

الطفرات الوراثية وطرق الاصلاح بواسطة الـ (DNA) (دراسة تحليلية)

الصيدلانية

نعم بهجت احمد اديب

دبلوم عالي في الهندسة الوراثية والتقنيات الاحيائية

وزارة الصحة

بغداد - العراق

الخلاصة

هدف البحث إلى التعرف على الطفرات الوراثية وأسبابها وأنواعها وتأثيراتها وآليات انتقالها إلى المورث ، وكذلك احتمالات حدوث الطفرة وضرورتها ، وكذلك يهدف البحث لبيان طرق الاصلاح للطفرات من خلال الـ (DNA) وما هي العوامل التي تؤدي إلى ضرر الـ (DNA) وآليات الاصلاح موضحة بنماذج بيانية تعزز طرق الاصلاح، وقد تمحورت مشكلة البحث في أن هناك العديد من المواد الكيميائية لها القدرة على احداث طفرات وراثية او تغيرات كروموسومية ففي السنوات الأخيرة تم اكتشاف تأثير العشرات من تلك المواد التي لها القدرة على احداث تغيرات كروموسومية اذا ما تعرضت لها الخلية او النسيج وبتركيز محدد ولفتره معينه من الزمن. وقد افترض البحث أن محاولة التعرف على الطفرات الوراثية من شأنه أن يساعد في عملية اصلاح المشاكل الوراثية عن طريق إصلاح الـ (DNA) وهو ما يساعد على تجنب العديد من التشوهات والأمراض الوراثية، وقد توصل البحث لمجموعة من النتائج كان اهمها الآتي:

- 1- من الممكن أن نرث طفرة من والدينا ، كما أنه من الممكن أن تحدث لنا طفرات جديدة في خلايانا ولم تكن موجودة عند والدينا لأنها ببساطة حدثت بعد أن بدء خلقنا أو أن تخَلقنا. لذا فالطفرات قد تكون موروثه (من أحد الوالدين) أو غير موروثه .
- 2- قد تؤثر الطفرة على المورث بشكل عكسي، فبدلاً من أن تقل الكمية التي ينتجها المورث المصاب بالطفرة حدث العكس وزادت الكمية المنتجة و المسموح به داخل الخلية وهذه الزيادة بطبع تؤدي الخلية و يحدث المرض.

Genetic mutations and methods of repair by DNA (An analytical study)

ABSTRACT

The purpose of the research is to identify the mutations, their causes, types, effects and mechanisms of transmission to the gene, as well as the probability of occurrence of the mutation and its necessities. The aim of the research is to demonstrate the methods of repair of mutations through DNA and the factors that lead to DNA damage and the mechanisms of reform. The problem of research has been focused on the fact that many chemicals have the ability to make genetic mutations or chromosomal changes. In recent years, the effects of dozens of substances that have the potential to induce chromosomal changes if exposed to cell or tissue, Dah and a certain period of time. The research suggested that the attempt to identify genetic mutations would help in the repair of genetic problems through the repair of DNA, which helps to avoid many of the deformities and genetic diseases, and the research has reached a number of results, the most important of which is the following:

- 1- It is possible to inherit a mutation from our parents, and new mutations can occur in our cells that did not exist in our parents because they simply occurred after our creation began or created us. Thus mutations may be inherited (from one parent) or not inherited.
- 2- The mutation may affect the gene in reverse. Instead of decreasing the amount produced by the mutant gene, the opposite occurs and the amount produced and allowed within the cell increases. This increase in a pattern harms the cell and the disease occurs.

المقدمة

تعد الطفرة الوراثية عبارة عن تغير في تسلسل او عدد النيوكليوتيدات في الحامض النووي الذي يؤدي الى تكوين تسلسلات جديدة من التسلسلات من النيوكليوتيدات فينتقل اثارها بصفات معينة الى الالبناء. ان اصغر وحده وراثيه قابله لاحداث طفره وراثيه يطلق عليها ميوتون muton والذي يمثل اصغر عدد من النيوكليوتيدات المتنقلة والقادره على انتاج طفرات مظهرية. وان الميوتون يمكن ان يكون من الصغر لحد نيوكليتيده واحده ، تؤدي اغلب الطفرات الى اختلاف في عدد الكروموسومات او التغيرات في تركيب الكروموسوم الواحد وان هذه التغيرات ممكن ان تحدث بصورة تلقائية او بصورة مستحثه من خلال المطفرات (mutagens الاشعاع والمواد الكيماوية . اذا كان التغير على مستوى الجين قد يؤدي الى تغير في صورته اي تحول الى حاله اخرى ، وقد يكون هذا التغير خطرا يؤدي وقف عمل الجين لعملية معينة كانتاج انزيم او هرمون ويصبح موقف النشاط او قد يقلل هذا التغير من انتاج الجين او قد يزيد هذا التغير من مقدرة الجين في انتاج نشاط معين.

المبحث الأول

منهجية البحث

أولاً: مشكلة البحث

تتمثل مشكلة البحث في أن هناك العديد من المواد الكيماوية لها القدرة على احداث طفرات وراثيه او تغيرات كروموسوميه ففي السنوات الأخيرة تم اكتشاف تأثير العشرات من تلك المواد التي لها القدرة على احداث تغيرات كروموسوميه اذا ما تعرضت لها الخلية او النسيج وبتراكيز محدده ولفتره معينه من الزمن. وان هذه الكيماويات مثل غاز الخردل وحامض النتروز HNO2 وهيدروكسيل الامين والعوامل الالكليه alkylating agent التي تتفاعل مع مناطق معينه من المادة الوراثيه ضمن الكروموسوم مسببه بذلك تغير في بنائه الوراثي وتأثيرها يكون اخطر من الأشعة المؤينة حيث تؤدي الى تغيرات نوعيه وكميه في المادة الوراثية تقود الى الطفرات الوراثية وذلك لقدرتها على النفاذ الى داخل النواة والتفاعل مع المادة الوراثية.

ثانياً: أهمية البحث

تأتي أهمية البحث من كونه تضمن موضوع مهم وهو الطفرات الوراثية وطرق الإصلاح عن طريق الـ (DNA) لاسيما بعد أن ازدادت حالات التشوهات الولادية المختلة والتي يعد اغلبها على العامل الوراثي ، فقد جاء البحث الحالي ليسلط الضوء على ابرز التطورات في هذا المجال.

ثالثاً: هدف البحث

يسعى البحث لعدة أهداف من بينها التعرف على الطفرات وأسبابها وأنواعها وتأثيراتها وآليات انتقالها إلى المورث ، وكذلك احتمالات حدوث الطفرة وضرورتها ، وكذلك يهدف البحث لبيان طرق الإصلاح للطفرات من خلال الـ (DNA) وما هي العوامل التي تؤدي إلى ضرر الـ (DNA) وآليات الإصلاح موضحة بنماذج بيانية تعزز طرق الإصلاح.

رابعاً: فرضية البحث

يسعى البحث إلى فرضية رئيسة مفادها (أن محاولة التعرف على الطفرات الوراثية من شأنه أن يساعد في عملية اصلاح المشاكل الوراثية عن طريق إصلاح الـ (DNA) وهو ما يساعد على تجنب العديد من التشوهات والأمراض الوراثية)

المبحث الثاني الطفرة MUTATION

أولاً: مفهوم الطفرة

في علم الوراثة الطفرة هي خطأ في نسخ المورثات عند قيام الخلية بإعادة استنساخ نفسها... و بصيغة أخرى هي أي تغيير مفاجئ يصيب المادة الوراثية .. وقد اهتم العلماء بدراسة الطفرات لأهميتها على الصعيد الطبي بسبب الأمراض التي يمكن أن تسببها كمرض السرطان وغيره ...

