طفرتين الى اربع طفرات في مواقع معينة في نفس الخلية في حين ان سرطان العظام (كارسينوما) تنتج من حدوث طفرتين الى سبع طفرات في نفس الخلية. (الحماش، ٢٠١٠)

ثالثاً :- التنشيط بالانشغال الكروموسومي chromosomal

تحصل العديد من السرطانات نتيجة حدوث الانتقالات الكروموسومية التي انشأ نتيجة كسور واعادة التحام غير طبيعية لنفس الكروموسومات المكسورة او في كروموسومات اخرى غيرها . وتأتي اهمية مثل هذه الانتقالات الكروموسومية باقترانها بعلامات (markers) ثنائية ومميزة لأنواع معينة من السرطان . كما تأتي خطواتها في امكانية حصول كسر كروموسومي بالقرب من موضع مورث سرطاني خلوي "ابتدائي" وعند حصول الانتقال الكروموسومي فانه من المحتمل وقوع المورث السرطاني بصورة غير طبيعية . أي تمول مورث سرطاني خلوي الى موروث سرطاني تحتوي الكروموسومات البشرية على العديد من المواقع الرفيعة سهلة الكسر fragile sites وهذه المواقع اكثر قابلية للتأثير بالمواد المسرطنة من المواد الكيماوية والاشعاعات وقد شخض العديد من المورثات السرطانية الخلوية بالقرب من هذه المواقع وتقع احياناً فوقها مما يجعلها عرضة للوقوع تحت تنشيط غير طبيعي في حال حصول كسور كروموسومية في هذه المواقع .

ان مرض اللوكيميا المزمن يحصل نتيجة الانتقال الكروموسومي اذا شخض كروموسوم غير طبيعي في خلايا الدم البيضاء لمريض مصاب بالمرض في عام (١٩٦٠) وسمي هذا الكروموسوم بـكروموسوم فيلادلفيا ويعد كروموسوم فيلادلفيا في مرض اللوكيميا المزمنة (CML) من اول الادلة على علاقة التغيرات غير طبيعية للكروموسومات من انتقالات وحذف السرطان .

وقد تبين ان الكروموسوم قفلا دلفيا ينشأ عن حذف في الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢) وانتقل هذه القطعة للكروموسوم رقم (٩) شكل جدول رقم (٤-٢) واكثر من ٩٠% من مرضى اللوكيميا المزمنة يحملون هذا التبديل وكون هذا التبديل لا يوجد الا في الخلايا المسرطنة وهذا ما يؤكد علاقته بالتحويل السرطاني لهذه الخلايا .

كما بين الدراسات الجزئية لهذا المرض بان الانتقال الكروموسومي المرافق لهذا المرض يؤدي الى وجود المورث السرطاني الخلوي (c-abl) المحمول بنهاية الجزء الخاص بالكروموسوم ٩ بالقرب من منطقة مورثات مناعية نشطة جداً (BCR) محمولة على النهاية الثانية للكروموسوم ٢٢. ومن الامثلة الاخرى على دور الانتقال الكروموسومي في تنشيط المورثات السرطانية الخلوية هو سرطان (Lymphoma Burkits) الذي يصيب الغدد اللمفاوية ويرتبط مع الانتقال الكروموسومي الذي يشمل الذراع الطويل بين كروموسوم (٨) واخر للكروموسوم ١٢ و١٤ و٢٢ وان الانتقال الحاصل بين كروموسوم ٨ والكروموسوم (١٤) يشكل ٩٠% من هذا النوع من السرطان . كما بينت الدراسات الجزئية لهذه الانتقالات وجود المورث السرطاني الخلوي (c-myc) الذي يقع في الموقع ٢٤ من الكروموسوم رقم (٨) وهو موقع لكسر والالتحام في الانتقال الكروموسومي كما شخض وجود مورثات مناعية عالية التعبير على بقية الكروموسومات بالقرب من موقع الكسور والالتحام ويعتقد ان محفزات المورثات المناعية تنشيط المورث السرطاني الخلوي c-myc . مما يزيد من نشاطه في التعبير وان حالة السرطان قد تترافق مع هذا النشاط . وتم اكتشاف العديد من الكسور والالتحامات الكروموسومية في انواع اخرى من السرطانات. (الحماش، ٢٠١٠)

رابعاً :- التنشيط بالتضخيم الجيني وزيادة قوة التعبير (Gene Amplification)
قد يحصل تنشيط لبعض المورثات السرطانية الخلية " الابتدائية " عن طرق زيادة اعداد نسخها عن الحد الطبيعي ويدعى ذلك بالتضخيم الجيني Gene Amplification وقد يصل اعداد النسخ في مثل هذه الحالة الى عشرات وربما مئات .
ان بعض الخلايا الطبيعية تحت بعض الظروف تلجأ لتضخيم بعض مورثاتها الخلية بعض الاحتياجات الجانبية ولا تلبث اعداد نسخ هذه المورثات ان ترجع الى عددها الطبيعي وعلى الرغم من عدم معرفة الية انخفاض عدد نسخ المورثات المتضخمة الا انه في حالة حصول تضخيم لمورث سرطاني خلوي لسبب غير طبيعي فان ذلك سيعرض حياة الخلية الى خطر واحتمال تحويلها لخلية سرطانية . تؤدي زيادة اعداد نسخ مورث ما الى زيادة مستوى تغيره واذا اقتربت الوظيفة الفسيولوجية للبروتينات المشفرة من هذا المورث في دور انقسام فانه عندئذ لا بد من احتمال تدمير نظام السيطرة الانقسام في الخلية يظهر التضخيم الجيني بصورتين خلال تحليل الكروموسومات :

