



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المدرسة العليا للأساتذة آسيا جبار - قسنطينة -
قسم العلوم الطبيعية

الرقم التسلسلي: / 2019

مذكرة تخرج لنيل شهادة أستاذ التعليم المتوسط
في العلوم الطبيعية

العنوان

التلومير

إشراف الأستاذ:

بوحومولود

من إعداد الطالبات:

ابراهيم بوناب حنان

خشة إيمان

لوحيشي نجاه

السنة الجامعية : 2018 - 2019

إلى من حملتني وهنا على وهن، إلى من رق عودها في سبيل أن يشتد عودي، إلى مدرستي الأولى ومعلمي الأكبر، إلى من جعل الله جنتي تحت أقدامها وكفاني بها وجودا فحمدا له عليها قياما وقياما إلى أعلى الناس أُمي الحبيبة.

إلى من كلفه الله بالهبة والوقار ... إلى من علمني العطاء بدون انتظار ... إلى من أحمل اسمه بكل افتخار ... إلى من حصد الأشواق كي يمهد لي طريق العلم إلى من حصنني بأنبل الأخلاق..... إلى أبي الغالي الذي أسأل الله أن يحفظه وهو حي، وأن يرحمه برحمته الواسعة وهو تحت التراب.

إلى الأخوة والأخوات الأعزاء،

إلى الأقارب الكرام،

إلى صديقات الدرب،

إلى كل أستاذ درسني وقدم لي العلم منذ بداية مشواري إلى هذا اليوم المنتظر،

إلى كل من تمنى لي التوفيق والنجاح وساهم في تحقيقهما ولو بدعاء صادق.

نهدي هذا العمل الذي نسأل الله تعالى أن يجعله أول خطوة لنا في مشوار العلم الطويل.

الطالبات: حنان ابراهيم بوناب، إيمان خشة، نجات لوحيشي.

شكر

قائمة المختصرات

قائمة الأشكال والجداول

01.....مقدمة

الفصل الأول : الكروموزومات (Chromosomes)

- 1.1. تاريخ موجز للكروموزوم.....03
- 2.1. تعريف الكروموزوم05
- 3.1. مرفولوجية الكروموزوم.....06
- 1.3.1. التلويمير07
- 2.3.1. السنتروميير07
- 3.3.1. أصل التضاعف09
- 4.1. البنية الجزيئية للكروموزوم.....09
- 1.4.1. تعريف الحمض النووي الريبي DNA10
- 2.4.1. البروتينات المرتبطة بالـ DNA13
- 1.2.4.1. البروتينات الهيستونية (Histones)13
- 2.2.4.1. البروتينات غير الهيستونية13
- 5.1. الكروموزومات البشرية14

الفصل الثاني : التلويمير (Telomere)

- 1.2. تعريف التلويمير.....16
- 2.2. تاريخ موجز عن التلويمير18
- 3.2. وظيفة التلويمير20
- 4.2. تركيب التلويمير21
- 5.2. دور البروتينات المرتبطة بالتلويمير.....22
- 6.2. التغيرات التي تطرأ على التلويمير عند التقدم في السن24
- 1.6.2. مشكل تضاعف النهاية في الخلايا حقيقية النواة.....24
- 2.6.2. الإجهاد التأكسدي25
- 7.2. علاقة التلويمير بالتوتر النفسي26
- 8.2. التلويمير والصحة.....30
- 1.8.2. التلويمير ومتلازمة الشيخوخة المبكرة عند الأطفال30
- 1.1.8.2. تعريف متلازمة الشيخوخة المبكرة (HGPS)30
- 2.1.8.2. علاقة التلويمير بمتلازمة الشيخوخة المبكرة عند الأطفال.....31
- 2.8.2. التلويمير ومرض السكري32
- 3.8.2. التلويمير والسرطان32
- 1.3.8.2. تعريف السرطان32
- 2.3.8.2. علاقة السرطان بالتلويمير34
- 9.2. إرشادات صحية للحفاظ على طول التلويمير وإبطاء الهرم.....35

الفصل الثالث : انزيم التلويميراز (Telomerase)

37	تعريف انزيم التلوميراز.....	1.3
38	نبذة تاريخية عن التلوميراز.....	2.3
40	وظيفة وبنية إنزيم التلوميراز.....	3.3
41	جزية RNA لانزيم التلوميراز (TER).....	1.3.3
42	الوحدة التحفيزية لانزيم التلوميراز (TERT).....	2.3.3
45	البروتينات المرتبطة بانزيم التلوميراز.....	3.3.3
45	إعادة بناء الوحدة التحفيزية لانزيم التلوميراز البشري.....	4.3.3
47	التلوميراز وتضاعف التلومير.....	4.3
50	خاتمة.....	

الملخصات

51	ملخص باللغة العربية.....	
52	ملخص باللغة الانجليزية.....	
53	ملخص باللغة الفرنسية.....	
54	قائمة المراجع.....	

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات حمدا كثيرا عدد خلقه ورضا نفسه وزنة عرشه ومداد كلماته، وصلاة الله وسلامه على نبيه الكريم محمد وعلى آله وأصحابه أجمعين.

أما وقد انهينا هذه المذكرة بعد بحث وتدقيق وجهد كبير، حق لنا أن نفخر بهذا العمل المتواضع الذي يأتي ختاماً لمشوار جامعي مدته أربع سنوات. وبهذه المناسبة وجب علينا أن نتقدم بجزيل الشكر والعرفان لأستاذنا د. مولود بوحوحو الذي اقترح موضوع المذكرة وتفضل بالإشراف علينا، فكان لنا نعم الموجه والمعين والمرشد.

كما لا يفوتنا تقديم الشكر والعرفان لأستاذتنا التي تكرمنا بقبول مراجعة المذكرة، وقد أخذنا بعين الاعتبار بملاحظاتها الوجيهة.

وأخيراً أسمى عبارات الشكر والتقدير نتوجه بها إلى كل أساتذة وعمال قسم العلوم الطبيعية بالمدرسة العليا للأساتذة بقسنطينة آسيا جبار.

A : Adenine.

Bp: Bases paires.

C : cytosine.

CR: Conserved Region.

Cryo-EM : Cryoelectron microscope.

CR4/5 : conservedregion 4/5.

CT: C-Terminal.

DNA : Deoxyribonucleicacid.

G : Guanine.

hEST1A: humen Ever Shorter Telomerase 1, A.

HGPS : Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.

hnRNP: heterogenous nuclear RiboNucleoProtein.

HTER : HumenTelomer RNA.

HTERT : Human Telomerase Reverse.

HPV : Human Papilloma Virus.

kDa: Kilo Dalton.

LMNA : Lamin A /C gene.

N-DAT: Dissociates Activities of Telomerase.

NES: Signal d'Export Nucleaire.

NT: N-Terminal.

POT : Protection of Telomer.

RAP : Repressor Activator Protein.

RNA : Ribonucleic Acid.

RNAr: ribisomal RNA.

RNA_t: transfer RNA.

RNP : Ribonucleo-protein.

T : Tymine.

T-loop : telomer loop.

TER : Telomerase RNA.

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase Protein.

TIN : TRF interacting nuclear factor.

TMV : Tobacco Mosaic Virus.

TRF : Telomer Repeat Binding Factor.

T/PK : Template/Pseudo knot domain.

قائمة الأشكال والجداول :

الصفحة	العنوان	الرقم
06	صورة للكروموزومات تحت المجهر الإلكتروني (Net 03).	1
06	الحمض النووي الريبي وبروتينات هستون الملتقة في هيكل تسمى الكروموزومات (Net 04).	2
08	كل كروموزوم يحتوي على منطقتي السنتروميير والتلوميير (Cunin, 2012).	3
09	أنواع الكروموزومات حسب موقع السنتروميير (Cunin, 2012).	4
10	خيوط DNA والنيكليوزوم تحت المجهر الإلكتروني (Nelson and Cox, 2012).	5
11	ثلاث أشكال مختلفة للحلزون المزدوج DNA (Almagro, 2003).	6
12	النكليوتيدات الأربعة الخاصة بالـ DNA (Nelson et Cox, 2004).	7
13	التركيب الكيميائي للحلزون المزدوج DNA (Cottier et Guerry, 2000).	8
14	دور هستونات هو رص الـ DNA وتشكيل النيكليوزوم (Koolman et Roehm, 2005).	9
15	التتابع الكروموزومي (Karyotype) عند الإنسان (Behrend et al., 2017).	10
15	صورة مجهرية للكروموزومين الجنسيين X و Y (Net 09).	11
16	معاملة الكروموزومات بالفلورة حيث تظهر منطقة التلوميير باللون الأصفر (Decker et al., 2009).	12
17	موقع التلوميير على مستوى الكروموزوم (Net 10).	13
18	التركيبية الخطية وعقدة T-loop لتلوميير الإنسان (Craig et al., 2010).	14
22	تركيب بروتينات التلوميير (Craig et al., 2010).	15
23	المعقد البروتيني TRF1 و TRF2 (مصطفى، 2018).	16
24	تموضع بروتينات ربط التلوميير (Ouenzer, 2015).	17
25	مشكل تضاعف النهاية عند حقيقيات النواة (Greider and Blackburn, 1996).	18
28	مخطط بياني يوضح الفرق بين طول التلوميير ونشاط التلومييراز في حالة التوتر المرتفع والضغط (Blackburn et al., 2004).	19
29	مخطط بياني يوضح تناقص طول التلوميير بدلالة سنوات العناية بالأبناء المرضى (Blackburn et al., 2004).	20
31	يوضح الجزء الأيسر صورة لطفل مصاب بمتلازمة الشيخوخة المبكرة بينما يمثل الجزء الأيمن شكل نواة في الأعلى "نواة خلية انسان طبيعي" في الأسفل "نواة خلية انسان مصاب بمتلازمة الشيخوخة المبكرة" (Net 16).	21
34	سرطان الثدي في عقدة لمفاوية (Weinberg, 2007).	22
37	تغير طول التلوميير بتقدم العمر في أنواع من خلايا اللبائن (مصطفى، 2018).	23
39	رسالة E.H.Blackburn و C.W.Greider إلى محرر مجلة « Cell » العلمية B. Lewin سنة 1985 (Blackburn and Epel, 2018).	24
42	التركيب الثانوي لجزيئة HTER (Samy, 2011).	25
44	تمثيل تخطيطي للهيكل البروتيني HTERT (Samy, 2011).	26
46	بنية إنزيم التلومييراز البشري (Stone, 2018).	27
47	بنية إنزيم التلومييراز (Net 25).	28
48	عملية الاستطالة أثناء عمل التلومييراز (Net 26).	29
48	عملية الإزاحة أثناء عمل التلومييراز (Net 26).	30
49	نهاية عمل التلومييراز وبداية التضاعف (Greider and Blackburn, 1996).	31
49	تضاعف سلسلتي الـ DNA (Greider and Blackburn, 1996).	32
49	إزاحة البادئات وتعويضها بقطع الـ DNA (Greider and Blackburn, 1996).	33
50	إتمام التضاعف وتشكل سلسلتي الـ DNA متساويتين (Greider and Blackburn, 1996).	34