1. قد تحدث الطفرات على مستوى الكروموسومات فتسمى بالطفرات الكروموسومية chromosomal mutations ... قد يسبب هذه الطفرات تغيير في عدد الكروموزومات لدى الكائن الحي و قد تحدث بتغيير بطراً على جزء من كروموسوم واحد ...

2. و قد تحدث الطفرات على مستوى الـ DNA بتغيير زوج من النيوكليوتيدات او تبديل موضعها على الشريط ... وتسمى هذه الحالة من الطفرات بالطفرات المورثية او النقطية .. point mutations

3. كما تم التعرف عند E.coli على عدة مورثات التي إذا تعرضت إلى طفرات تتسبب في ظهور مفرط لطفرة في كامل العدة الوراثية تسمى هذه المورثات بالمطفرات [1]

ثانياً: أسباب حدوث الطفرات

تنتج بعض الطفرات عن الأخطاء التي تحدث عند تكوّن نسخ من DNA أثناء الانقسام الخلوي. وتتسبب عوامل تسمى المطفرات في حدوث بعض الطفرات. وتشمل المطفرات بعض الكيمياءات وأشكال متنوعة من الإشعاع. وهي كما يأتي: [2]

الطفرة المورثية Point mutation

كل مورث يصنع بروتين مختلفاً عن البروتين الذي يصنعه المورث الآخر ، لذلك على الخلية قراءة ما بداخل المورث لكي تصنع البروتين المناسب . إن خطوات تحضير البروتين من المورث مكتوبة بلغة خاصة بها تسمى الشفرة الوراثية و حروف هذه اللغة عبارة عن أجزاء كيميائية صغيرة مترابطة جنباً إلى جنب كما هي الحال في حروف اللغة العربية كمثال. وتسمى هذه الجزيئات المترابطة بالأحماض نووية وتختلف أنواع البروتينات عن بعضها البعض باختلاف ترتيب هذه الأحماض النووية . لذلك فإن أي خلل يحصل في هذا الترتيب يؤدي لخلل في تكوين البروتين. ويسمى هذا الخلل بالطفرة . لذلك فإن تعريف الطفرة الوراثية هو حدوث خلل في ترتيب الأحماض النووية في المورث (أي خلل في ترتيب). وقد تحدث الطفرة في داخل خلية واحدة من الجسم وقد تكون في جميع الخلايا . وعند وجودها في جميع الخلايا فإنها توحى لنا أنها قد حدثت في وقت مبكرة عند تخلّقنا (عندما كان عدد الخلايا في جسمنا قليلاً)، أو قد تكون الطفرة موجودة في البويضة أو الحيوان المنوي الذي خلقنا منه، لأن جميع خلايا جسمنا مستنسخة من خلية واحدة (التي هي البويضة الملقحة بالحيوان المنوي) . [3]

لذلك فمن الممكن أن نرث طفرة من والدينا ، كما أنه من الممكن أن تحدث لنا طفرات جديدة في خلايانا ولم تكن موجودة عند والدينا لأنها ببساطة حدثت بعد أن بدء خلقنا أو أن تخلّقنا لذا فالطفرات قد تكون موروثة (من أحد الوالدين) أو غير موروثة .

قد يكون كائن ما لديه عدد من الطفرات في بعض المورثات ولكن لم تسبب له مشاكل صحية . فليس كل الطفرات مؤذية، وإلا لأصبنا بالأمراض منذ أن ولدنا أمهاتنا. قد تكون الطفرة مؤذية أو غير مؤذية ، وإليك هاتين القاعدتين والتي في الغالب لا تكون فيه الطفرة طفرة مؤذية: [4]

القاعدة الأولى : إذا حدثت الطفرة خارج حدود المورث . أي لم تحدث في المورث نفسه ولكن حدثت بجانبه في المكان الفاصل بين المورثات.

القاعدة الثانية: إذا حدثت الطفرة داخل حدود المورث ولكنها حدثت فقط في نسخة واحدة من المورث (ولنقل في النسخة التي ورثتها من أبوك)، ولم يصب المورث الأخرى (الذي ورثته من أمك) بأي عطب.

هذه قاعدة عامة ولكن هناك عدة استثناءات للقاعدة الثانية والتي تكون فيه الطفرة مؤذية حتى وإن كانت موجودة في نسخة واحدة من المورث . وإليك بعضاً منها: [5]

- 1- عندما ينتج المورث المعطوب (المصاب بطفرة) بروتين غير طبيعي (معطوب) فيفسد هذا البروتين ،البروتين الطبيعي الموجود في الخلية والذي ينتجه المورث السليم .
- 2- عندما تكون الكمية التي ينتجها المورث السليم لا تكفي في سد النقص الحادث من عطب في المورث الثاني ، كأن تحتاج الخلية مثلاً لكمية معينة (100 وحدة مثلاً) من البروتين المسمى ببروتين الفراكس ،مثلاً،لذلك فإن المورث السليم لوحدة لا يستطيع أن ينتج المائة وحدة لوحدة لان طاقته الإنتاجية لا تتعدى 50 وحدة حد أقصى ،لذلك فالكمية في داخل الخلية تكون ناقصة، وهنا يحدث المرض.
- 3- قد تؤثر الطفرة على المورث بشكل عكسي، فبدلاً من أن تقل الكمية التي ينتجها المورث المصاب بالطفرة حدث العكس وزادت الكمية المنتجة و المسموح به داخل الخلية وهذه الزيادة بطبع تؤدي الخلية و يحدث المرض.

ثالثاً: تأثير الطفرات

كل خلية في الجسم كما ذك RNA يوجد فيها نفس عدد المورثات الموجودة في بقية الخلايا. فهل يعني أن وجود مورث معطوب في جميع خلايا الجسم يؤدي إلى إصابة جميع أعضاء الجسم بالمرض؟ الجواب لا ليس بالضرورة. إن الخلية التي لا تحتاج للمادة البروتين التي ينتجها هذا المورث لا تتأثر إطلاقاً بوجود هذه الطفرة لأنها ببساطة لا تحتاج هذا البروتين. ولنتخيل مثلاً أن الرجل ما -مثلاً- إحدى المورثات تالفة. هذا المورث مهم لخلايا العين بشكل خاص لذلك قد يحدث مرض في عينه، ولكن ليس حتماً أن تتأثر بقية الأعضاء بهذا التلف، لأنها كما قلنا ليست في حاجة للمادة التي ينتجها هذا المورث المعطوب. هذا من جهة، ولكن في بعض الأحيان قد يكون المورث مهم لعدة أعضاء في الجسم وليس عضو واحد، فمثلاً من الممكن أن تكون هذه المادة مهمة للعين، وللقلب والمخ. مما يؤدي إلى أذية ومرض الخلايا الموجودة في هذه الأعضاء فتؤدي بأمراض في هذه الأعضاء الثلاثة. لذلك قد يصاب بعض الناس بمرض وراثي في بعض الأعضاء ناتج عن طفرة (تلف) في مورث واحد. يجعلهم يعانون من عدة مشاكل في أعضاء مختلفة من أجسامهم قد تبدو لنا من أولى وهلة ليس بينها علاقة أو روابط. [6]

مثلاً مرض الابيضاض الوراثي : يكون فيه الجلد شديد البياض والشعر فاتح اللون والعينين زرقاوان (يحدث نتيجة نقص بروتين خميرة) يحتاجه الجلد لتكوين الصبغة الجلدية ولكن هذا البروتين مهم أيضاً لشعر وللعينين. ونظراً لأن هذا البروتين غير مهم لخلايا الكبد والقلب -مثلاً- لا تتأثر هذه الأعضاء بالمرض حتى وإن كان جميع خلايا الكبد والقلب فيها هذا المورث المعطوب.

رابعاً: كيف تحدث الطفرة المورثية

يمكن تقسيم الطفرات التي تطرأ في ال DNA بحسب نوع الضرر الذي تحدثه في الحمض النووي ...



