

مراكز الكروماتين او النويات الكاذبة Chromocenters or false nucleoli

ان هذه المراكز عبارة عن خيوط دقيقة ملتفة من الكروماتين تمثل جزء الكروموسومات التي تبقى مركزة ومتكثفة في الطور البيني وتدعى المناطق هذه بالكروماتين المتباين Heterochromatin وتوجد عادة على السطح الداخلي لغلاف النواة حول النوية .

الكروماتين الحقيقي والكروماتين المتباين Euchromatin and Heterochromatin

تتشابه الكروموسومات في تركيبها في جميع النباتات والحيوانات من حيث التركيب الكيميائي وعلى الرغم من هذا التشابه فان الكروموسومات هي التي تحدد صفات الكائنات الحية وتعرف المادة الكروموسومية عموماً بالكروماتين ويميل علماء الوراثة والخلية الى تقسيم الكروماتين الى نوعين النوع الاول يسمى بالكروماتين الحقيقي Euchromatin والنوع الثاني بالكروماتين المتباين Heterochromatin وفي خلال عام 1928 عرف العالم Heitz الكروماتين المتباين على انه مناطق الكروموسوم التي تبقى في حالة مكثفة في الطور البيني والطور التمهيدي المبكر والتي تكون مايسمى بالمراكز الملونة (chromocenters النويات الكاذبة false nucleoli). اما بقية الكروموسوم الذي يبقى في حالة غير مكثفة فيسمى بالكروماتين الحقيقي يظهر الكروماتين المتباين عادة بتماس شديد مع النوية وهذا الجزء يقابل ناحية تنظيم النوية (NOR) خلال الانقسام الميوزي تظهر مناطق الكروماتين المتباين واقعة عند القطع المركزية (السنتروميترات) او عند القطع الطرفية (Telomeres) من الكروموسومات او تدخل في اجزاء اخرى من الكروموسومات. ويوجد نوعين من الكروماتين المتباين هما:

1- الكروماتين المتباين الاختياري Heterochromatin facultative

الذي يكون فيه احد الكروموسومات من الزوج الكروموسومي متألف معظمه او باكماله من كروماتين متباين، مثل الكروموسومات الجنسية (كروموسومات X) في اناث اللبائن احدهما فعال وحقيقي الكروماتين بينما الاخر غير فعال ومتباين الكروماتين ويشكل الكروماتين الجنسي او جسم بار Barr body في الطور البيني. ان هذا النوع من الكروماتين المتباين يكتسب خلال النمو الجنيني وتحدث هذه الحالة في الانسان بين الايام السادس عشر والثاني عشر من بدء النمو الجنيني وقبل ذلك الوقت يكون كلا كروموسومي X حقيقي الكروماتين.

2- الكروماتين المتباين التكويني Heterochromatin Constitutive

وهذه الحالة الشائعة التي تكون اجزاء الكروموسومات الشقيقة متألفة من كروماتين متباين ويمكن ان تلاحظ هذا الجزء من الكروماتين في منطقة السنتروميتر وفي القطع الطرفية Telomeres او على كل اشربة في بقية اجزاء