الصفحة	العنوان	الرقم
17	بعض تسلسلات التلوميير المعروفة (Dionne, 2001).	01
21	وظيفة التلوميير ونتائج تعطيل وظيفته (Hiyama, 2009).	02

إن هبة الحياة التي منحت لكوكب الأرض دون غيره من أجرام المجموعة الشمسية حولته من صخرة قاحلة متقدة كانت تدور حول نجم يافع إلى عالم منتصب كمنارة مضيئة ترى من الفضاء (إسماعيل، 2015).

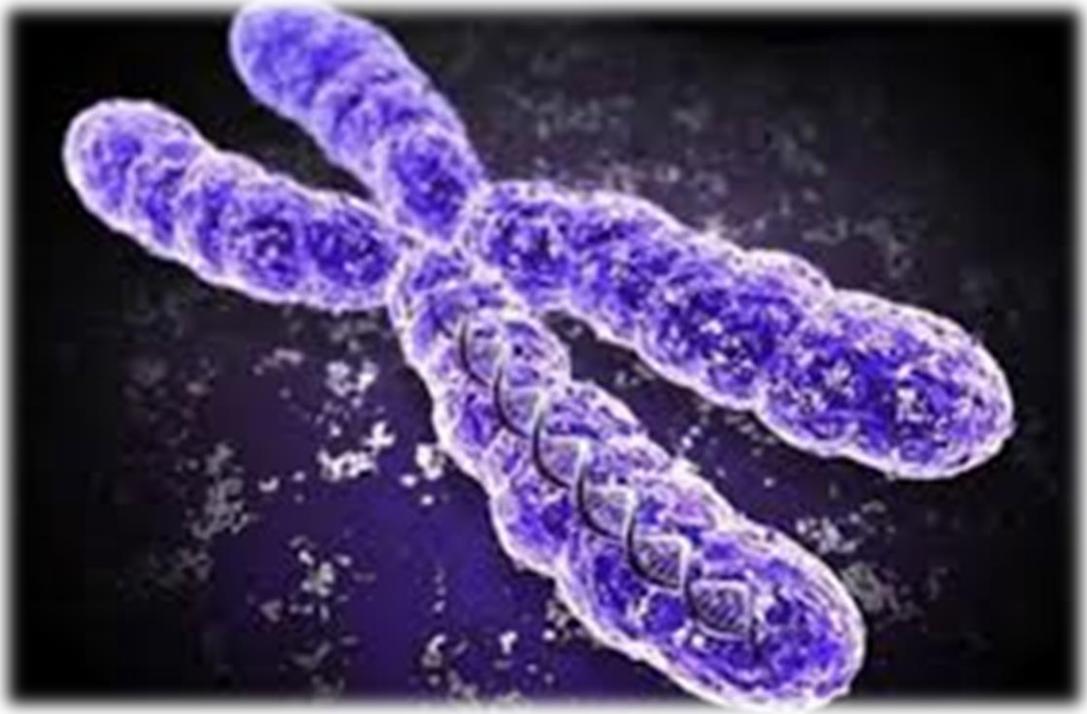
لقد لونت الحياة كوكب الأرض باللونين الأخضر والأزرق وذلك حين نظفت البكتيريا القائمة بعملية التركيب الضوئي المحيطات وهواء الغلاف الجوي وملأها بالأكسجين وبفضل هذا المصدر الجديد والقوي للطاقة تفجرت الأزهار المتفتحة والتمائلة، والمرجان بتركيبه المعقد الذي يخفي الأسماك الذهبية، والوحوش الضخمة منها القابعة في الأعماق المظلمة ومنها البرية المفترسة (إسماعيل، 2015)، وكل هذا وفق آلية تطورية دقيقة كان أعظم نتائجها ظهور كائن متميز عن غيره، يمشي على قدمين بدل أربع ويتواصل مع بني جنسه بالكلام بدلا من الرقص كالنحل أو إفراز مركبات كيميائية كالنمل أو غيرها من طرق التواصل بين الحيوانات. إنه الإنسان، كائن وُهب ملكة مميزة مكنته من التفكير في كل ما يحيط به وطرح الأسئلة المتواصلة عن أسرار الخلق والوجود فحينما يسأل: لماذا تلد الكلاب جراء بدل الهرر؟ (وكر، 2006) وأحيانا أخرى لماذا تكون المواليد أصغر حجما من الآباء؟ لماذا نهزم ونشيخ؟ ولماذا نشبه والدينا بدل شخصين آخرين؟ أسئلة قد تبدو في ظاهرها تافهة وبديهية لكنها في الحقيقة تخفي في طياتها أجوبة جديّة عمل لعقود من الزمن على وضع تفسيرات منطقية لها، ففسر تشابه الأبناء مع آبائهم في لون الشعر والعينين والبشرة بوراثتهم للخضاب بألوانه المتعددة، ولطالما اعتقد أن الدم هو المسؤول عن نقل هذه الصفات عبر الأجيال المتعاقبة، إلى أن توصل إلى إجابات مقنعة مبنية على أسس علمية مهدت لظهور علم احتل مكانة مرموقة بين علوم العصر وساهم في خلق ثورة من الاكتشافات عادت على البشرية بمنافع عدة ألا وهو "علم الوراثة"، علم كانت انطلاقته الأولى من مزرعة الراهب النمساوي "مندل"، لتتوالى الأبحاث فيه وصولا إلى اكتشاف بنيات دقيقة تسبح داخل أنوية الخلايا الحية هي المسؤولة ليس فقط عن توارث الصفات بل أيضا عن كل مظاهر الحياة، أطلق عليها مصطلح الكروموزومات.

في بداية القرن العشرين و بعد اكتشاف الكروموزومات كبنيات خيطية طويلة تتوضع داخل الخلايا، تم تحديد دورها المتمثل في حمل العوامل التي يتم توارثها عبر الأجيال حيث رُص داخلها جينوم الكائنات الحية (وكر، 2006). وبقيت الكروموزومات موضوعا للدراسة العلمية ووسيلة لتحديد الجنس، اكتشاف الأمراض، إثبات النسب وغيرها من خلال دراسة الجينات. لكن بقيت النهايات الطرفية لها غامضة كونها لا تشفر لأي بروتين بل تتكون من تتابعات كثيرة جدا ومتكررة من القواعد الأزوتية تبين فيما بعد أنها تلعب دورا جوهريا في حماية الكروموزومات والتحكم في شيخوخة الخلية والعضوية عموما، فهي بذلك تشبه الساعة التي تحدد بدقة الفترة الزمنية لحياة كل واحد منا (Susman, 2001).

يدور موضوع مذكرتنا هذه حول النهايات الطرفية للصبغيات والتي تعرف بمصطلح "التلومير"، ويعود سبب اختيارنا لهذا الموضوع إلى الفضول العلمي والرغبة في معرفة السبب الخفي وراء شيخوخة الانسان وظهور علامات مميزة عليه كالتجاعيد والأمراض المرتبطة بالتقدم في السن، كما أردنا أن نبحث عن حلول علمية لبعض الظواهر التي نراها بشكل دائم فتكون مصدرا لإثارة التساؤل والحيرة في أذهاننا، فعلى سبيل المثال لماذا يشيخ بعض الناس قبل أترابهم ولماذا يحافظ البعض الآخر على شبابه مظهريا رغم تقدمهم في العمر؟ كل هذا وأكثر حاولنا الإجابة عنه من خلال بحثنا المتواضع الذي ضم ثلاثة فصول متتالية، خلال كل واحد منها عملنا بجد على تقصي المعلومات من مصادر علمية موثوقة بهدف إنجاز مذكرة تخضع للمقاييس المعتمدة دوليا، نسأل الله أن يوفقنا إلى ذلك.