1 – الطفرة بالتبديل (missense or Substitution mutation): تتم هذه الطفرات بتبديل نيوكليوتيد معين من الشريط مما يؤدي إلى تغيير نيوكليوتيد الـ mRNA المنسوخ عنه... قد يؤدي إلى تغيير حمض أميني واحد الأحماض الأمينية الناتجة عن عملية تجميعها قبل تشكيل البروتين مما يغير خصائص هذا البروتين هذه الصورة مقارنة بين الـ DNA السليم و DNA حدثت فيه طفرة بالتبديل كما نرى باللون الأصفر الحمض الأميني الجديد. [7]



• مرض بروجيريا ..

مرض بروجيريا لا يعتبر وراثيا بالمعنى الصحيح إذ لا ينتقل إلى المريض من أحد الوالدين، بل ينتج عن طفرة بالتبديل جينية تجسري فسي الجنين خلال الحمل . وقد ظلت الموروثة المسؤولة عن هذا المرض مجهولة لمدة طويلة نظرا لصعوبات تقنية عديدة أهمها أن عدد المرضى المستهدفين للدراسة قليل و يتوزع في مناطق متباعدة، إلا أن العلماء توصلوا مؤخرا لمعرفة السبب، فقد ألقى بعض الباحثين نظرة على المنظومة الجينية لعشرين مريضا بالبروجيريا وأبائهم فوجدوا أن 18 مريضا من هؤلاء يحملون التغيرات نفسها في جين LMNA الموجود على (الكروموزوم رقم 1). وكان الخلل هو استبدال لقاعدة DNA واحدة، مما أدى إلى استبدال الحمض الأميني غوانين بالحمض الأميني أدنين وظهور المرض . [8]

• الأعراض



يبدو ضحايا مرض "بروجيريا" طبيعيين عند ولادتهم، ولكن مع بلوغهم الشهر الثامن تظهر عليهم أعراض الشيخوخة المتسارعة، حيث تتجدد بشرتهم وتتخذ مظهر جلد قديم جدا، وتصبح العظام هشّة، ويتساقط شعر معظم الأطفال المصابين ويصبحون صلعاً في سن الرابعة . ولا ينمو طول الطفل ليزيد عن المتر الواحد وتشخّص أعضاؤه الداخلية، وحتى كمراهقين لا يزيد وزن الأطفال المصابين بالبروجيريا على 13-16 كيلو غراما. ويشكو المريض غالبا من أعراض تصيب أناسا متقدمين بالسن، مثل أمراض القلب الوعائية الشديدة severe cardiovascular diseases،

هذا بالإضافة إلى تصلب المفاصل، ويكون الرأس ضخما بالنسبة للوجه والفك السفلي، كما أن مظهر الأطفال عموما يكون متشابها بالرغم من اختلاف نسب الأطفال إلى العائلات أو العروق المختلفة.

2- الطفرة بالحذف أو الإضافة frameshift mutation :



تتم هذه الطفرة بحذف نيوكليوتيد من DNA - أو إضافته - .. مما يؤدي إلى تغيير الأحماض الأمينية من النيوكليوتيد المحذوف أو المضاف وحتى نهاية الشريط المنسوخ وضرر هذا النوع من الطفرات يكمن في أنها تحدث تغييرا مستمرا في شفرة الـ RNA المنسوخ ... كما نعلم أن شفرة الـ RNA يتم تقسيمها على شكل ثلاثيات كل ثلاثية معنية بحمض أميني محدد فعند إضافة أو حذف نيوكليوتيد ستتجرف جميعها كي تعطي بروتين مختلف كليا . [9]

و هذه الجملة مثال للتوضيح ...

لدينا الجملة : THEBIGCATATETHERAT

بعد تقسيمها لثلاثيات تصبح كالتالي THE BIG CAT ATE THE RAT

عند حذف حرف تصبح الجملة THEIGCATATETHERAT

بعد تقسيمها لثلاثيات تصبح كالتالي THB IGC ATA TET HER AT

هكذا نرى أن حذف حرف واحد اثر على تشكيل باقي الكلمات ... و هذا ما يحدث في الشريط عند حذف أو إضافة نيوكليوتيد

طفرات التبديل و تأثيرها the effect of missense mutations

يوجد أنواع عديدة من طفرات التبديل ... هذه الطفرات قد لا تحدث أي تأثير على سلسلة الببتيدات المترجمة من شريط الـ mRNA و قد تحدث تأثيرات جذرية على السلسلة .. و فيما يلي سنعرض تقسيم طفرات التبديل بناءا على تأثيرها على السلسلة هذا الجدول يعبر عن ما يلي: [10]

في السطر الأول شفرة الـ DNA الأصلية دون أن يطرأ عليها أي تغيير
في السطر الثاني شيفرة الـ RNA المنسوخة عن الـ DNA الذي يعلوها
و السطر الثالث يعبر عن الأحماض الأمينية المترجمة من سلسلة RNA

TAC	GTG	ATA	CCA	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAU	GGU	UUC	AUC	UGA
Met	his	tyr	gly	phe	ile	-

1- الطفرة التبديلية المؤثرة Missense mutation

TAC	GTG	ATA	GCA	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAU	CGU	UUC	AUC	UGA
met	his	tyr	arg	phe	ile	-

كما في الجدول مكان الطفرة محدد باللون البرتقالي ، يتم تبديل ينوكليوتيد C بالنيوكليوتيد G من الـ DNA الأصلي مما يؤدي إلى تغيير في الـ RNA المنسوخ ... و هذا التبديل يغير في الثلاثية المسؤولة حمض الغلايسين فيتبدل هذا الحمض إلى الأرجينين .. و ... هذه الطفرة أحدثت تبديل حمض إلى حمض آخر مختلف عنه كيميائيا مما يؤدي إلى تغيير البروتين الواجب تصنيعه ...

2- الطفرة التبديلية المحايدة Neutral Mutation

TAC	GTG	ATA	CGA	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAU	GCU	UUC	AUC	UGA
met	his	tyr	ala	phe	ile	-

في هذه الحالة نرى انه طرأ تبديل في سلسلة الـ DNA نتج عنه تبديل حمض الغلايسين بحمض الالانين ... هذا التبديل لن ينتج عنه تأثيرات كبيرة كما حدث في الحالة السابقة .. لأن حمض الالانين لا يختلف كيميائيا بقدر يؤدي إلى إحداث فرق كبير في البروتين الناتج .. فكلا الحمضين غير قطبيين و هذا ما يجعل هذه الطفرة غير مؤثرة عندما درس العلماء هذا النوع من الطفرات ذهلوا بسبب لأن إمكانية حدوثها كانت أعلى مما توقعوا و هي من أكثر الطفرات انتشارا

3- الطفرة التبديلية الصامتة Silent mutations

TAC	GTG	ATA	CCG	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAU	GGC	UUC	AUC	UGA
met	his	tyr	gly	phe	ile	-

هذا النوع من الطفرات لا يؤثر على سلسلة الأحماض الأمينية إطلاقا .. فعندما يتم تغيير نيوكليوتيد يعطي شفرة ثلاثية أخرى تعطي نفس الحمض الأميني .. و لذا سمي هذا النوع بالطفرة الصامتة [11]

4- الطفرة التبديلية المثبطة Nonsense mutations

TAC	GTG	ATT	CCA	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAA	GGU	UUC	AUC	UGA
met	his	-	-	-	-	-

هذا النوع من الطفرات عبارة عن تغييرات في سلسلة DNA ينتج عند نسخ ال mRNA منها شفرة توقف .. و في هذه الحالة ينتج لدينا بروتين مثبط لا وظيفة له و هناك حالات أخرى يحدث فيها طفرات ك طفرة المضاعفة Duplications mutations التي تحدث خلال تكرار استنساخ احد فقرات المورث. فتحدث نسخة إضافية من احد المورثات هذا النوع من الطفرات لها خصائص تجعلها مفيدة بسبب: [12]

1- عبر الزمن يمكن أن تكون واحدة من هذه الطفرات أساس لظهور وظيفة جديدة مميزة وبالتالي أساس للانتخاب الطبيعي.