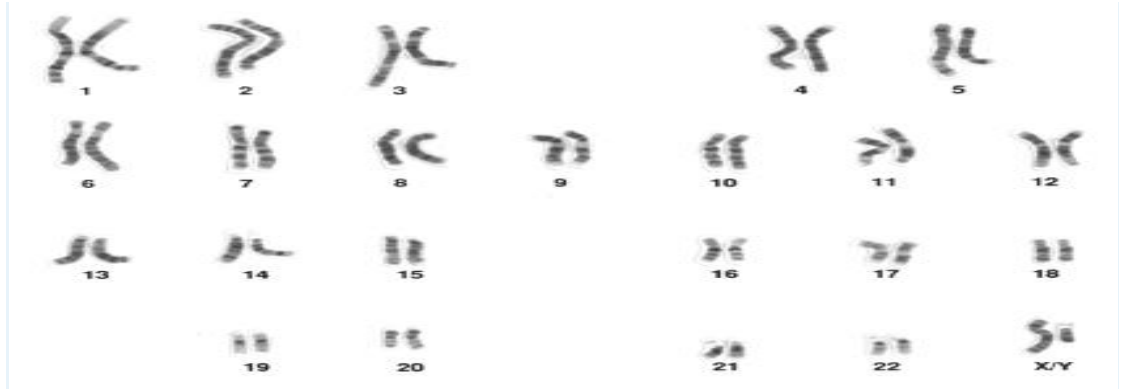
الكروموسوم. ان الصفة المميزة العامة للكروماتين المتباين هو التضاعف المتأخر للحامض النووي (DNA) التابع له حيث تم دراسة ذلك عن طريق التصوير الاشعاعي الذاتي باستخدام الثايميدين H3 المشع (H3-thymidine) واعتبرت مناطق الكروماتين المتباين من الكروموسوم لسنوات عديدة بانها مجردة من الفعالية الوراثية وقد شخصت في الاونة الاخيرة جينات مهمة موجودة في الكروماتين المتباين فمثلاً الجينات المتعددة في منطقة تنظيم النوية التي تحمل شفرات خاصة بالحامض النووي (RNA) الرايبوسومي وتلك التي تكون (S RNA) والحامض النووي RNA الناقل (t-RNA) موجودة في مناطق الكروماتين المتباين. كما ان للكروماتين المتباين علاقة بالحامض النووي DNA ذا التكرار (Repetitive DNA) او الحامض النووي DNA الفائض الذي يسمى بالحامض النووي DNA التابع DNA Satellite كما ويساهم الكروماتين المتباين للقطعة المركزية (السنتروميير) في انفصال الكروموسومات خلال الانقسام الخلوي ان الفيروسات السرطانية (Oncogenic Viruses) أي الفيروسات القادرة على احداث السرطان) قد توجد في مناطق الكروماتين المتباين. وبسبب الطبيعة التكرارية لـ DNA هذه المناطق فقد تكون ايضاً اقل حساسية للمطفرات (Mutagenes) لوحظ ان لاحاجة لـ DNA التابع والكروماتين المتباين التكويني في الكائنات الحية بدائية النواة حيث يظهر هذا النوع من الـ DNA بوضوح خلال التطور في الخلايا الراقية-ربما لتقسيم الجينوم الى عدد اجزاء وظيفية مستقلة وكمثال لذلك، النوية والسنتروميير والنقاط المتعددة لبدء تضاعف الـ DNA بعض السلاسل المتكررة تفصل بين المناطق الفعالة وراثياً ضمن الكروماتين الحقيقي وقد تكون هذه السلاسل كنقاط توقف الاستنساخ (Transcriptional stops) او نقاط ارتباط لانزيم بلمرة (RNA polymerase) RNA او مواقع الاتصال بالغشاء النووي كما يمكن ان تستعمل هذه السلاسل في اقتران الكروموسومات المتماثلة في الانقسام الاختزالي كما يمتاز الكروماتين المتباين بقابلية اصطباغية عالية مقارنة بالكروماتين الحقيقي.

الكروموسومات Chromosomes

تعد الكروموسومات اجسام خيطية تظهر عند صبغها غامقة اللون منتشرة في العصير النووي والكروموسومات كلمة مشتقة من اللغة اليونانية القديمة (مصطلح يوناني) مؤلفة من مقطعين هما Chroma وتعني اللون و soma وتعني جسم وقد استخدم هذا الاسم لأول مرة من قبل الباحث والديير Waldyer عام ١٨٨٠ للإشارة الى التراكيب الخيطية الموجودة في النواة. لقد درست هذه التراكيب بصورة كبيرة مقارنة ببقية العضيات الخلوية ففي العام ١٩٠٣ اشار الباحث سوتون Sutton الى ان الموروثات (الجينات Genes) محمولة على هذه التراكيب. وقد اثبت الباحث موركان Morgan خلال تجاربه على حشرة الدروسوفيلا وجود الجينات على الكروموسومات. ومما يميز هذه التراكيب عن غيرها قابليتها على التكاثر الذاتي والحفاظ على صفاتها الوظيفية والشكلية اثناء انقسام الخلية