الفصل الأول :

الكروموزومات (Chromosomes)



"عادة ما تختلف مظاهر الأشياء في الطبيعة عن حقيقتها، فما يبدو لنا صخرة في قاع المحيط قد يكون سمكة شديدة الاقتراس والخطورة، وماتبدو زهرة جميلة في الحديقة ربما تكون في الواقع حشرة آكلة للحوم تنتظر فريستها....
هذا المظهر المظلل يمتد إلى مكونات معينة في الخلايا الحية هي الكروموزومات "

اليزابيث بلاك بورن و كارول غريدر

1.1. تاريخ موجز للكروموزوم:

مر علم الوراثة منذ القرن التاسع عشر إلى يومنا هذا بمحطات عديدة، حيث كانت البداية بظهور مشكلة معقدة من صميم علم البيولوجيا تدور حول مفهوم الأنواع (Species). ما هو النوع؟ كيف يظهر؟ وهل يبقى ثابتا مع مرور الزمن؟ من العالم G. Cuvier (1769-1832) إلى العالم J.B. Lamarck (1744-1829) مرورا C. Darwin (1809-1882) نالت هذه الأسئلة حيزا واسعا من الجدالات والنقاشات العلمية كونها مست القضايا الكبرى المتعلقة بالعقائد الدينية والنظم الاجتماعية (Anonyme, 1993)، لكنها ساهمت في المقابل في تطور علم الوراثة وجعله أحد أهم العلوم الحديثة التي يعتمد عليها العلماء والباحثون في كشف الحقائق والخبايا وراء هذا الكون العجيب والحياة، ويمكننا تلخيص هذه المحطات فيما يلي :

- مندل أبو الوراثة :

كانت البداية الأولى لهذا العلم مع العالم النمساوي G. J. MENDEL (1822 - 1884)، الذي وضع أسس علم الوراثة من خلال التجارب التي أجراها على نبات البازلاء لعقد من الزمن، واستحق بذلك لقب "أبو الوراثة"، ورغم نشره لأعماله سنة 1866 إلا أنها بقيت مهملة حتى تم الكشف عنها سنة 1900 من قبل مجموعة من العلماء وسميت فيما بعد بـ"الوراثة المنديلية" (Edelson, 1999). وقد اختصرت أعماله ضمن ما يعرف بقوانين مندل الثلاثة، وهي :

1- القانون الأول : قانون الانعزال (Law of segregation) : "خلال تكوين الأمشاج (Gametes)، فإن أليلات كل جين تنعزل عن الأخرى، وبذلك يحمل كل مشيج أليل واحد فقط لكل جين" (Stewart, 2008).

2- القانون الثاني : قانون التفرارز المستقل (Law of independent assortment) : "جينات الصفات المختلفة يمكن أن تنعزل بشكل مستقل خلال تكوين الأمشاج" (Stewart, 2008) .

3- القانون الثالث : قانون السيادة (Law of dominance): " بعض الأليلات تكون سائدة والأخرى تكون متنحية، والكائن الحي الذي يملك على الأقل أليل واحد سائد سوف يظهر تأثير هذا الأليل" (شكارة، 2012 ; مصطفى، 2018).

- جاء بعد ذلك W. BATESON (1861-1926)، عالم انجليزي، وهو أول من أعطى هذا العلم الناشئ اسم الوراثة سنة 1905، حيث صاغ هذا المصطلح من كلمة إغريقية بمعنى "يولد أو ينتج To generate"، كما اقترح كلمة (Allelomorphe) لتدعيم الفكرة المنديلية عن الجينات المزدوجة. واختصرت إلى أليل (Allele) لتعبر عن الفرد الواحد لكل زوج من الأزواج التي تحكم مختلف الصفات المتفارقة. (بوحوح، 2018).

- مفهوم الجين :

يعتبر عالم النبات والوراثة الدانماركي W. JOHANSEN (1857-1927) أول من أطلق مصطلح جين Gene لتمييز وحدات التوارث، وهو المقطع الأخير من مصطلح (Pangene) الذي اقترحه سابقا العالم C. R. DARWIN (1882-1909) ضمن نظريته الوراثة التي عُرفت بـ (Pangeneses) (Sturtevant, 1965)، كما أن الفضل يرجع له أيضا في استخدام مصطلح الطراز الظاهري "Phenotype" والطراز الوراثي "Genotype" (مصطفى، 2018).

- نظرية الكروموزوم:

ساد الاعتقاد بين العلماء حتى القرن التاسع عشر أن الخلايا الحية تتكاثر بنشوء خلايا جديدة داخل الخلايا التي تسبقها وذلك باستخدام مواد موجودة داخل الخلية، أو بمواد أخرى غير حية موجودة خارجها، إلا أن ذلك الاعتقاد تغير جذريا على يد العالم الألماني W. FLEMMING (1843-1905)، والذي ترأس قسم التشريح في جامعة كيل. حيث أثبت أن الخلايا تتكاثر بالانقسام، بينما كان يفحص زعانف وخياشيم حيوان السلامندر تحت تكبير المجهر بعد تلوينها بأصبغة الأنيلين (شيخوني، 2015)، لاحظ FLEMMING سنة 1879 (Almagro, 2003) وجود كتلة صغيرة داخل كل خلية يلونها الصباغ بشكل جلي واضح، أطلق عليها اسم مركبات الكروماتين (Chromatine) أي "المادة الملونة". وعرف أنها تتكون من خيوط متشابكة داخل نواة الخلية، تتراص أثناء الانقسامات الخلوية في شكل عصيات، أطلق عليها اسم "الكروموزومات" من طرف العالم الألماني W. V. WALDEYER-HARTZ (1836-1921) سنة 1888 (Serre et Blottière, 2013).

نشر العالم البيولوجي الألماني F.L.A. WEISMANN (1834-1914) عدة أبحاث تتعلق بالتطور الجنيني لذبابة « Deptira » ما بين العامين 1862 و1864 والتي قادته لاحقا إلى وضع نظرياته الوراثة المهمة (Sturtevant, 1965)، حيث اقترح أن كروموزومات النواة تحمل عوامل الوراثة (الجينات) في شكل أجسام منتظمة في صفوف أو سلاسل ولها القدرة على التكرار بدقة عند انقسام الخلية.

وفي الوقت نفسه، ظهرت عدة تطورات مستقلة هي اكتشاف الكروموسومات وسلوكها أثناء الانقسام الميوزي، واكتشاف العلاقة بين الكروموسومات والوراثة كما وصفها (1862- T. BOVERI 1915) ساهمت في إلقاء الضوء على ما يحدث داخل النواة أثناء انقسام الخلية. بعد ذلك، وبعد مرور خمسة وثلاثين عامًا عن وضعها، تم التأكيد على أهمية أعمال مندل من قبل (1877-1916) W. SUTTON الذي كانت ملاحظاته عن سلوك الكروموسوم أثناء انقسام الخلايا وتكوين الأمشاج متوافقة مع نتائج مندل (Net 01). وهكذا، تم إنشاء أساس لنظرية الكروموسوم سميت بـ « Boveri-Sutton chromosome theory » (بوحوح، 2018).

يعتبر العالم الأمريكي (1866-1945) T. H. Morgan من أهم علماء الوراثة، فاز بجائزة نوبل للطب والفيزيولوجيا سنة 1933 تكريماً لأعماله الرائدة في دراسة الكروموزومات ودورها في الوراثة كحامل للجينات وذلك بشكل تفصيلي باستعمال ذبابة الفاكهة "*Drosophila melanogaster*"، ويعد Morgan أول من استخدمها كنموذج للبحث الوراثي، وقد بُنيت على بحوثه نظريات علم الوراثة الحديثة (Swynghedauw, 2008).

- الطبيعة الكيميائية للجين:

ذكر الطبيب البريطاني (1857-1936) A.E. GARROD سنة 1905 أن الجينات في الإنسان تمارس وظيفتها من خلال الإنزيمات (بوحوح، 2018).

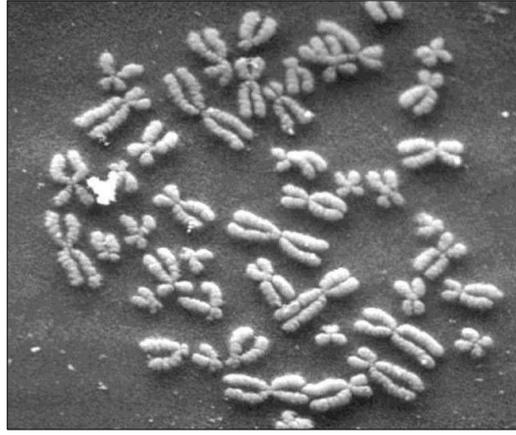
وقد أظهر كل من (1910-1999) H.L. Fraenkel-Conrat و (B. Singer) بأن الـ RNA هو المادة الوراثية في فيروس Tobacco mosaic virus (TMV)، وعليه تبين أن الـ RNA يقوم في بعض الفيروسات بالوظائف التي يقوم بها الـ DNA في بقية الكائنات الحية.