2- عندما يبقى مورثن متوازيين متساوين في التتالي والوظيفة، فأن ذلك يبقى مستودعا احتياطي للتغييرات. هذا يوضح مبدأ المورث السائد والمورث المسود، حيث المسود يكون على المورث الموازي.

بعد طفرة استنساخية، نرى أن وبعد زمن من الأجيال يتشكل احد الأمرين: [13]
ظاهرة في مجموعة الأحفاد تسلط الضوء على اختلاف عن بقية المجموعة الأصلية التي انفصلت عنها و لهذا تتميز بقدرتها على خلق حاجز بيولوجي بين المجموعة الأصلية، مما يعني ظهور فصيلة جديدة غير قادرة على التزاوج مع الأصل.

خامسا: احتمالات حدوث الطفرة وضرورتها

الطفرة يجب أن تحدث في المادة الوراثية المشاركة بالعملية الجنسية للتكاثر، حتى يمكنها الانتقال إلى الأجيال اللاحقة والبقاء في الحوض الوراثي. وعلى عكس الانتخاب الطبيعي، الذي يقلل كمية التنوع في الحوض الوراثي.

نرى الطفرات تزيد التنوع عبر إدخال مورثات جديدة إلى الحوض الوراثي . [14]
عملية نسخ ال DNA عالية الدقة، والأخطاء في النسخ تتراوح بين خطأ واحد من مليار، حتى واحد من بليون حرف. غير أن احتمال إصابة الجين بالطفرة لا يزيد عن 1000000 إلى 10000000. ومن حيث أن الإنسان يملك 30000 جين، فمن المتوقع أن تصاب ستة جينات على الأقل بطفرة واحدة لكل منها، مما يجعل الطفرة ظاهرة طبيعية شائعة.

حسب ما نعرف اليوم فأجزاء كبيرة من شريط الـ "DNA عاطلة" وراثيا، أي أنها تنسخ من جيل لآخر، ولكنها ليست "فعالة"، أي لا يتم تركيب البروتينات بناء على معلوماتها، وبالتالي لا تدخل في تحديد صفات الكائن الحي. و جزء كبير من الطفرات يحصل في الأجزاء العاطلة من المادة الوراثية التي لا تحتوي على مورثات فعالة. ولذلك تعتبر معظم الطفرات "محايدة" بالنسبة للانتخاب الطبيعي. أي أنها لا تزيد فرص حياة الكائن ولا تنقصها و لا تزيد احتمالية ظهور صفات جديدة عدد الطفرات هو المحدد الأساسي لسرعة التطور، لأن الطفرات هي ما يدخل التنوع إلى الحوض الوراثي. ولكن على المدى القصير، يمكن للحوض الوراثي أن يتطور بسرعة نسبيا من الطفرات "المخزنة" في المادة الوراثية العاطلة. ولكن طريق الطفرة حتى تصبح ميزة تجاه الانتخاب الطبيعي لا يزال طويلا بسبب: [15]

- 1- أن الكثير من الطفرات تصب في الأجزاء العاطلة من المادة الوراثية -في الكائنات التي تتكاثر عن طريق التزاوج، يأتي نصف المادة الوراثية من أحد الزوجين، وبالتالي فقد تبقى الطفرة في الجزء الذي لم يستخدم.
- 2- الكثير من الصفات الوراثية يتكون من زوج من الصفات، واحدة مسيطرة والأخرى ضعيفة، وكثيرا ما تكون الطفرة في الصفة الضعيفة. وبالتالي لا تتفعل الطفرة في حياة الكائن الحي في هذا الجيل. وتبقى الطفرة كامنة حتى يصبح هناك عدد كاف من الأفراد يحملون الصفة الضعيفة قبل أن يتشكل أفراد يحملون الطفرة بشكل مضاعف.
- 3- معظم الطفرات التي تظهر بشكل مورثات فعالة تؤدي إلى حصول أخطاء في عمل المادة الوراثية (أمراض أو تشوهات وراثية)، وبالتالي فالأفراد الذين يحملون هذه الصفات تتم تصنيفهم عبر الانتخاب الطبيعي، فيموتون في عمر مبكر دون أن يورثوا الطفرة للأجيال القادمة .

سادسا: اسباب الطفرات

هناك عدة أسباب لنشوء الخطأ، أهمها خطأ بسبب النقل من النواة إلى الناقل RNA أو من الناقل إلى البلازما. كما يمكن أن ينشئ الخطأ في عملية انقسام الخلية بسبب التأثير بالمواد الكيميائية أو الإشعاعية أو بسبب فيروس. في الكائنات المتعددة الخلايا يمكن للطفرة أن تحدث عند استنساخ احد الخلايا المتعددة، مما يعني أن كثرة الخلايا تزيد من فرصة الإصابة بالطفرة. الأمر الذي من الممكن أن يؤثر على احد الوظائف للكائن، ليؤدي إلى المرض أو الموت أو أفضلية أو لا شيء على الإطلاق، ولكنها على كل الأحوال تنضم إلى حوض التغييرات الوراثية الكامنة أي الحيادية. الطفرات الحيادية جزء من نظرية **Punctuated equilibria** التي عوضت عن خطأ في نظرية داروين والتي يمكن اختصارها محتواها بالعرض التالي: [16]

الطفرات التي حفظت في حوض الطفرات الكامنة قد تستخدم في المستقبل عند حدوث تغيرات تضع الكيان الحي أمام اختبار القدرة على المقاومة من أجل البقاء. وعلى عكس الانتخاب الطبيعي، الذي يقلل كمية التنوع في الحوض الوراثي. نرى الطفرات تزيد التنوع عبر إدخال مورثات جديدة إلى الحوض الوراثي.

المبحث الثالث

الجانب العملي إصلاح الذي ان اي DNA Repair

إن الحمض النووي في الخلية خاضع للعديد من التغييرات الكيميائية ، و لكي تبقى الشفرات المرمزة في شريط الDNA فعالة فيجب على هذه التغيرات الكيميائية أن تصحح و أي فشل في هذا التصحيح يؤدي الى ظهور الطفرة. إن النشرة الأخيرة للجينوم البشري أوضحت وجود 130 مورث تساهم منتجاتها في عملية تصليح ال DNA داخل الخلية

أولا: العوامل التي تؤدي إلى ضرر ال DNA

- الإشعاعات ذات طول موجي محدد. مثل إشعاعات التآين (gamma rays and x-rays) أشعة غاما و أشعة x و أشعة UV-C "الفوق بنفسجية" ذات الطول الموجي (260 nm ~) التي تنغرس بشدة في ال DNA ، و أيضا الأشعة فوق البنفسجية ذات الطول الموجي الأكبر UV-B التي تؤثر أيضا على غلاف الأوزون
- الاوكسجين الراديكالي ذو النشاط الكيميائي المرتفع الذي ينتج عن العمليات الحيوية داخل الخلايا
- المواد الكيميائية المتواجدة في البيئة .. ك بعض الهيدروكربونات كالمتواجدة في السجائر و بعض المنتجات الميكروبية أو النباتية .. كالالفاتوكسين
- بعض الكيماويات المستخدمة في علاج الامراض كالسرطان مثلا

ثانياً: أنواع الضرر في ال DNA

- 1- أضرار تخص الأربع قواعد في ال DNA (A, T, C, G) فيمكن أن تتحول أو تساهميا و توضع بأماكن مختلفة أو يمكن حدوث عدم توافق في ارتباط النيوكليوتيدات المتقابلة و من أكثر الحالات انتشارا تبديل زمرة امينية (أي القيام بعملية ("deamination") لتؤدي الى تغيير نيوكليوتيد .. C إلى T مثلا . و يمكن عدم التوافق بين النيوكليوتيدات بسبب فشل تفسير و قراءة ال DNA أثناء التصنيع المثل الأكثر انتشارا : اندماج البيريميدين يو pyrimidine U المتواجد في ال RNA بشكل طبيعي بدلا من T .
- 2- الكسر في شريط الأساس

يمكن أن يقتصر على كسر في شريط واحد من ال DNA يسمى ب كسر شريط وحيد (a single-stranded break, SSB) . و يمكن أن يكسر كلا الشريطين ليسمى بكسر شريط مضاعف (a double-stranded break (DSB) يمكن أن يسببه الإشعاعات التأينية ، و المنتجات الأيونية تقوم به بشكل أفضل.