المظهر الخارجي Morphology

تظهر الكروموسومات على شكل خيوط ملتوية داخل النواة وان طول الكروموسوم وحجمه يتغيران اثناء مراحل دورة الخلية. وان اطوار انقسام الخلية هي افضل المراحل لدراسة شكل الكروموسوم وخصوصاً الطور الاستوائي والطور الانفصالي حيث تظهر على شكل اجسام اسطوانية ذات كثافة عالية وتصطبغ بشدة بالصبغات القاعدية. يحوي كل كروموسوم منطقة (تخصر) تعرف بالقطعة المركزية centeromere أو Kinetochore والتي تقسم الكروموسوم الى ذراعين



تصنيف الكروموسومات Chromosomes classification

يمكن تصنيف الكروموسومات على اساس موقع القطعة المركزية الى اربعة اصنافوهي:

١- كروموسوم وسطي التمرکز Metacentric

حيث يكون موقع القطعة المركزية في وسط الكروموسوم تماماً حيث يقسم الكروموسوم الى ذراعين متساويين في الطول ويظهر على شكل حرف (V) باللغة الانكليزية اثناء الطور الانفصالي.

٢- كروموسوم تحت وسطي التمرکز Submetacentric

وفيه يكون موقع القطعة المركزية قريباً عن الوسط ويقسم الكروموسوم الى ذراعين غير متساويين في الطول ويظهر اثناء الطور الانفصالي على شكل حرف (L) وحرف (J) باللغة الانكليزية.

٣- كروموسوم نهائي التمرکز Telocentric

وفيه تقع القطعة المركزية عند احدى نهايتي الكروموسوم ويكون الكروموسوم مؤلفاً من ذراع واحد.

٤- كروموسوم تحت نهائي التمرکز Subtelocentric

وفيه تقع القطعة المركزية قرب احدى نهايتي الكروموسوم حيث ينقسم الكروموسوم الى ذراع طويل وذراع قصير ويطلق عليه ايضاً Acrocentric

الصفات التركيبية لكروموسومات خلايا حقيقة النواة Structural properties of the eukaryotic chromosomes

يتألف الكروموسوم كيميائياً من الحامض النووي DNA والبروتينات من نوع الهستونات Histones

واللاهستونات Nonhistones لتكون مايسمى بالليف البروتيني النووي Nucleoprotein fiber

١- بروتينات الكروموسوم protein chromosome

الهستونات Histones وهي بروتينات قاعدية أي انها تحمل شحنة موجبة عند الاس الهيدروجيني الفسلجي.

تحمل هذه الشحنة بواسطة مجاميع $+NH_3$ للحامضين الامينيين Lysine و Arginine اللذان يشكلان نسبة

(٢٠-٣٠)% من المجموع الكلي للحوامض الامينية في كل جزيئة هستون ويميل الحامض الاميني الى التجميع

باتجاه احدى نهايتي جزيئة الهستون وبالتالي تكون احدى نهايتي البروتين عالية الشحنة الموجبة. ان جزيئة DNA تحمل شحنات سالبة بكثافة بواسطة مجاميع الفوسفات PO_4 - السالبة الشحنة والتي تمثل العمود الفقري لل DNA ويعتقد ان هذه الشحنات السالبة تتفاعل مع النهايات الموجبة الشحنة للهستونات لتكون مركب متماسك يطلق عليه عادة الهستون النووي Nucleohistone وكل نوع يختلف عن الاخر من حيث نسبة الحامضين الامينيين اللايسين والارجنين كما يملك كل نوع رئيسي عدة انواع ثانوية . توجد الهستونات والحامض النووي DNA بنسب متساوية تقريباً في كروماتين اللبائن ويحافظ على هذه النسبة خلال دورة الخلية عن طريق التلازم في بناء الهستون وتضاعف ال DNA. تبني الهستونات فقط خلال طور (S-phase) من دورة الخلية وقد اثارت التجارب الى ان اي خلل في تضاعف ال DNA يتبعه هبوط في بناء الهستون والعكس صحيح

Nonhistones اللاهستونات

تشمل البروتينات اللاهستونية الكروموسومية جميع البروتينات الكروموسومية باستثناء الهستونات التي تعزل سوية مع ال DNA من الكروماتين ومن الصعوبة عزل ودراسة هذا النوع من البروتينات وذلك للأسباب التالية: (١) انها اقل تلازماً من الهستونات (٢) ان اللاهستونات تضم على الاقل ٢٠ نوع رئيسي من البروتينات وربما المنات من البروتينات الثانوية وقد اشارت العديد من الدراسات الى ان انواع بروتينات اللاهستون تكون اما محددة بانواع معينة من الخلايا او انها تكون اكثر وفرة في انواع معينة من الانسجة دون غيرها وان اللاهستونات تلعب دوراً تركيبياً في تنظيم الكروموسوم .