ليقدم العالمين (1928) J. Watson و (1916-2004) F. Crick سنة 1953 نموذج الحلزون المزدوج لتركييب الـ DNA، ومنه أصبح بمقدورنا أن نفسر الميكانيكيات الوراثية على أساس بيوكيميائي (بوحوح، 2018).

2.1. تعريف الكروموزوم:

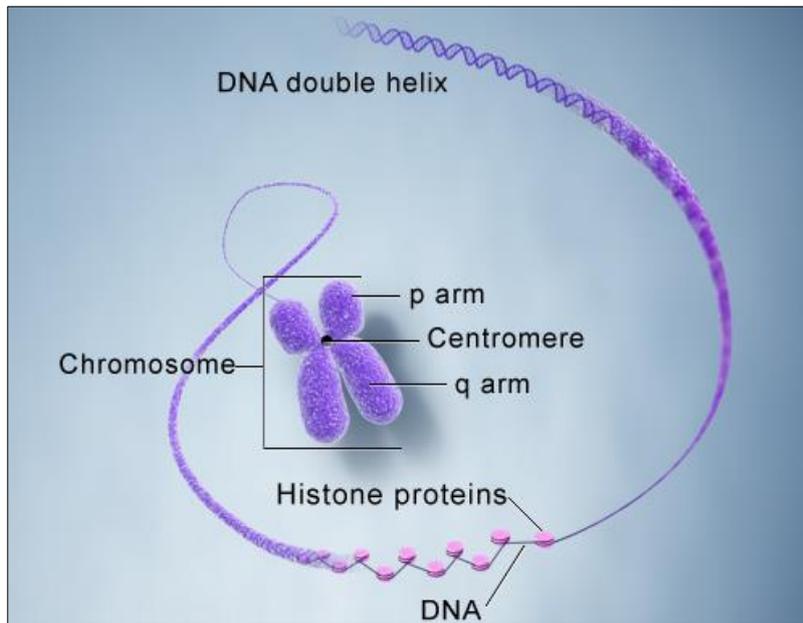
كلمة كروموزوم Chromosome مؤلفة من مقطعين:

Chromo: مشتقة من الكلمة الإغريقية *chrōma* بمعنى صبغة أو لون، some: مشتقة من الكلمة الإغريقية *sōma* وتعني جسم. لذلك تترجم الكلمة إلى الجسم الصبغي (Net 02). وهو عبارة عن تركيب منظم ومعقد يحوي معظم DNA الكائن الحي (مصطفى، 2018)، يتكون من 3/1 مادة وراثية (DNA) و 3/1 بروتينات تركيبية هستونية و 3/1 بروتينات غير هستونية (Almagro, 2003)، متجمعة في بنية شبيهة بالخيوط (شكل 01)، والتي لا يمكن رؤيتها تحت المجهر الضوئي إلا عندما تتكاثف (Stewart, 2008) خلال مراحل الانقسام الخلوي المتساوي فقط (تحديداً في مرحلة *Métaphase* أين تترتب الكروموزومات مع بعضها وترتبط مع خيوط المغزل لتبدأ الخلية الأم بالانقسام إلى خليتين بنتين) (مصطفى، 2015).



شكل 01: صورة للكروموزومات تحت المجهر الالكتروني (Net 03).

يحتوي كل كروموزوم على نقطة ضيقة تسمى السنترومير (centromère) تقسمها إلى قسمين أو "ذراعين"، يسمى الذراع القصير "الذراع P" من الكلمة الفرنسية (petit) أما الذراع الطويل فيسمى "الذراع q" (الشكل 02). إن موقع السنترومير على كل كروموزوم يعطيه شكلا مميزا، ويمكن استخدامه للمساعدة في وصف موقع جينات معينة (Net 04).



شكل 02: الحمض النووي وبروتينات الهستون ملتفة في هياكل تسمى الكروموزومات (Net 04).

3.1 مرفولوجيا الكروموزوم:

يتميز الكروموزوم بتغيير مظهره (تغير مورفولوجي) عند تغير المراحل المختلفة من الانقسام الخلوي، ويظهر ذلك بشكل واضح من خلال النمط النووي للفرد (Caryotype)، هذا الأخير عبارة عن ترتيب للكروموزومات من حيث الحجم والنوع والعدد والشكل، إضافة إلى موقع السنترومير، فهو بذلك يعادل التركيب الوراثي للفرد، وعادة ما يمتلك جميع أفراد النوع الواحد نمطا نوويا متطابقا.

يوجد عدد محدد من الكروموزومات تسبح بشكل منفصل عن بعضها البعض في نواة الخلية الحية، تتوضع في شكل أزواج وتحوي تتابعا متسلسلا ومحددا من الجينات (Net 05) .

- الجينات:

أول من استعمل مصطلح الجينات هو الدانمركي W. Johannsen سنة 1905، وقد اشتق الاسم من اللفظة اليونانية *genea* التي تعني الجيل (الإدريسي، 2012)، ومصطلح جين له معنيين:

- هو سمة مميزة تحدد الصفات الظاهرية للكائن الحي.
- هو تسلسل للحمض النووي منقوص الأوكسجين (DNA) الذي يحدد التركيب الكيميائي لمتعدد بيبتيدي معين أو جزيء الحمض النووي الريبي (RNA). وفي بعض الفيروسات هو تسلسل الحمض النووي الريبي (Susman, 2001).

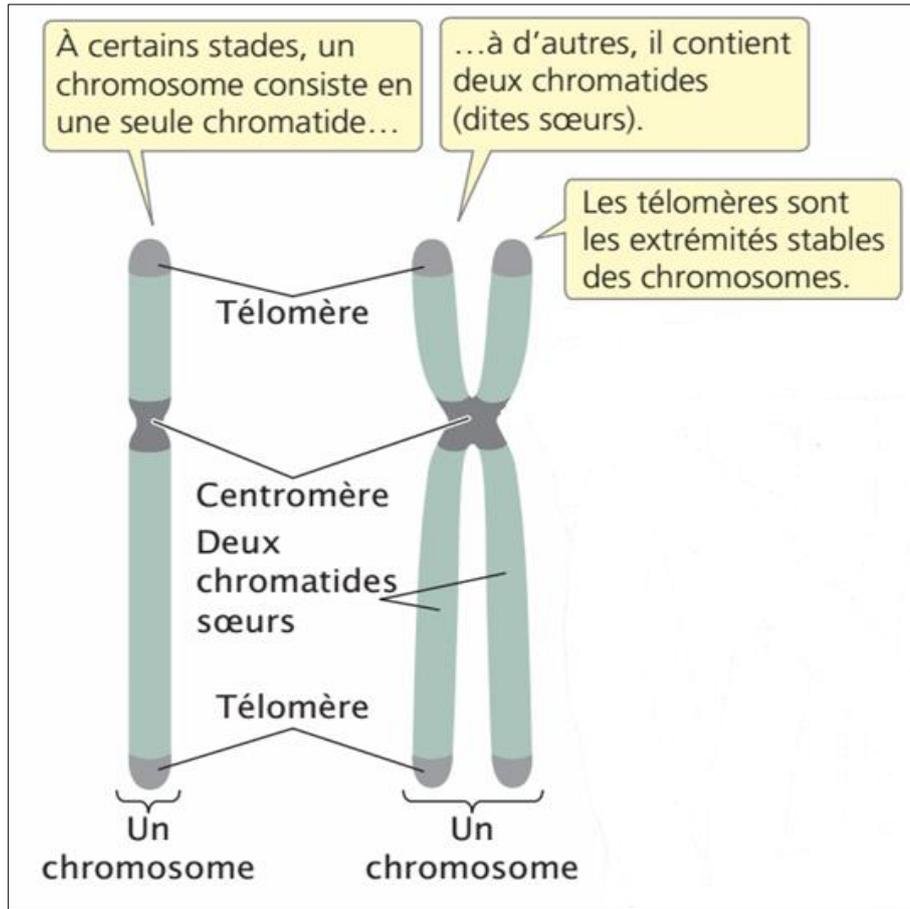
عند الإنسان، تختلف الجينات عن بعضها البعض من حيث حجمها الذي يتراوح عادة بين مائة قاعدة أزوتية إلى ما يزيد عن 2 مليون قاعدة أزوتية للجين الواحد. وحسب المعطيات الخاصة بمشروع الجينوم البشري فإن هذا الأخير يملك ما بين 20.000 إلى 25.000 جين موزع على الجينوم الخاص به (Net 06). تحتوي الكروموزومات المتجانسة على عدد ونوع مماثل من الجينات في نفس التسلسل وكل كروموزوم يتكون من كروماتيدتين مرتبطتين ببعضهما البعض في منطقة السنترومير (Net 05)، وتتميز الكروموزومات الوظيفية بثلاث مناطق هي التلومير، السنترومير، أصول بدء تكرار الحمض النووي (Net 07) .

1.3.1. التلومير :

هي النهايات الطرفية الطبيعية للكروموزومات الخطية (الشكل 03)، مسؤولة عن الحفاظ على استقرار وثبات الكروموزومات، كما تلعب دورا مهما في تنظيم الانقسامات الخلوية وظهور علامات الشيخوخة وبعض أنواع السرطان (Cunin, 2012).