3- الارتباط العبوري Crosslinks الذي يمكن أن يتشكل بين القواعد

- قد يحصل بين قواعد الشريط الواحد .. أو في القواعد المتقابلة لكلا الشريطين بسببه الأدوية الكيميائية
تصلح القاعدة المتضررة
القواعد المتضررة أو غير المتوافقة يمكن أن تصلح بعدة طرق
- العكس الكيميائي المباشر .. (بعكس التفاعل الذي أدى إليها)
 - تصلح القطع المتضررة : تزال فيه القاعدة أو القواعد المتضررة و تستبدل بقاعدة صحيحة في موضع الخلل الذي حدث في ال DNA
- هناك 3 أنماط لتصلح القطع المتضررة و لكل طريقة تختص مجموعة من الأنزيمات
- 1- تصلح قطع القواعد (BER) Base Excision Repair
 - 2- تصلح قطع النيوكليوتيدات (NER) Nucleotide Excision Repair
 - 3- تصلح عدم التوافق (MMR) Mismatch Repair

1- العكس المباشر للضرر الأساسي

إن أكثر سبب لحدوث الضرر في ال DNA و الطفرات الجينية عند الإنسان هو الإضافة التلقائية للمجموعة الميثيلية (-CH₃) كمثال لعملية الالكلة (نزع زمرة الكينية) .. لحسن الحظ معظم هذه التغييرات تُصلح بفعل انزيمات تسمى بالغلايكوسيلاز glycosylases .. فعندما يحدث عدم توافق اثر تبديل C ب T اثر عملية الالكلة ... تقوم هذه الانزيمات بإصلاح عدم التوافق الحاصل بإعادة T إلى C و هذا يتم بدون الحاجة إلى تكسير ال DNA و كسر الأشرطة .

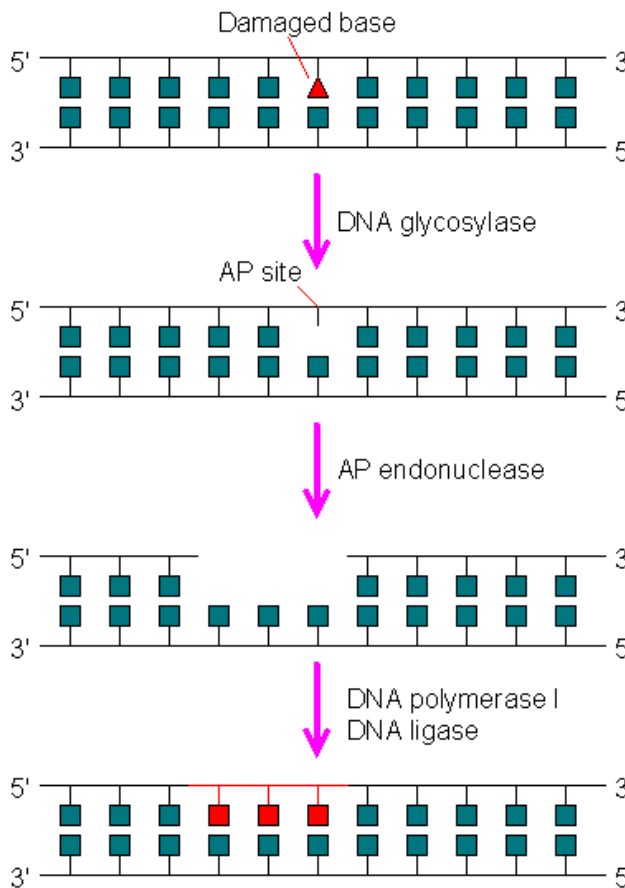
بعض العقاقير المستخدمة لعلاج السرطان chemo تحدث ضررا في ال DNA عبر الالكلة بعض زمر الاكيل يمكن أن تزال بفعل بروتين ناتج عن الجين MGMT ، هذا البروتين قادر على القيام بهذه العملية مرة واحدة فقط لذا فإن إزالة كل الزمر تتطلب جزيئات إضافية من البروتين آليات العكس المباشر للضرر تعاني من بعض المشاكل و أهمها ان هذه الآليات تعتبر مبذرة جدا !!!

التبديلات التي تحدث في ال DNA لا تعد و لا تحصى و كل تبديل على حدى يحتاج لآلية مخصصة لذا تحتاج الخلية لآليات أكثر عمومية قادرة على تصحيح كل انواع الضرر الكيميائي مع عدة عمل محددة ... هذه الحاجة تقابل باليات التبديل للقطع المتضرر.

2- آليات تصليح القطع المتضررة

1- تصليح قطع القواعد (BER) Base Excision Repair

- .. يمكن تلخيص العملية فيما يلي فيما يلي :
- إزالة القاعدة المتضررة (و تحدث تقريبا 20,000 مرة في خلايا جسمنا يوميا) عبر أنزيم DNA glycosylase ، يوجد لدينا على الأقل 8 مورثات تشفر DNA glycosylase مختلف عن الأخرى و كل أنزيم مسئول عن إزالة خطأ معين من الضرر الذي يصيب القواعد
- ثم يقوم نفس الإنزيم بإزالة الريبوز و الفوسفات المتعلقة بهذه القاعدة من شريط الDNA .. مخلفة بعد ذلك فجوة ، يوجد لدينا جينان مسئولان عن تشفير أنزيمات لهذه الوظيفة ... يقوم بهذه العملية أنزيم AP endonuclease لدى بكتيريا E.coli ... المقصود ب (AP) .. الموقع المصاب .. "abasic site" أو "AP site"