Nucleosomes النيوكليوسومات

عند تحرير الكروماتين من النواة وفحصه باستخدام المجهر الالكتروني تظهر تراكيب تشبه الخرز وقد تظهر مرتبطة بخيوط دقيقة او روابط او لا تظهر هذه الروابط حيث يعتمد ذلك على طريقة التحضير ويطلق على كل خرزة بالنيوكليوسوم (Nucleosome) وكل منها يصل قطرها (٧-١٠) نانوميتر، لقد تم اثبات امكانية عزل نيوكليوسوم مفرد بمعاملة الكروماتين بانزيم يسمى *staphylococcal nuclease* وبالتالي امكن دراسة مظهره ومكوناته بشكل تفصيلي حيث يظهر ان النيوكليوسوم مؤلف من حلزون ويخرج من نفس الموقع من النيوكليوسوم مكوناً لفتين متجاورتين مؤلفة من ١٤٦ زوج من النيوكليوتيدات الخاصة بال DNA ويملاً الفراغ المركزي للنيوكليوسوم ثمانية جزيئات من الهستون التي تكون بتماس مع الحلزون في مواقع خاصة تمتلك الهستونات في اللب تركيب منتظم جداً والمؤلف من: جزيئتين من H2A وجزيئتين من H2B وجزيئتين من H3 وجزيئتين من H4 يعني هستون) اما H1 فيكون بين النيوكليوسومات. ان النيوكليوسومات اصغر من ان تكون جينات حيث يعتقد ان الجين بصورة عامة يتألف من حوالي ١٠٠٠ زوج من النيوكليوتيدات ويظهر بانه يحتوي على تسلسلات نيوكليوتيدية خاصة قد تلعب دوراً مهماً في فعاليات تضاعف DNA وعملية تكوين الاتحادات الجديدة (Recombination) والطفرات والاستنساخ .

البروتينات الهستونية الرئيسية للأرنب الهستونات الوزن الجزيئيدالتون عدد الحوامض الامينية

النسبة المئوية لايسين+الارجنين

٣٠,٨	٢٤٤	٢٢,٥٠٠	H1
٢٠,٢	١٢٩	١٣,٩٦٠	H2A
٢٢,٤	١٢٥	١٣,٧٧٤	H2B
٢٢,٩	١٣٥	١٥,٢٧٣	H3
٢٤,٥	١٠٢	١١,٢٣٦	H4

Kinetochores = Centromere القطعة المركزية

ان القطعة المركزية Centromere التي تنشأ في منطقة التخصر الاولي primary constriction ترتبط وظيفياً بحركة الكروموسوم اثناء الانقسام حيث يتصل بالخيوط الدقيقة للمغزل يتراوح قطر هذه المنطقة من ٠,٢-٣ مايكرومتر وقد يحوي الكروموسوم الواحد على قطعة مركزية واحدة او اثنتين او العديد منها كما قد تكون غير محددة مثل كروموسومات الاسكارس وتتكون من مادة كروماتينية ويمكن ان تكون مركز نشوء التوبولين باللمرة وهو بروتين خاص بالخيوط الدقيقة .

التخصر الثانوي Secondary constriction

في بعض الكروموسومات يلاحظ وجود تخصر ثانوي في موقع معين وثابت من الكروموسوم وقد يكون التخصر طويل او قصير مثل منطقة تنظيم النوية Nucleolar organizing region