١- جسيمات مزدوجة – DNS Double minutes

وهي عبارة عن مكورات حرة منتظمة الكروموسومات وذلك لعدم احتوائها على القطعة المركزية فهي تتوزع عشوائياً في الخلايا اثناء عملية الانقسام .

٢- منطقة متجانسة الاصطباغ . HSRs Homogeneous Staining Regions

مكون التضخيم في موقع المورث اذا تزداد أعداده وتنظيم بالقرب منه وتظهر كمناطق داكنة متجانسة الاصطباغ . ان الالية المقترحة لعملية التضخيم الجيني هي ان الحدوث تكرر الجين قد تنتج عنها اتحادات وراثية خاطئة (غير متساوي) او نتيجة لتناسخ غير طبيعي (DNA) وبعد ان يحدث تكرار للجين وقد يحدث تبادل غير متساوي بين الكروماتيدات الشقيقة نتيجة العبور بين نسخ متماثلة لنفس الجين اثناء تناسخ الـ DNA مما يؤدي الى تضخيم في عدد النسخ من نفس الجين الى ان يصبح الكروموسوم يحتوي على العشرات او مئات النسخ منها. (الحماش، ٢٠١٠)

خامساً :- التنشيط بالتأزر الوراثي لمورثين او اكثر :-

تمتلك بعض انواع الخلايا غير الطبيعية لبعض المظاهر السرطانية الانها تفشل في الوصول الى حالة السرطان فقد لوحظ هذا النوع من الخلايا في المزارع النسيجية وتدعى مثل هذه الخلايا بالخلايا المتحولة Trans Formed cells . كما وجد بان مثل هذه الخلايا تحتوي على ضرر وراثي معين غير كافي لدخولها في حالة السرطان تدخل هذه المرحلة حالة امتلاكها لضرر وراثي اخر الى السرطان عند حصول تأزر بين اثنين من المورثات السرطانية الخلية المتضررة كما بينت الابحاث بان مثل هذا التأزر يحصل غالباً بين احد مورثات العائلة ras- والمورث C-myc . تمتلك الخلايا المتحولة عادة مورثات طافرة من مورثات العائلة ras والذي لا يكفي لوحده لدخول الخلايا الى مرحلة السرطان الا انه يساعد في اظهار الصفات المظهرة به للخلايا السرطانية وان حصول تنشيط لمورث c-myc خطوة ثانية يؤدي الى تعزيز المورث الطافر ras مما يدفع بالخلايا نحو حالة السرطان لوحظت هذه الالية في الكثير من التجارب التي اجريت على الخلايا الزراعية النسيجية الا انه لم يتم لحد الان تحديد نوع من السرطان البشري يخضع لهذه الالية او ناتج عنها سبب صعوبة مراحل السرطان. (الحماش، ٢٠١٠)

سادساً :- التنشيط بفقدان او عطب المورثات الكابتة (Loss of gene activation)

ان المورثات الكابتة هي مورثات تؤدي الى جين تحول الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية وقد لوحظت هذه المورثات في تجارب تهيمن الخلايا الجسمية اذا لوحظ بان الاندماج بين خلايا طبيعية وخلايا سرطانية ويؤدي الى تكوين خلية هجينة حميدة هذا يؤكد ان السرطان

هو صفة متحيزة . والمورثات الكابتة للسرطان تعمل بطريقة مختلفة تماماً عن المورثات السرطانية حينما يتم تحويل المورثات للسرطانية الابتدائية الى مورثات سرطانية عن طريق طفرة تزيد من نشاطها فان المورثات الكابتة للسرطان تصبح مورثات سرطانية نتيجة لحدوث طفرة تمنعها من القيام بنشاطها والنتيجة الطبيعية غير الطافرة من المورثات الكابتة للسرطان تعمل بمنع الخلية من الدخول الانقسام الخلوي . ولكي تفقد المورثات الكابتة للسرطان لنشاطها يجب ان يحصل عقد او تطفير في كلا الاليلين اذ ان المورثات الكابتة للسرطان تعمل كصفة متحيزة وفقد أليل واحد تقلل من نشاطها اما عند فقدان الاليلين فيتسبب في انعدام نشاطها كلياً . من المعروف بأن بعض الطفرات التي تحدث في بعض المورثات تعود مرة اخرى الى الوضع الطبيعي ويزول تأثير طفرة بعد ذلك عن طريق حصول طفرة ثانية بنفس موقع الطفرة الاولى وتدعى مثل هذه الطفرات بالطفرات المرتدة Mutations counterattacks كما ان هناك طفرات ذات تخصص اخر حيث تقوم بعض الطفرات في السيطرة على طفرات اخرى سابقا لها وتدعى مثل هذه الطفرات بالطفرات الكابتة Suppressor Mutations وقد تحصل الطفرات الكابتة على نفس الطافرة او في موقع اخر بعيد عنه .