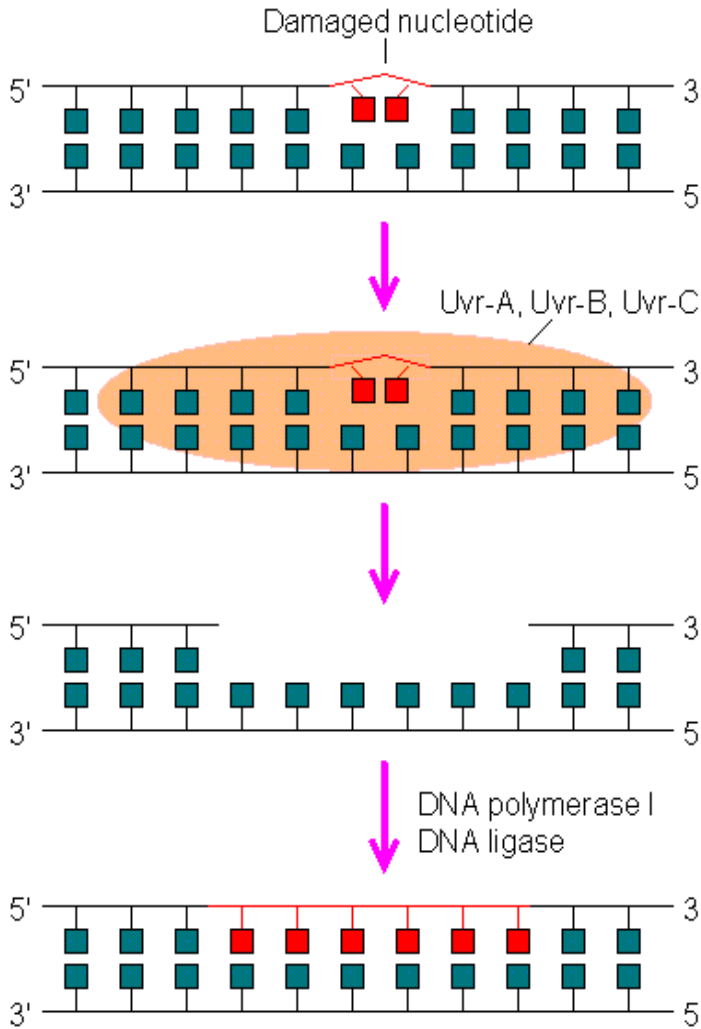
- إعادة وضع النيوكليوتيد الصحيح .. و هذه العملية تعتمد على DNA polymerase beta, من 11 DNA polymerases مشفرة في جينائنا
- ثم إعادة تغليف الكسر في سلسلة الDNA .. يوجد إنزيمان يستطيعان القيام بهذه العملية .. في بكتيريا E.coli هما DNA polymerase I و DNA ligase و كلاهما يحتاجان الATP لتأمين الطاقة اللازمة

2- تصليح قطع النيوكليوتيدات Nucleotide Excision Repair (NER)

يختلف الNER عن الطريقة الأولى بعدة نقاط

- 1- تستخدم أنزيمات مختلفة
- 2- في حالة وقوع ضرر لدى قاعدة واحدة فقط تقوم هذه العملية بإزالة مكان واسع حول المنطقة المتضررة حتى في حال سلامة النيوكليوتيدات المحيطة .. فهذه الطريقة تزيل رقعة كبيرة حول الضرر

الطريقة :



- الضرر يتم التعرف عليه من قبل مجموعة من العوامل البروتينية (أو عامل واحد فقط) ... و تتجمع جميع هذه العوامل حول المنطقة المتضررة
- الـ DNA يرخى و يتفكك معطي فقاعة . و مجموعة الإنزيمات التي تقوم بهذا العمل هي عوامل النسخ TFIIH, TFIID .. وهي تقوم أيضا بوظيفة في تصنيع الـ DNA
- التفككات و التقطيعات تحدث في طرفي المكان المتضرر (3' و 5') ... و بهذا يمكن إزالة المنطقة التي تحتوي على الضرر
- يتم تصليح الأضرار بتبديل النيوكليوتيدات بوجود الأنزيم delta polymerase و epsilon polymerase
- يقوم الـ DNA ligase بإعادة وصل قطع الـ DNA بربطها تساهميا في كل سلسلة على حدا في بكتيريا E.Coli ... البروتينات UvrA, UvrB, UvrC مسؤولة عن إزالة النيوكليوتيدات المتضررة و ما حولها .. و يتم ملئ الثغرات بمساعدة DNA polymerase I و DNA ligase

في الخميرة ... بروتينا شبيهة بروتينات Uvr تسمى RADxx ... RAD تعود لكلمة radiation أي إشعاع .. من الأمثلة عليها RAD3, RAD10 ..

من أقوى الأمثلة عن الأمراض التي تحدث بسبب فشل هذه العملية

مرض تشقق الجلد (Xeroderma Pigmentosum (XP

هذا المرض هو مرض وراثي يصيب البشر .. و هو نادر الحدوث ...

يسبب هذا المرض مشاكل جلدية كجروح و بقع ذات ألوان تتدرج بين البني و الأحمر و الوردي أحيانا لدى التعرض للشمس .. و هو أشبه بحالة متفشية من سرطان الجلد

إن هذا المرض تسببه طفرة تقع في بضع جينات .. جميعها لها دور في Nucleotide Excision Repair منها :

- XPA الذي يشفر البروتين الذي يربط المواقع المتضررة و يساعد على تجميع بروتين آخر يلعب دور في نفس عملية التصليح ذاتها

- XPB و XPD ... هما جزء من TFIIH و بعض الطفرات التي تطرأ في XPB و XPD تتسبب في الشيخوخة المبكرة ..

- XPF ، الذي يقص السلسلة من طرف 5' من الضرر

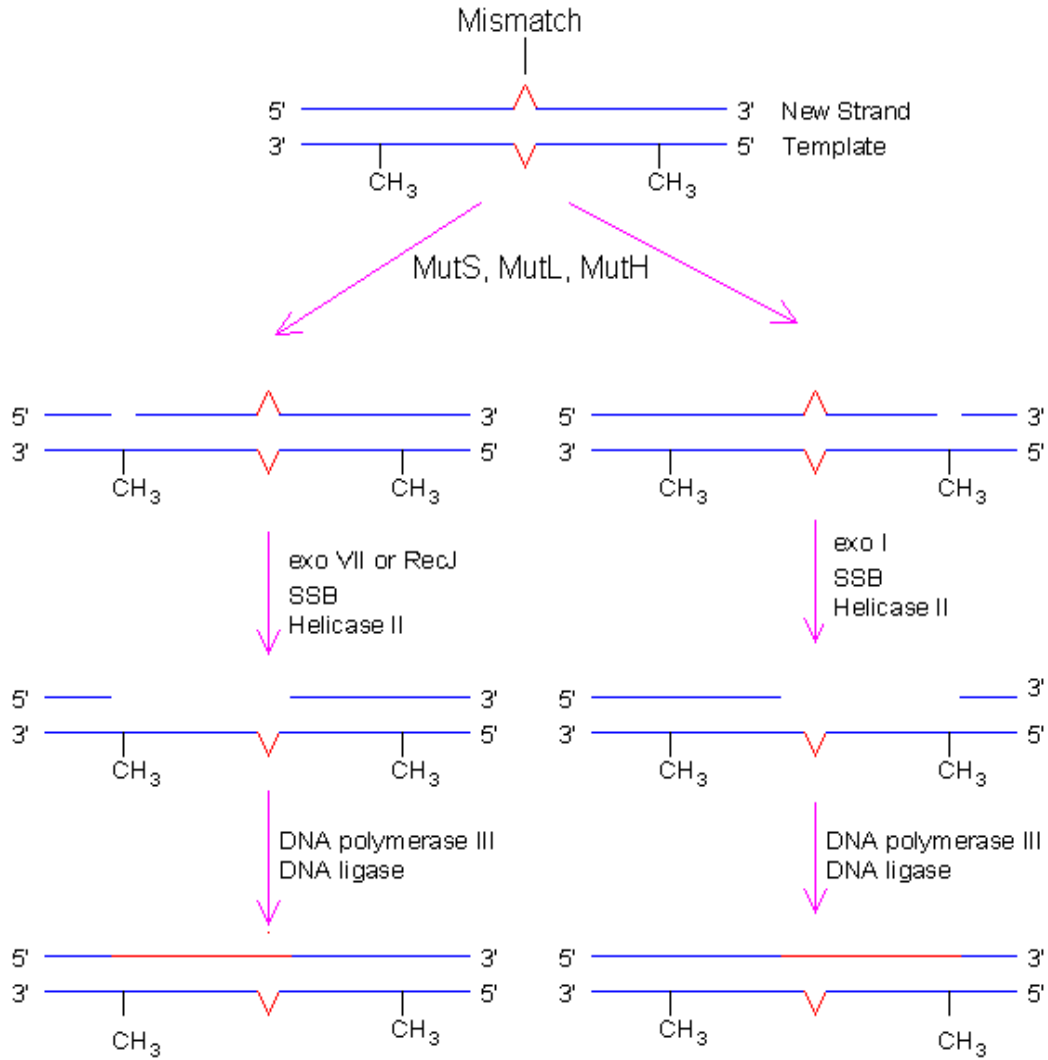
• XPG ، الذي يقص السلسلة من طرف '3 من الضرر