2.3.1. السنترومير:

السنترومير (Centromere) هو بنية معقدة تتكون من عدد كبير من تكرارات الـ DNA، يكون فيها معدل الرزم مرتفع مقارنة بباقي أجزاء الكروموزوم تحديدا في المرحلة البيئية "Interphase" (Behrend *et al.*, 2017). ويعد السنترومير منطقة ربط خيوط المغزل المسؤولة عن حركة الكروموزومات خلال الانقسام الخلوي (Cunin, 2012)، ويعمل كحلقة وصل بين ذراعي الكروموسوم (korf, 2004) المدعوان كروماتيدي الكروموزوم (الشكل 03)، ويضمن الانفصال السليم للكروماتيدتين أثناء الطور الانفصالي Anaphase (Cunin, 2012)، علما أن الكروماتيدة هي الوحدة الهيكلية والوظيفية للكروموزوم ولا يمكن تقسيمها إلى وحدات أصغر ما لم تتأثر سلبيًا بسبب فقدان سلامتها الهيكلية وقدرتها الوظيفية. (Net 05)

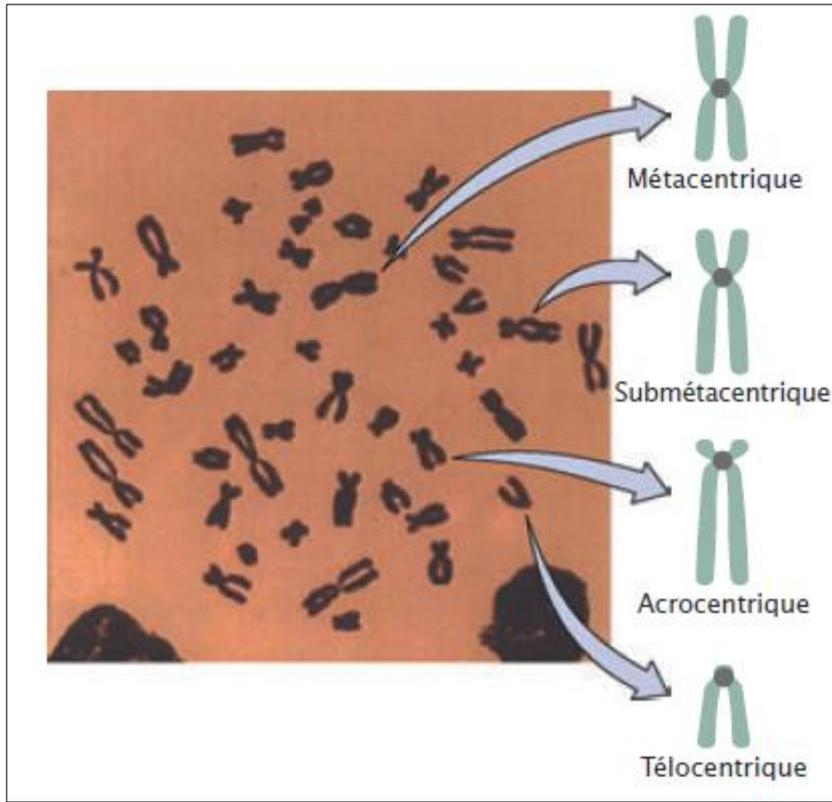


شكل 03: كل كروموزوم يحتوي على منطقتي السنترومير والتلومير (Cunin, 2012).

يتواجد السنترومير في جميع الكروموزومات ويعرف بالانقباض الأساسي "primary constriction" (Behrend *et al.*, 2017)، ويرفق أحيانا بانقباض آخر يسمى الانقباض الثانوي (secondary constriction) (Net 05).

يعتبر موقع السنترومير بمثابة معلم هام في تصنيف الكروموزومات حيث تصنف على أساسه إلى أربع فئات (شكل 04) هي:

- 1) وسطي التمركز (Metacentric): يتوضع السنترومير في منتصف الكروموزوم مع تساوي طول الأذرع على جانبيه.
- 2) تحت وسطي التمركز (sub-metacentric): هي الحالة السائدة في معظم الكروموزومات حيث يتوضع السنترومير بالقرب من منتصف الكروموزوم مع عدم تساوي طول الأذرع على جانبيه.
- 3) تحت نهائي التمركز (Acrocentric): يتوضع السنترومير بالقرب من نهاية الكروموزوم مع اختلاف طول الأذرع فنجد ذراعين طويلين وآخرين قصيرين.
- 4) نهائي التمركز (Telocentric): يتوضع السنترومير في النهاية الطرفية للكروموزوم (Net 05. Cunin, 2012)



شكل 04: أنواع الكروموزومات حسب موقع السنترومير (Cunin, 2012).

3.3.1. أصل التضاعف:

هي منطقة انطلاق استنساخ الـ DNA، تكون صعبة الملاحظة بالمجهر (Cunin, 2012).

4.1. البنية الجزيئية للكروموزوم:

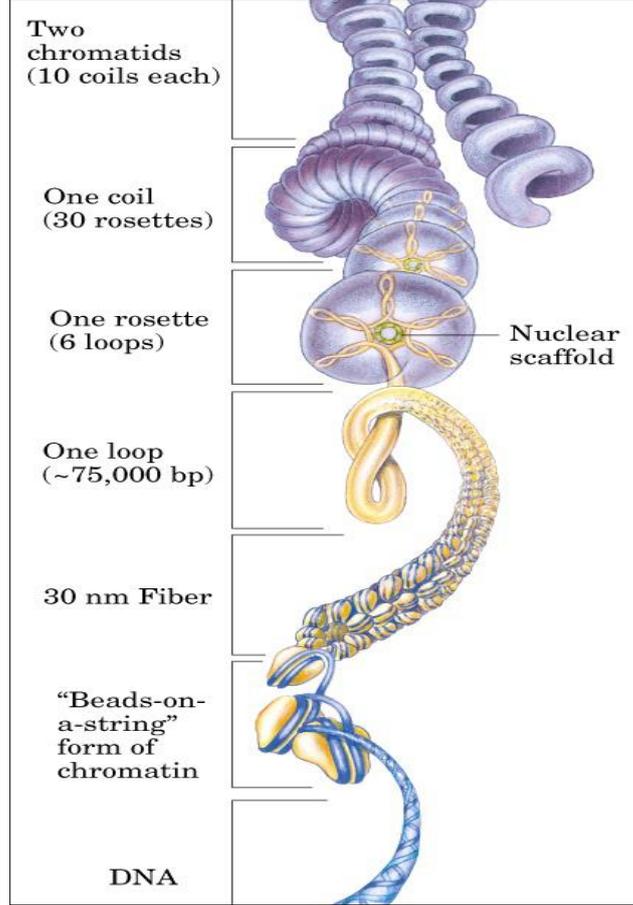
كروموزوم حقيقيات النواة عبارة عن تركيب خطي يتكون من جزيء واحد طويل من الحمض النووي DNA (Net 04).

يحتوي الجينوم البشري على حوالي 6 مليارات bp، وحجم الزوج القاعدي (bp) يبلغ حوالي 0.34 نانومتر، وبذلك يكون طوله حوالي 2 متر، بينما يبلغ حجم النواة حوالي 10 ميكرون (Marenduzzo, 2018)، وبالتالي يجب رزم (تكثيف) الـ DNA بطريقة دقيقة كي يتناسب مع حجم الخلية، وتسمى هذه العملية بمعدل الرص أو الرزم.

يحتوي أقصر كروموزوم عند الإنسان 46 مليون قاعدة، وهو ما يعادل 14000 ميكرومتر، بينما خلال الانقسام الخلوي فإن طول هذا الكروموزوم يكون بحدود 2 ميكرومتر، أي بمعدل رزم يبلغ $7000=2 \times 14000$ (مصطفى، 2018).

وللحصول على معدل رزم عالي فإن الـ DNA يرزم بعدة مستويات أولها هو التفاف الـ DNA حول بروتينات قاعدية تدعى الهستونات (Histones) مكونة تراكيب تشبه الخرز المربوط بالخيط (المسبحة) (Beads on a string) متشكلة من نيكليوزومات مرزومة بإحكام، أما المستوى الثاني من الرزم فيتم من

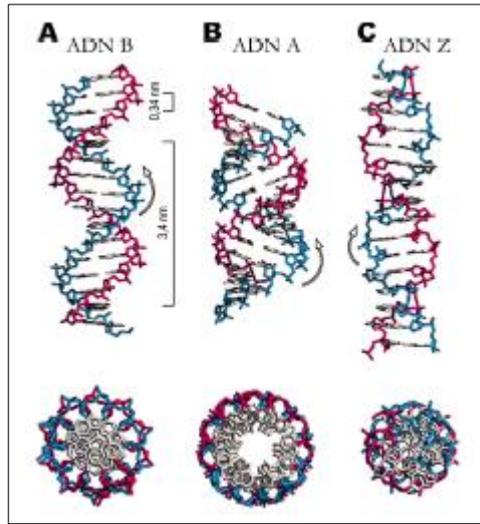
خلال رص الـ DNA بشكل تركيب حلزوني يدعى الليف 30 نانومتر 30 nm Fiber (Net 07)، ناتج عن ثني عدد من النكليوزومات (Almagro, 2003)، أما المستوى الأخير من الرزم فيكون عندما تنتظم خيوط الـ DNA بشكل حلقات (Loops) وسكالات (Scaffolds) ونطاقات (Domains) (شكل 05) (مصطفى، 2018).