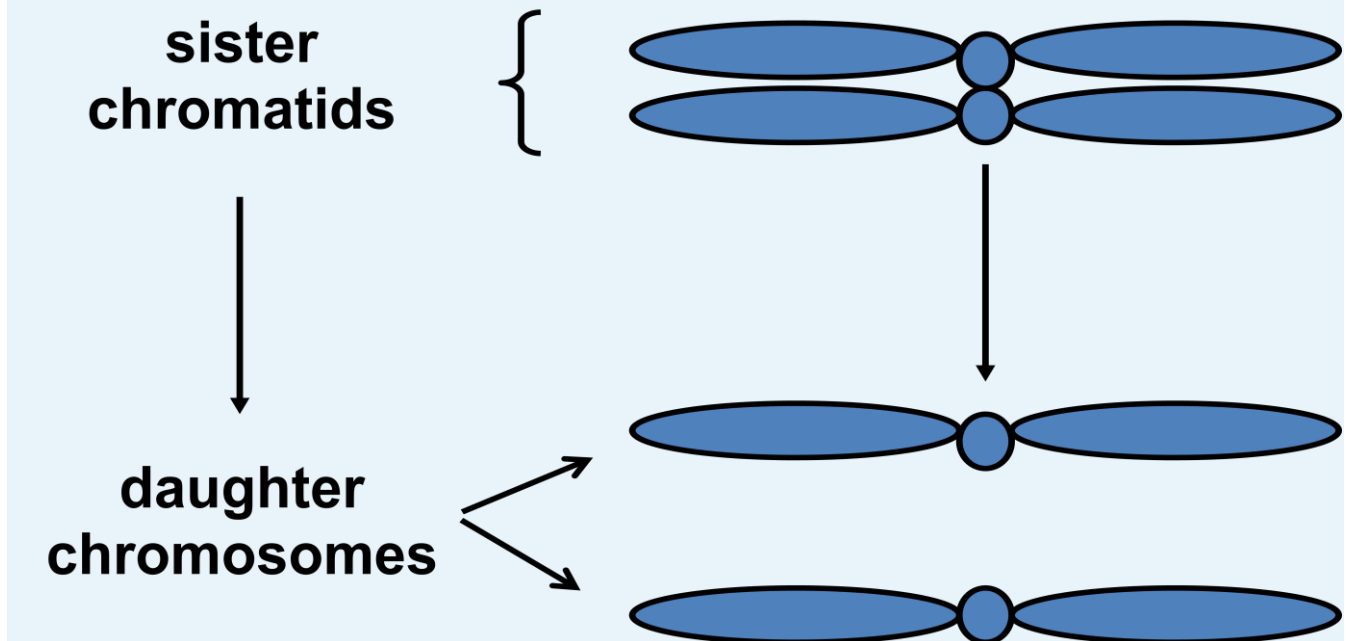
Telomere القطعة الطرفية

مصطلح يطلق على اطراف الكروموسومات وتمتلك وظيفة فريدة بعملها على منع الالتصاق بين نهايات الكروموسومات وبدونها تلتصق الكروموسومات مع بعضها. وهي عبارة عن تواليات متكررة من الحامض النووي DNA موجودة في نهايتي الكروموسوم الخطي لمعظم الكائنات حقيقيّة النواة وعدد قليل من بدائية النواة وتختلف اطوالها كثيرا باختلاف الانواع وهي تتراوح بين (٣٠٠-٦٠٠) زوج قاعدي في الخميرة الى عدة الاف من الازواج القاعدية في الانسان وتتكون اعتياديا من (٦-٨) صفوف متكررة غنية بالكوانين . اما اهميتها فهي تعوض عن التضاعف شبه المحافظ غير التام في نهاية الكروموسوم فضلا عن ان لها دورا مهما في الحماية ضد التركيب الجديد New recombination المتماثل وغير المتماثل وربط المكونات وهي تتميز عن الكسور الموجودة في الكروموسوم مزدوج الجديدة . وتكون هذه القطع فعالة فقط في الخلايا الجرثومية Germ cells والخلايا الجذعية وعدد معين من خلايا الدم البيض . يكون الكروموسوم في معظم الخلايا بدائية النواة حلقيًا Circular ولا يمتلك نهايات تعاني من التضاعف غير التام وهناك قطع صغيرة من كروموسومات البكتيريا مثل بكتيريا Streptomyces تكون بشكل خطي Linear حيث تحتوي على قطع طرفية الا انها تختلف عن القطع الطرفية