- يوجد نوع من تصليح الـ DNA بطريقة NER... تسمى الآلية بـ Transcription-Coupled.. أو آلية تصليح النسخ المضاعف ..
هذه الآلية تقوم بالتصليح بشكل سريع جدا و فعال
و تحدث في الخلايا التي تتضاعف و تنسخ جيناتها بشكل سريع .. و لسلسلة الـ DNA الذي يعمل أساس لعملية النسخ
يحدث هذا التصليح على XPD, XPB و بعض الجينات الأخرى .. بشكل أساسي و البروتينات التي تقوم بالوظيفة الفعالة هي بروتينات CSA و CSB ... (الطفرات فيها تسبب فوضى في الكروموزومات تؤدي لمتلازمة كوكاين Cockayne's syndrome)
يساهم منتج CSB في النواة مع RNA polymerase II ... المسئول عن تشكيل الـ RNA الرسول (mRNA) ليشكل وصلة بين في النسخ و التصليح لدوره المشترك في العمليتين
يمكن اختصار جميع ما ذكرت فيما يلي :
إذا قام RNA polymerase II بالمرور على السلسلة المنسوخ منها في الـ DNA و التقى مع قاعدة متضررة .. يمكن أن يوظف بروتين آخر ... مثل البروتينات CSA و CSB .. ليقوم البروتين المستدعي بالتصليح الفوري للقاعدة المتضررة قبل إنهاء النسخ

3- تصليح عدم التوافق (MMR) Mismatch Repair

يحدث هذا التصليح في النيوكليوتيدات السليمة تركيبيا .. لكن التي تعاني من أخطاء في الاقتران ... تنافي ما وضعه واستون و كريك Watson-Crick بخصوص اقتران النيوكليوتيدات .. (A>><T, C>><G) و هذه الطريقة قد تستخدم إنزيمات مستعملة في العمليتين لسابقتين (BER) و (NER) .. و أيضا استعمال إنزيمات أخرى لم تدخل في العمليتين مختصة لهذه الوظيفة
التعرف على مكان عدم التوافق يتطلب بعض البروتينات من ضمنها بروتين مشفر في الجين MSH2. و قص عدم التوافق يتطلب بروتينات أخرى مختلفة و تتضمن البروتين المشفر في الجين MLH1. إن نقص الجينات MLH1 و MSH2 يؤدي إلى سرطان كولون موروث .. إذ يعتبر هذان الجينان مخمدات للتورم.
الآلية المحددة للتعرف على عدم التوافق في الـ DNA البشري غير مكتشفة حتى الآن ..
أما في بكتيريا E.coli فيتم التعرف عن طريق methylase (مفكك لمركبات ميثيل) يدعى " Dam methylase " الذي يستطيع أن يُمثّل كُلّ الأدينين الذي يقع ضمن سلسلة (5') GATC ، بعد تصنيع الـ DNA يتمثل الشريط المنسوخ منه .. أما الشريط المنسوخ (اي الجديد) لم تتم ميثلته ، هكذا يمكن أن يحدث اختلاف بين الشريط الأصلي و المنسوخ .

- تبدأ عملية التصنيع بالبروتين MutS الذي يرتبط بالثنائيات الغير متوافقة .. ثم يقوم البروتين MutL بربط هذا المعقد و ينشط عمل بروتين آخر هو MutH ليقوم بنفس المهمة
- تفعيل MutH ينتج عنه شق السلسلة GATC عند السلسلة المنسوخ منه الـ DNA
- ثم تتم إزالة القطعة المشقوقة في السلسلة ذات عدم التوافق بفعل إنزيم exonuclease و بمساعدة helicase II و بروتين SSB ...
- إذا حدث الشق عند الطرف '3 من عدم التوافق ستتم هذه الخطوة بفعل إنزيم exonuclease I الذي يقوم بإزالة السلسلة الوحيد فقط في الجهة '3 نحو الجهة '5
- أما إذا حدث الشق عند الطرف '5 من مكان عدم التوافق فتحدث العملية بفعل إنزيم exonuclease VII أو RecJ
- و تقوم الأنزيمات polymerase III و DNA ligase بإملاء الثغرة التي خلفها الخطوات السابقة
- المسافة بين طرف GATC و نقطة عدم التوافق قد تتعدى على 1000 زوج قاعدي لذا فيعتبر تصليح عدم التوافق غير مجدي



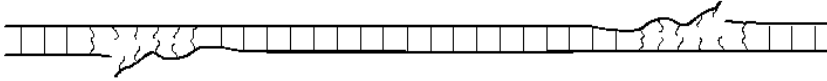
تصليح عدم التوافق في حقيقيات النوى قد يكون قريب جدا منه في بكتيريا E.Coli ، وقد اكتشف وجود MutS و MutL في الخميرة وفي الثدييات و في حقيقيات نواخرى ، MSH5 و MSH1 مماثلات ل MutS و MLH1 و PMS1 و PMS2 مماثلات أيضا ل MutL

هذا الجدول مقارنة بين الإنزيمات المستخدمة في آليات تصليح الـ DNA

Repair System	Enzymes/proteins	Repair System	Enzymes/proteins
Base excision	DNA glycosylase	Mismatch	Dam methylase
	AP endonuclease		MutS, MutL, MutH
	DNA polymerase I		Exonuclease
	DNA ligase		DNA helicase II
Nucleotide excision	Uvr-A, Uvr-B, Uvr-C		SSB protein
	DNA polymerase I		DNA polymerase III
	DNA ligase		DNA ligase

كسر سلاسل الـ DNA و تصليحها

الإشعاعات و المواد الكيميائية قد تؤدي إلى كسر احد أو كلا سلاسل الـ DNA



كسر في سلسلة واحدة

كسر مضاعف (في السلسلتين)



1- الكسور في السلسلة الواحد
Single-Strand Breaks (SSBs)

يتم تصليح هذه الكسور باستخدام نفس الانزيمات المستخدمة في نظام تبديل القاعدة المتضررة (BER).

2- الكسور المزدوجة في كلا السلسلتين Double-Strand Breaks (DSBs)

هناك اليتان تحاول فيها الخلية تصليح الكسور المكتملة في جزيئة الـ DNA

- خاصا (يدعى Ku) للتعرف على المناطق المسورة و الارتباط بالنهايات المسكورة و وصلها ببعضها مرة أخرى. هذا الأمر سيتم بشكل أفضل إن وجدت النيوكليوتيدات المكملة .. لكن يمكن أن يتم بدونهم ... هذا النوع من الانضمام يسمى أيضا Nonhomologous End-Joining (NHEJ) ... أي ارتباط النهايات غير المتماثلة ...

- الخطأ في الارتباط قد يسبب أخطاء في الترجمة مما يؤدي إلى الكثير من المشاكل الوراثية و الطفرات .
- إعادة التجميع المتماثل : هنا تصلح النهايات المكسورة باستخدام معلومات على الجزء السليم .