شكل 05: خيط DNA والنكليوزوم تحت المجهر الالكتروني (Nelson and Cox, 2012).

1.4.1. تعريف الحمض النووي DNA:

جزيئة DNA، هي أكبر جزيئة في عضوية الكائن الحي، كتلتها الجزيئية تتراوح بين $3,3 \cdot 10^9$ عند الإنسان و 10^5 عند البكتيريا (Swynghedauw, 2008)، هو أساس الجينات والمسؤول عن تحديد الشفرة الوراثية لمختلف الكائنات الحية عدا قلة من الفيروسات (اسماعيل، 2015). يتخذ الـ DNA عموماً شكل الحلزون المزدوج الذي بدوره يتواجد في عدة أشكال متأثراً بشروط الوسط الذي يتواجد به (مثلاً: الملوحة) والوحدات النكليوتيدية المكونة له (شكل 06)، قطره حوالي 2nm، ذو شحنة سالبة (Almagro, 2003).



شكل 06: ثلاث أشكال مختلفة للحلزون المزدوج DNA. (Almagro, 2003)

تم اكتشافه لأول مرة من طرف العالمين J. Watson و f. Crick سنة 1953 أثناء عملهما بمختبر Max Perutz و John Kendrew في جامعة كامبردج بالمملكة المتحدة. كان هذا الاكتشاف نتيجة لأبحاثهما في مجال الكيمياء الفراغية "Stériorochémie" (وهو فرع من فروع الكيمياء يهتم بدراسة الترتيبات الفراغية للذرات بالنسبة لبعضها البعض في الجزيء). إضافة إلى النتائج التي توصلت إليها عالمة R. Franklin بعد إجرائها لعدة تجارب باستعمال الأشعة السينية (Jacquet et Le Gaillard, 2012).

- تركيب الـDNA:

يتكون الحمض النووي الـDNA من:

1- قواعد نيتروجينية (بيورينية Purine وبيريميدينية Pyrimidines).

2- سكر خماسي الكربون وهو Deoxyribose.

3- حمض الفوسفوريك (بوعزة و آخرون، 2003 ; Korf, 2004).

تمثل الوحدة سكر ريبوز - حمض فوسفوريك الجزء الثابت من النكليوتيدة (Swynghedauw, 2008).

الشفرة الجينية هي تتابع من الأحرف تمثل «قواعد أزوتية». توجد أربعة أحرف في أبجدية الـ DNA وهي:

A ; T ; G ; C. وهي اختصار الكل من:

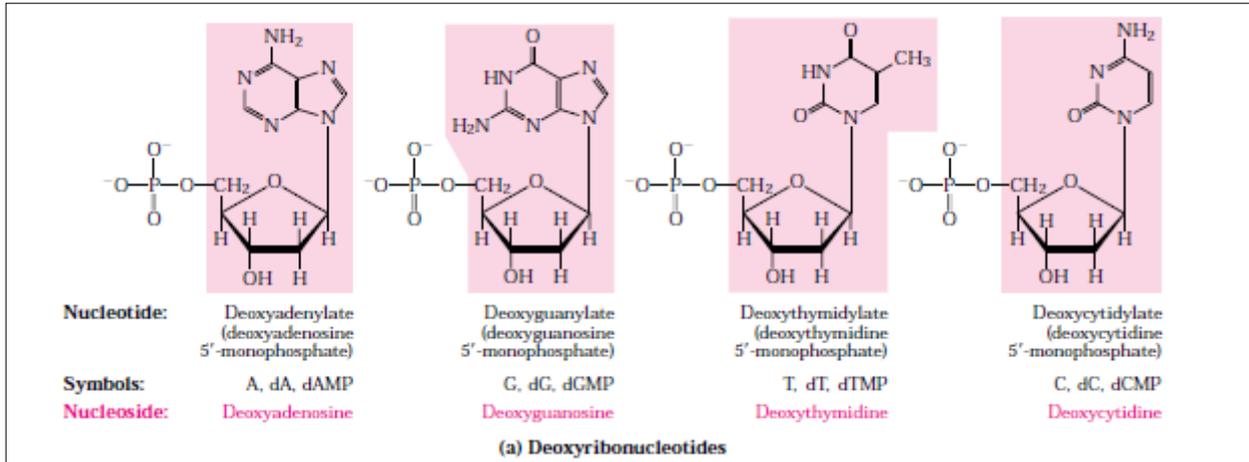
-الأدينين (A) Adenin

- الثيمين (T) Thymine

- الجوانين (G) Guanine

- السيتوسين (C) Cytosine

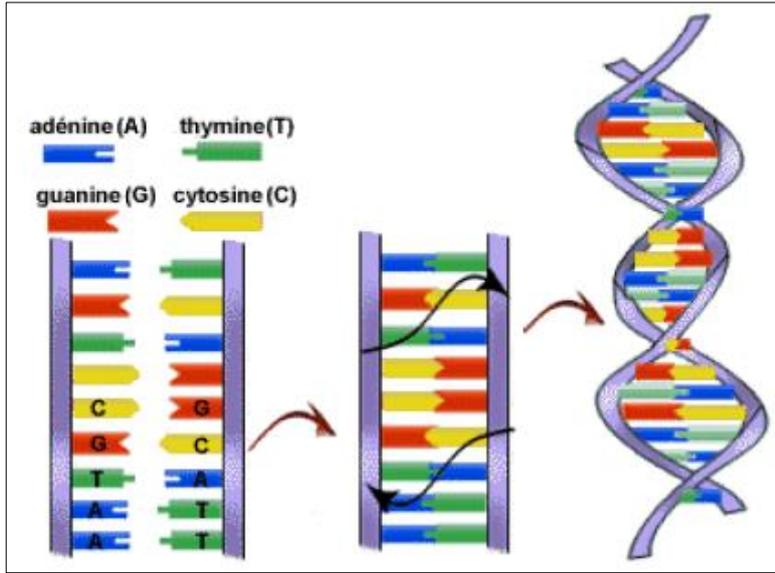
وتتميز كل قاعدة بشكلها وبنيتها وروابطها (Jacquet et Gaillard, 2012)، علماً أن التيمين (Thymine) هي القاعدة المميزة لـ DNA، حيث تغيب في RNA وتعوض بقاعدة بيريميدينية أخرى هي اليوراسيل (Uracile) (Swynghedauw, 2008) (شكل 07).



شكل 07 : النكليوتيدات الأربعة الخاصة بـ DNA (Nelson et Cox, 2004)

يرتبط الأدينين بالثيمين برابطتين هيدروجينيتين ويرتبط السيتوزين بالجوانين بواسطة ثلاث روابط هيدروجينية (Korf, 2004)، وهذا الارتباط يضمن الحفاظ على بنية الحلزون المزدوج. وإذا انفصلت سلسلتيه بفعل انكسار هذه الروابط، تتوضع الأحرف الحرة بشكل مكمل مع الأحرف المكشوفة للسلسلة الحرة، كل قاعدة أدينين مكشوفة لا يمكنها الارتباط إلا بقاعدة ثيمين، وكل قاعدة سيتوزين لا يمكنها الارتباط إلا بقاعدة جوانين، وهذا بفعل علاقة «انجذاب أساسية» حقيقية بين هذه القواعد، وبهذا تمارس كل خيوط الـ DNA نوعاً من المغناطيسية كي تجذب القواعد المحببة إليها، إذا تم الفصل بين الخيوط فإنها تعاود التجمع تلقائياً، وإذا حوِّط على الفصل بينها فسيكون كل خيط قالباً بحاجة ماسة للعثور على مكمله (اسماعيل، 2015).

لكل سلسلة DNA نهايتين: نهاية هيدروكسيلية تمثل النهاية 3' ونهاية فوسفاتية 5'، وكل سلسلتين مرتبطتين متعاكستين في الاتجاه أي إحداهما ذات اتجاه 3'←5' و الأخرى 5'←3' (اسماعيل، 2015) (شكل 08).



شكل 08: التركيب الكيميائي للحلزون المزدوج DNA (Cottier et Guerry, 2000).