لحقيقة النواة في التركيب والوظيفة . هنالك نظريات تدعي بان بعد كل تضاعف في الخلايا الجسمية يحصل تقصيرا" ثابتا" للقطعة الطرفية والتي تأخذ دورا" في الشيخوخة وفي منع السرطان وان السبب في ذلك يعود الى ان القطع الطرفية تعمل كنوع من التأخير الزمني وانها قد تنفذ بعد عدد محدد من الانقسامات الخلوية وهذا يؤدي في النهاية الى فقدان بعض المعلومات الوراثية الحيوية من كروموسومات الخلية في الانقسامات التي تحدث في المستقبل .وان تقصير القطع الطرفية في الانسان يحث شيخوخة التضاعف والذي يوقف انقسام الخلية وهذه الآلية تسبب استقرارية المحتوى الجيني وتمنع تطور السرطان في خلايا الانسان المسنة Aged بواسطة تحديد عدد الانقسامات الخلوية وان الخلايا الخبيثة Malignant cells التي تتجاوز هذا التوقف تصبح خالدة Immortalized بواسطة امتداد القطعة الطرفية والسبب يعود الى فعالية Telomerase حيث ان انزيم النسخ العكسي مسؤول عن بناء القطع الطرفية . وان (١٠-٥) % من انواع السرطان التي تصيب الانسان تنشط مسلك التطويل البديل للقطع الطرفية الذي يعتمد Recombination mediated elongation .

التوابع Satellite

تمتاز بعض الكروموسومات الجسمية للانسان بامتلاكها مايسمى بالتوابع satellite وتعرف بانها عبارة عن اجسام كروية في الغالب وقد تكون متطاوله ترتبط باحدى نهايتي الكروموسوم بواسطة خيط رفيع من الكروماتين ويسمى الكروموسوم الحاوي على التابع satellite-chromosome او تكتب SAT-chromosome ويمتلك الكروموسوم المعين التابع وخيط ذو حجم وشكل ثابت



الكروماتين Chromatin

يطلق الكروماتين على التركيب المعقد للـ DNA والبروتينات الكروموسومية لخلايا حقيقية النواة. ان الوحدة التركيبية الاساسية للكروماتين هي النيوكليوسوم التي تم اكتشافها من قبل الباحث روجر كورنبرك عام ١٩٧٤ .



الكروموسومات Chromomeres

عندما تبدأ عملية تكثيف الكروموسومات خلال الطور التمهيدي من الانقسام المايوتوزي او المايوزي تتوضح تراكيب تشبه الخرز على طول الكروموسومات في المجاهر الضوئية. كل من هذه الخرز اكبر بكثير من النيوكليوسوم. ويشار الى هذه الخرز بالكروموسومات

Chromomeres. ويرى عدد من المتخصصين بالوراثة الخلوية بان الكروموسومات قد تطابق

الجينات او مجاميع الجينات هذه الفكرة التي طرحت لأول مرة من قبل

ماكلينتوك **Macklintoach** عام ١٩٣١. ان هذه النظرية تم بناؤها من خلال دراسة

كروموسومات الغدد اللعابية في حشرة ذبابة الفاكهة . ففي هذه الكروموسومات تكون كل

حزمة كما لو انها جين واحد او عدد قليل من الجينات. كما يعتقد ايضاً بان للكروموسومات

علاقة بمناطق التحزم (**Banding**) للكروموسومات المايوتوزية.

وان افضل دور يمكن ملاحظتها ودراستها بسهولة هو الطور القلندي **Leptotene** او الطور

التزاوجي **Zygoten** من الدور التمهيدي الاول **Prophase 1** من الانقسام الاختزالي حيث

تظهر كاجسام صغيرة في بداية تكثف المادة الكروماتينية وقد وصفت لأول مرة من قبل الباحث

Belling عام ١٩٣١ .

٢- الحامض النووي الرايبوسومي DNA للكروموسوم

يعتبر الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين (**DNA**) المادة الوراثية لجميع خلايا

كائنات حقيقية وبدائية النواة وهو عبارة عن خيوط مزدوجة متحلزنة. يتألف كل خيط من

نيوكليوتيدات متعددة **polynucleotides** وتتألف النيوكليوتيدة **Nucleotide** من

:

أولاً: قاعدة نايتروجينية: وتكون هذه القواعد على نوعين هما :

أ- البيورينات purines وأكثر انواع هذه القواعد شيوعاً في جزيئة DNA هي الادنين

Adenine والكوانين Guanine وهي اكبر حجماً من الصنف الثاني .

ب- البيريميدينات pyrimidine وهي اصغر حجماً من الصنف السابق وأكثر انواعها شيوعاً

في الـ DNA هي الساييتوسين Cytosine والثايمين Thymine .