ومن اشهر المورثات الكابتة للسرطان المورث p53 ويسمى ايضا الجين الانتحاري Suicide gene ليوصف الـ p53 بانه الحارس على الجينوم Ranger on the genome لأنه يراقب العمليات التي تجري اثناء انقسام الخلية جدول رقم (٤-٢) فاذا ما حصل أي خلل في الـ DNA اثناء الانقسام فانه يوجه لغيبية الجينات المشتركة بالانقسام ان تتوقف حتى يصلح الخطأ . وبعد التصحيح يتم الاستمرار في الانقسام وعندما يكون الخلل كبيراً او غير قابل التصحيح عندها ينشط الجين P53 جينات اخرى ويوجهها بقتل الخلية لذلك يتشوه الجين ويفقد وظيفية في السيطرة الوراثية على الانقسام ويتولد السرطان ولقد وجد هذا الجين الذي حصلت به الطفرة في اكثر من ٥٠% من حالات السرطان . (الحماش ، ٢٠١٠)

الجينات السرطانية المكونة للأورام

تأثيره	تصنيفه	الجين
يشفر لعامل نمو تنشيط احد سرطانات المخ	جين مشفر للنمو	PDGF
يشفر لعامل نوم ينشط سرطان الثدي	جين مشفر للنمو	Erb-B
يشفر لعامل النمو ينشط حدوث سرطان الغدة الدرقية	جين مشفر للنمو	RET
يشفر حدوث سرطان الرئة والمبيض والقولون والبنكرياس	جين مشفر لرسائل منبهة	Ri-RAS
يحفز حدوث سرطان الثدي والمعدة والرئة والدم	جين مشفر لرسائل منبهة	N-ras

الجينات السرطانية المثبطة للأورام

تأثيره	تصنيفه	الجين
يحفز حدوث السرطان الثدي والمعدة والرئة وابيضاض الدم	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	c-myc
يحفز حدوث السرطان الخلية العصبية	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	N-myc
يحفز حدوث سرطان الرئة	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	L-myc
يحفز حدوث سرطان	جين مشفر لتكوين بروتينات مانعة لموت الخلايا	Bcl-2
يشفر لتكوين السيكلين	جين مشفر للمنبهات الخلوية	Bcl-1
يحفز لحدوث سرطان الثدي والرأس يشفر لتكوين البروتين	جين مشفر للبروتينات الكابتة	Mdm2
تنشيط حدوث سرطان الثدي	جين مشفر لبروتينات سايتوبلازمية	NF-1
تنشيط سرطان الورم الليفى العصبى	جين مشفر للبروتينات النووية	MTS
يشفر لتكوين البروتين الكابت	جين مشفر للبروتينات النووية	R.B
ينشط اكثر من نوع من انواع السرطان	جين مشفر للبروتينات النووية	P53
يشفر لتكوين البروتين الكابت P53	جين مشفر للبروتينات النووية	WT1
يحفز انتماء الخلايا مما يوقف النمو السرطاني	جين غير محدد الموضع	BRCA1
ينشط سرطان الثدي والمبيض	جين غير محدد الموضع	BRCA2
ينشط سرطان الثدي	جين غير محدد الموضع	VHL
ينشط سرطان الكلية		

المصادر :

- ١- الاعرجي ، سعد مرزعة (٢٠١٠)، الوراثة والحياة ، دار الارقم ، العراق ، بابل .
- ٢- الربيعي ، عباس حسين مغير و الجنابي ، عباس عبدالله محمد ، (٢٠٠٨) ، علم الوراثة .
- ٣- الربيعي ، عباس حسين مغير ، (٢٠١٣) ، علم حياة الخلية ، مؤسسة الصادق الوراثة . العراق . بابل .
- ٤- الهادي ، عائدة وصفي عبد، (١٩٩٨) ، علم الوراثة ، العلوم الطبيعية . الاردن . عمان .
- ٥- الفيصل ، عبد الحسين ، (٢٠٠٨) ، علم الوراثة ، دار البازوري العلمي للنشر والتوزيع ، عمان .
- ٦- حماش ، محمود حياوي ، (٢٠٠٨) الطبعة الاولى، علم الخلية ، علم التشريح والاجنة والانسجة، بغداد .
- ٧- شكارة ، مكرم ضياء ، (١٩٩٩) الطبعة الاولى ، علم الخلية ، بغداد .
- ٨- شكارة ، مكرم ضياء ، (٢٠٠٦) ، علم الوراثة ، دار الميسر للطباعة والنشر . الاردن . عمان .
- ٩- محمد، عدنان حسن ، علم الوراثة ، الطبعة الثانية ١٩٨٧ . جامعة الموصل .