1.2.4 البروتينات المرتبطة بالـ DNA:

1.1.2.4 البروتينات الهستونية (Histones):

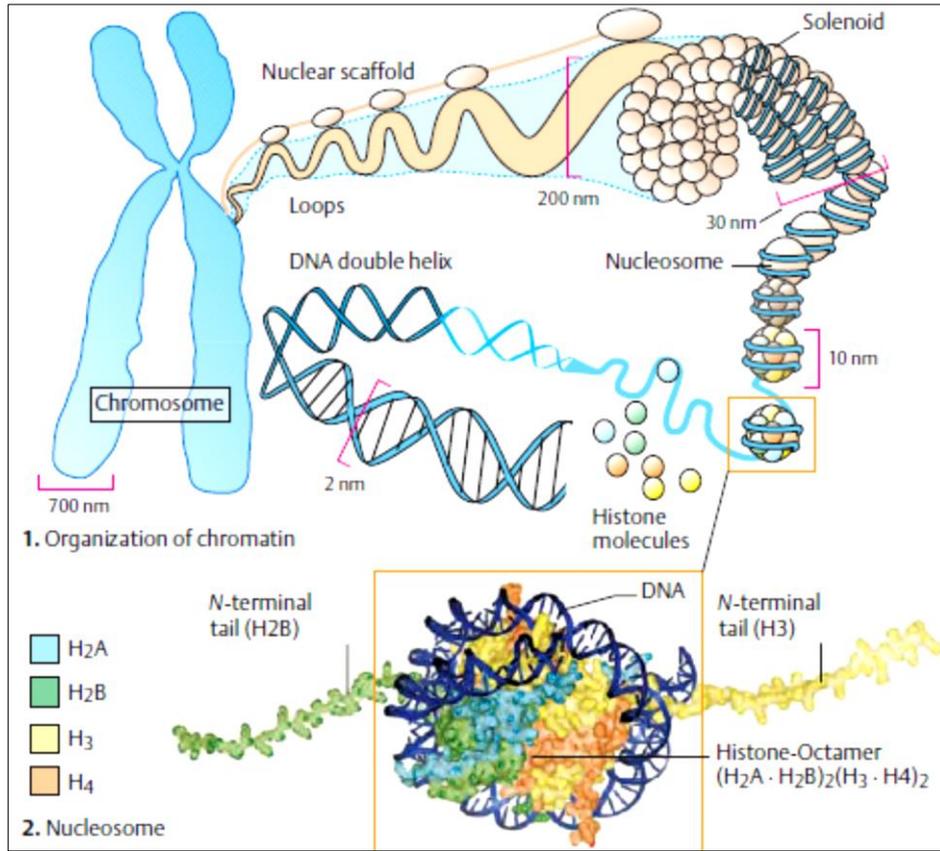
هي عائلة من البروتينات الأساسية التي ترتبط بالحمض النووي في النواة وتساعد على تكثيفها (رزمها) إلى كروماتين. لا يظهر الـ DNA النووي في سلسلة خطية حرة. وهو مكثف للغاية وملف حول الهستون ليستقر في النواة ويدخل في تكوين الكروموزومات (Net 05).

الهستونات بروتينات قاعدية ذات حجم صغير يقدر بحوالي 25 KDa، مشحونة إيجابياً نظراً لوجود نسبة عالية من الحمضين الأمينيين Arginine و lysine في تركيبها الجزيئي، وهذا ما يسمح لها بالارتباط مع الحمض النووي DNA ذو الشحنة السالبة (Almagro, 2003).

تحت المجهر، يبدو الكروماتين مثل الخرز على الخيط. وتسمى هذه الخرزات بمصطلح "النيوكليوزومات". كل نيوكليوزوم مصنوع من 146 زوج من القواعد الأزوتية (146pb) ملفوف بما يعادل 1.65 دورة حول ثمانية بروتينات هستونية بشكل كرة تسمى Octamer. يتخذ الأوكتمر الهستوني شكل أسطوانة طولها 6nm وقطرها 11nm ذات شحنة موجبة على سطحها الخارجي (Almagro, 2003)، ويتكون كل أوكتمر هستوني من نسختين من بروتينات الهستون: H2A(28kDa)، H2B(28kDa)، H3(30kDa) و H4(22kDa)، ثم يتم التفاف سلسلة من النيوكليوسومات عن قرب 30 نانومتر لولياً (Szalai, 2013)، حيث ترتبط بروتينات هستون H1 إضافية مع كل نيوكليوزوم للحفاظ على بنية الكروموسوم (شكل 09) (Net 07).

1.2.2.4 البروتينات غير الهستونية:

هناك عدد قليل من البروتينات غير الهستونية، وهي في الغالب عوامل النسخ. تعمل على تنظيم أجزاء الـ DNA التي سيتم نسخها إلى RNA (Net 08).



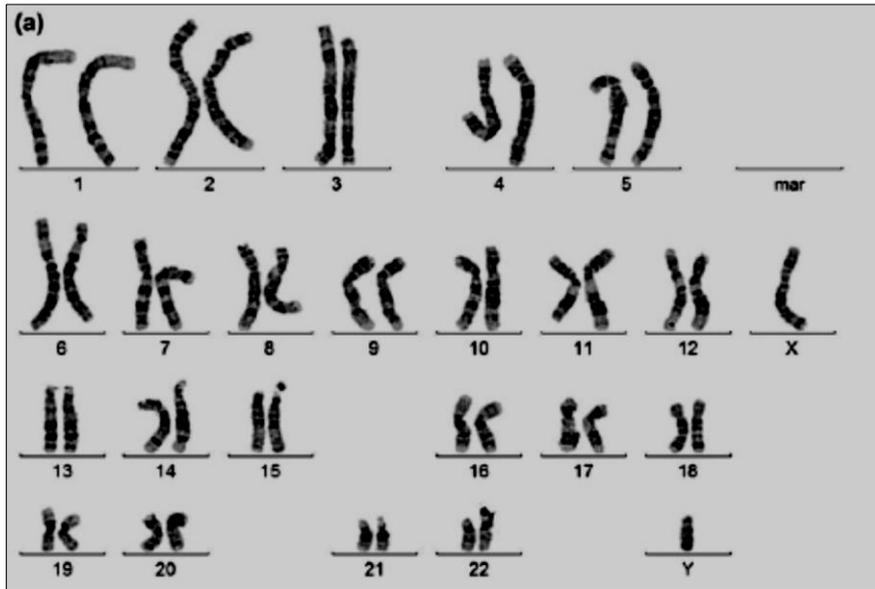
شكل 09: دور الهيستونات في رص الـ DNA وتشكيل النيكليوزوم (Koolman et Roehm, 2005).

5.1. الكروموزومات البشرية:

تعرف الخلايا البشرية كأغلبية الخلايا حقيقية النواة بمصطلح « Diploid cell » وذلك لاحتوائها على نسختين من كل كروموزوم في شكل أزواج، إذ تشتمل الخلية البشرية على 23 زوج من الكروموزومات (Craig *et al.*, 2010)، منها 22 زوج مشترك بين الجنسين التي تمثل أزواج من الأوتوسومات (autosomes) أو الكروموزومات الجسمية. الكروموزومان المتبقيان هما الكروموزومات الجنسية (Gonosomes) (Terry, 2008) (شكل 10).

يوجد عند الأنثى كروموسومين جنسيين متماثلين XX، أما عند الذكر فيوجد كروموزومين جنسيين مختلفين XY، هذا ما يعني أن هذا الزوج الجنسي الأخير هو الوحيد غير المتماثل (asymetric)، حيث يتميز الكروموزوم الجنسي Y بقصر طوله مقارنة بالكروموزوم الجنسي X (شكل 11) (Swynghedauw, 2008).

أما الخلايا الجنسية المتمثلة في الحيوانات المنوية (sperm) والبويضات (egg) فيوجد بها 23 صبغي (ن) فقط، حيث خلال الانقسام الاختزالي وهو انقسام خلوي ضروري لتشكيل الأمشاج، ينفصل الكروموزومين الخاصين بنفس الزوج لذا تعرف بمصطلح « haploid cell » (Craig *et al.*, 2010).



شكل 10: التتابع الكروموزومي عند الانسان (Behrend *et al.*, 2017).



شكل 11: صورة مجهرية للكروموزومين الجنسيين X و Y (Net 09).

الفصل الثاني:

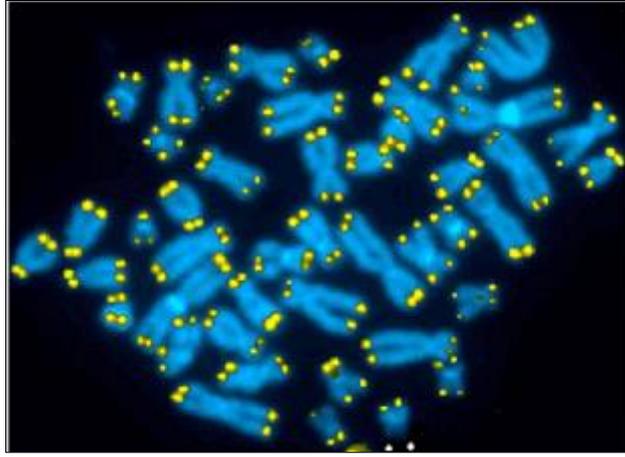
التلومير Telomere



"التلومير.... ساعة الجسم البيولوجية، كلما دارت عقاربها أصبحنا أقرب إلى الشيخوخة"

1.2. تعريف التلومير :