ثانياً- سكر خماسي الكربون يسمى رايبوز منقوص الاوكسجين Deoxyribose.

ثالثاً- مجموعة الفوسفات PO4 .

عندما تتحد واحدة من القواعد النايتروجينية مع السكر الخماسي فانها تكون النيوكليوسيدة

Nucleoside وتتحد النيوكليوسيدة مع مجموعة الفوسفات لتعطي النيوكليوتيدة

Nucleotide ترتبط النيوكليوتيدات ببعضها بواسطة اواصر فوسفاتية ثنائية الاستر

phosphodiester bonds مكونة خيوط متعددة النيوكليوتيدات polynucleotide

strand. درس التركيب الكيميائي للحامض النووي DNA من قبل العديد من الباحثين وفي

عام ١٩٥٣ استنتج كل من ويلكنس Wilkins ورنالد Randall من دراساتهم حيود الاشعة

السينية في رؤوس حيامن الحبار بان خيوط النيوكليوتيدات المتعددة للـ DNA تكون لولبية

وليست ممدودة. وفي نفس السنة توصل باحثون اخرون ومن بينهم واطسون Watson

وكريك Crick الى وجود حلزونين في جزيئة الـ DNA وقدا موديلاً خاصاً بذلك كما توصلوا

الى استنتاجات اخرى عن جزيئة الـ DNA ومنها :

١- ان الحلزونين يرتبطان مع بعضهما باواصر هيدروجينية عن طريق القواعد النايتروجينية

فالقاعدة ادنين (A) ترتبط بالقاعدة ثايمين (T) للخيط او للحلزون المقابل بواسطة اصرتين

هايدروجينيتين اما الساييتوسين (C) فتتحد مع الكوانين (G) في الحلزون المقابل من خلال

ثلاث اواصر هيدروجينية .

٢- يشكل كلا خيطي الـ DNA حلزونات تلتف من اليسار الى اليمين.

٣- يتكون الاطار الخارجي من السكر والفوسفات (حيث ترتبط جزيئة سكر مع اخرى بواسطة

مجموعة الفوسفات) اما القاعدة النايتروجينية فترتبط بالسكر الخماسي ويكون اتجاهها نحو

الداخل .

٤- تشغل القواعد النتروجينية مستويات عمودية على المحور الطولي لجزيئة DNA وتظهر

بالتالي مصطفة واحدة فوق اخرى مثل قطع النقود المعدنية .

٥- المسافة من ذرة الفسفور الواقعة في المحيط الخارجي الى مركز محور جزيئة الـ DNA هي ١٠ انكستروم (وبالتالي فان عرض المتسلسلة الثنائية هو ٢٠ انكستروم)

٦- يتطلب عرض جزيئة الـ DNA الذي هو ٢٠ انكستروم الى ان تتزوج دائماً احدى قواعد البايريميدينات في السلسلة المقابلة لان تلازم اثنين من البيورينات يتطلب منطقة عرضها اكثر من ٢٠ انكستروم لكبر حجمها وتلازم اثنين من البايريميدينات يتطلب عرض اقل من ٢٠ انكستروم لصغر حجمها .

٧- بسبب التوزيع الالكتروني لاشكال القواعد النايروجينية فان الادين هو البيورين الوحيد القادر تركيبياً للارتباط مع الثايمين والكوانين هو البيورين الوحيد القادر على الارتباط بالسايتوسين. لذلك فان التزاوجات الممكنة في خيطي الـ DNA المتقابلين تكون T-A و G-C .

٨- يعمل الحلزون المزدوج دورة كاملة كل ١٠ ازواج من القواعد النايروجينية (أي كل ٣٥ انكستروم).

٩- لا يوجد تحديد في تسلسل القواعد النايروجينية في خيط الـ DNA ومن ناحية ثانية فان معرفة تسلسل معين في خيط واحد فان التسلسل في الخيط المقابل يتعين بسهولة. ان المصطلح مكمل complementary يستعمل للتعبير عن العلاقة بين خيطي الحلزون المزدوج، فمثلاً A هي مكملة لـ T و CGA هي مكملة لـ GCT والسلسلة او الخيط الكامل مكمل لسلسلة الخيط المقابل له