الأنظمة والمورثات المسؤولة عن التصليح

طريقة العمل	المورثة المسؤولة ووظائفها	نوع الضرر المصلح	الآلية
الإزالة المباشرة للضرر	Alkyltransferase	0-6 Alkylguanine	تغير المجموعات الأكيلة في 0-6 Alkylguanine لبقية السيستين للترونس فيران
	Photolyase	Photoproduit 6-4	كسر الروابط 4-6 يحفظ ويصلح القواعد العادية
		ثنائي البيريميدين الناتج عن UV	قطع les dimères في وجود الضوء الأبيض
القطع المعمم	النظام Excinuléase المشفر بالمورثات (uvrABC)	ثنائي البيريميدين الناتج عن UV	يتم القطع بواسطة Endonucléolytiques وهناك أخطاء والنتيجة تكون التصحيح بـ DNAPolymérase و DNAligase
القطع النوعي	Endonucléases AP DNAGlycosylase	مواقع منقوصة البيريميدين أو اليوراسيل أو الهيوكراتين والقواعد المتغيرة	يتم القطع Endonucléolytiques تنتزع القواعد وتصصح الأخطاء بـ EndonucléasesAp
	تصحيح أخطاء التزاوج بواسطة المورثات (mut.L, mut.S) Endonucléases (mut.H) Hélicase (mut.U)	قواعد مرتبطة بصفة خاطئة	نعلم أن سلسلة DNA الجديدة Y تكشف جزيئات الأدينين غير الممثلة في السلسلة 3' GATC 5' تقطع بعد ذلك قواعد السلسلة الجديدة عندما تكشف الثنائيات.
التصليح بعد البناء التضاعف	- تحديد موقع الأزواج G:T وإزالته بواسطة (mut.L, mut.S...) - التصليح بإعادة التشكيل الوراثي (RecA, Ruv)	أزواج G:T الناتجة عن إزالة NH ₂ من 5CH ₃ Cytosine	وجود ثغور في خيوط DNA الجديد في مستوى الأضرار في DNA الأب
	- التصليح بإعادة التشكيل الوراثي (RecA, RecN) - نظام SOS (RecA, umu D, umu C)	كسر ثنائي الخيط	وجود ثغور في خيط DNA الجديد 4 مستوى الأضرار في DNA الأب <= تضاعف غير وفي للسلسلة المتضررة
			- استمرار التضاعف رغم وجود الأضرار.

المبحث الرابع الاستنتاجات والتوصيات

أولاً: الاستنتاجات

1. من الممكن أن نرث طفرة من والدينا ، كما أنه من الممكن أن تحدث لنا طفرات جديدة في خلايانا ولم تكن موجودة عند والدينا لأنها ببساطة حدثت بعد أن بدء خلقنا أو أن تخَلقنا. لذا فالطفرات قد تكون موروثة (من أحد الوالدين) أو غير موروثة .
2. قد تؤثر الطفرة على المورث بشكل عكسي، فبدلاً من أن تقل الكمية التي ينتجها المورث المصاب بالطفرة حدث العكس وزادت الكمية المنتجة و المسموح به داخل الخلية وهذه الزيادة بطبع تؤدي الخلية و يحدث المرض.
3. الطفرة يجب أن تحدث في المادة الوراثية المشاركة بالعملية الجنسية للتكاثر، حتى يمكنها الانتقال إلى الأجيال اللاحقة والبقاء في الحوض الوراثي. وعلى عكس الانتخاب الطبيعي، الذي يقلل كمية التنوع في الحوض الوراثي.
4. معظم الطفرات التي تظهر بشكل مورثات فعالة تؤدي إلى حصول أخطاء في عمل المادة الوراثية (أمراض أو تشوهات وراثية)، وبالتالي فالأفراد الذين يحملون هذه الصفات تتم تصفيتهم عبر الانتخاب الطبيعي، فيموتون في عمر مبكر دون أن يورثوا الطفرة للأجيال القادمة .
5. هناك عدة أسباب لنشوء الخطأ، أهمها خطأ بسبب النقل من النواة إلى الناقل RNA أو من الناقل إلى البلازما. كما يمكن أن ينشئ الخطأ في عملية انقسام الخلية بسبب التأثير بالمواد الكيماوية أو الإشعاعية أو بسبب فيروس.
6. أن تصليح عدم التوافق في حقيقيات النوى قد يكون قريب جداً منه في بكتيريا E.Coli ، و قد اكتشف وجود MutS و MutL في الخميرة و في الثدييات و في حقيقيات نواخري ،
7. MSH1 و MSH5 مماثلات ل MutS و MLH1 و PMS1 و PMS2 مماثلات أيضاً ل MutL.

ثانياً: التوصيات

1. ينبغي ملاحظة أن الخطأ في الارتباط قد يسبب أخطاء في الترجمة مما يؤدي إلى الكثير من المشاكل الوراثية و الطفرات .
2. ضرورة تفعيل MutH والذي ينتج عنه شق السلسلة GATC عند السلسلة المنسوخ منه ال DNA ثم تتم إزالة القطعة المشقوقة في السلسلة ذات عدم التوافق بفعل إنزيم exonuclease و بمساعدة helicase II و بروتين SSB .
3. ضرورة ملاحظة أن الآلية المحددة للتعرف على عدم التوافق في ال DNA البشري غير مكتشفة حتى الان ..
4. أما في بكتيريا E.coli فيتم التعرف عن طريق methylase (مفكك لمركبات ميثيل) يدعى " Dam methylase " الذي يستطيع أن يُميثل كُلاًّ الأدينين الذي يقع ضمن سلسلة (5) GATC ، بعد تصنيع ال DNA يتميثل الشريط المنسوخ منه .. أما الشريط المنسوخ (اي الجديد) لم تتم ميثلته ، هكذا يمكن أن يحدث اختلاف بين الشريط الأصلي و المنسوخ .
5. ضرورة التوجه للباحثين والأكاديميين للبحث وتبسيط الضوء على موضوع الطفرات الوراثية وطرق الاصلاح لما لها من اهمية بالغة في الحد من التشوهات الولادية .

المصادر

1. Castella, V. (2006). Forensic evaluation of the QIAshredder/QIAamp DNA extraction procedure. *Forensic Science International* 156: 70-73.
2. Jeffreys, A.J. (2008). Positive identification of an immigration test-case using human DNA. *Fingerprints. Nature* 317: 818-819.
3. Mullis, K. (2011). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro- the polymerase chain-reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 51: 263-273.
4. Patton, S.M. (2010). DNA fingerprinting: the Castro case. *Harvard Journal of Law and Technology* 3: 223-240.
5. Clayton, T.M. (2013). Analysis and interpretation of mixed forensic stains using DNA STR profiling. *Forensic Sciences International* 91: 55-70.
6. Esslinger, K. L. (2004). Using STR analysis to detect human DNA from exploded pipe bomb devices. *Journal of Forensic Sciences* 49: 481-484.
7. Wyman, A.R. and White, R. (2008). A highly polymorphic locus in human DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77: 6754-6758.
8. Southern, E.M. (2017). Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *Journal of Molecular Biology* 98: 503-517.
9. Saiki, R.K. (2009). Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle-cell anemia. *Science* 230: 1350-1354.
10. Montpetit, S.A. (2005). A simple automated instrument for DNA extraction in forensic casework. *Journal of Forensic Sciences* 50: 555-563.
11. Kan, Y.W. and Dozy, A.M. (2016). Polymorphism of DNA sequence adjacent to human B-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75: 5631-5635.
12. Jeffreys, A.J. (2008). Amplification of human minisatellites by the polymerase chain-reaction-Towards DNA Fingerprinting of single cells. *Nucleic Acids Research* 16: 10953-10971.
13. Jeffreys, A.J. (2008). Individual-specific fingerprints of human DNA. *Nature* 316: 76-79.
14. Higuchi, R.; Dollinger, G.; Walsh, P.S. and Griffith, R. (2009). Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* 10: 413-417.
15. Esslinger, K. L. (2004). Using STR analysis to detect human DNA from exploded pipe bomb devices. *Journal of Forensic Sciences* 49: 481-484.

16. Butler, J. M. (2004). Forensic DNA typing by capillary electrophoresis using the ABI Prism 310 and 3100 genetic analyzers for STR analysis. *Electrophoresis* 25: 1397-1412.