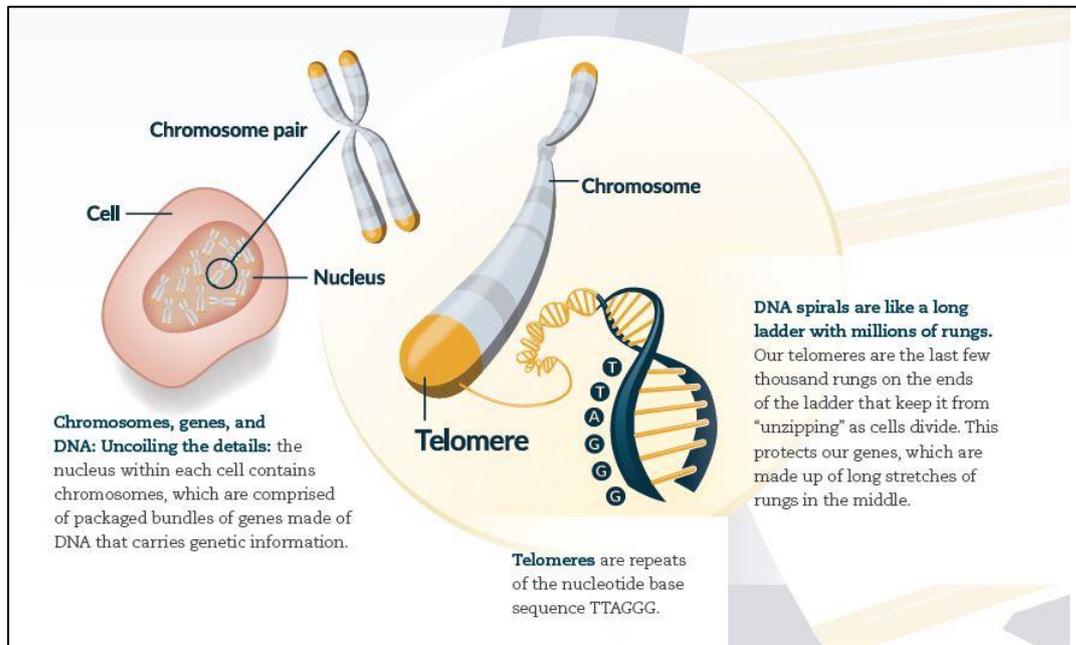
يتوضع التلومير في نهايات الكروموزومات مشكلا قبعات تحمي الأطراف النهائية للصبغيات من الضياع أو التلف أثناء الانقسامات الخلوية (Blackburn et Epel, 2017) (شكل 12).



شكل 12: معاملة الكروموزومات بالفلورة حيث تظهر منطقة التلومير باللون الأصفر (Decker et al., 2009).

ويمكن تعريف التيلومير بأنه عبارة عن قطع غير دالة (non-coding sequences) من الحمض النووي الريبي المزدوج (Hiyama, 2009)، تتكون من تتابعات بسيطة، قصيرة ومحددة من النيكليوتيدات تتكرر بشكل كبير ومستمر (شكل 13) (Cunin, 2012)، حيث تكون إحدى السلسلتين غنية جدا بالقاعدة الأزوتية غوانين (Guanine) عند منطقة التلومير وتعرف بـ G-Richstrand وهي عند جميع الكائنات حقيقة النواة السلسلة 3'-5'، بينما تكون السلسلة المقابلة غنية بالقاعدة الأزوتية سيتوزين وتسمى C-Richstrand (Craig et al., 2010).

وخلافا للكروموزوم الحلقي عند البكتيريا، الفاجات "bacteriophages"، البلاسميد، الـ DNA الفيروسي والـ DNA الميتوكوندري، فإن التلومير يتواجد فقط في نهايات الكروموزومات الخطية التي تتميز بها خلايا الكائنات حقيقية النواة (Passarge, 2001).



الشكل 13: موقع التلويمير على مستوى الكروموزوم (Net 10).

تختلف وحدة تتابع التلويمير من كائن حي حقيقي النواة إلى آخر، فمثلا بالنسبة للإنسان نجد التتابع TTAGGG (يقابله التتابع AATCCC في سلسلة DNA المكملة) (Barnett and Barnett, 2000) ويتراوح عدد هذه التتابعات بين 50bp إلى 30000bp على حسب الكائن الحي (Craig et al., 2010)، ويرجع هذا الاختلاف في طول التلويمير بين الأنواع الحية بل وبين أفراد النوع الواحد إلى عدة عوامل هي: تركيب البروتينات المرتبطة بالتلويمير، مستوى الإجهاد التأكسدي في الوسط ونسبة نشاط انزيم التلويميراز. كما يتأثر طول التلويمير بعدد من العوامل الوراثية المرتبطة خاصة بالكروموزوم الجنسي X (Salique, 2011)، والجدول الموالي (جدول 01) يمثل بعض التكرارات التلويميرية لبعض الكائنات الحية :

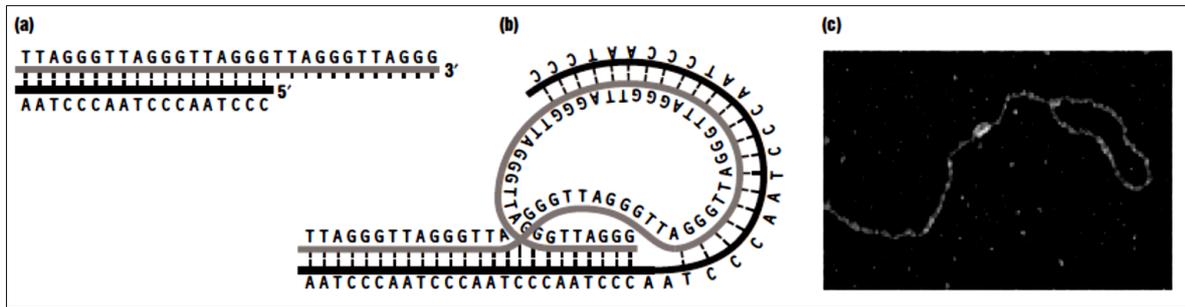
جدول 01: بعض تسلسلات التلويمير المعروفة (Dionne, 2001).

Organismes	Séquences répétées	Références
Protozoaires		
<i>Tetrahymena</i>	T ₂ G ₄	Blackburn et Gall 1978
<i>Oxytricha</i>	T ₄ G ₄	Klobutcher et al. 1981
<i>Euplotes</i>	T ₄ G ₄	Klobutcher et al. 1981
<i>Trypanosoma</i>	T ₂ AG ₃	Blackburn et Challoner 1984; Van der Ploeg et al. 1984
Champignons		
<i>Saccharomyces</i>	(TG) ₁₋₆ TG ₂₋₃	Shampay et al. 1984
<i>Schizosaccharomyces</i>	T ₁₋₂ ACA ₀₋₁ C ₀₋₁ G ₁₋₆	Sugawara et Szostak 1986
Plantes		
<i>Arabidopsis</i>	T ₃ AG ₃	Richards et Ausubel 1988
Vertébrés		
<i>Homo Sapiens</i>	T ₂ AG ₃	Moyzis et al. 1988
La plupart des autres vertébrés	T ₂ AG ₃	Meyne et al. 1989

La séquence du brin qui va de 5' à 3' vers l'extrémité du chromosome est représentée.

تتميز السلسلة G-Rich بوجود بروز في نهايتها ذو أهمية بالغة في وظيفة التلومير، يقدر طوله بـ 150b عند الإنسان ويبقى هذا العدد ثابتا في جميع مراحل الدورة الخلوية. يختلف عدد تكراراته التلوميرية من نوع إلى آخر كما يختلف أيضا بين أفراد النوع الواحد (Dionne, 2001).

عند بعض الكائنات الحية ذات يتخذ التلومير الطويل (الثدييات) هذا البروز شكل عقدة تسمى T-loop، والتي تتكون أساسا من التفاف أزواج من القواعد الخاصة بالبروز النهائي للسلسلة G-Rich وذلك بالتكامل مع السلسلة المقابلة (شكل 14)، تساهم هذه التركيبة في حماية أقصى نهايات الكروموزوم من الضياع بفعل انزيمات النوكلياز (Ouenzer, 2015) (les Nucléases) علما أن دورها الأساسي غير معروف بعد (Craig *et al.*, 2010).



شكل 14: التركيبة الخطية والعقدة T-loop لتلومير الانسان (Craig *et al.*, 2010).

2.2. تاريخ موجز عن التلومير :

تم اكتشاف التلومير لأول مرة نتيجة لبحوث العالمين الوراثةيين (1890-1967) H. Muller من جامعة " EDINBERGH" بالمملكة المتحدة (حائز على جائزة نوبل للفيزيولوجيا أو الطب سنة 1933) و B. McClintock (1902-1992) من جامعة "Missouri" بكولومبيا (حائزة على جائزة نوبل للفيزيولوجيا أو الطب سنة 1983)، حيث عمل كلاهما على دراسة نهايات الكروموزومات بشكل منفصل (Songyang, 2011). توصل العالم Muller الذي استعمل الأشعة السينية على خلايا ذبابة الفاكهة (*Drosophila*) سنة 1938 (Dionne, 2001)، إلى أن هذه الأخيرة هي مسؤولة عن ثبات الكروموزوم وأطلق عليها مصطلح "التلومير Telomers"، وهي كلمة ذات أصل إغريقي تنقسم إلى جزئين: « telos » وتعني "نهاية"، « meros » وتعني "جزء" أو "طرف" (الفيشاوي، 2006 ; Greider and blackburn, 1996). بينما قامت العالمة McClintock سنة 1940 بإجراء تجاربها على خلايا نبات الذرة (*Zea mays*) وتوصلت إلى نتائج تفيد بأن التلوميرات تعمل كقبعات تحول دون اندماج الأجزاء الطرفية من الكروموزومات ببعضها البعض. إضافة إلى ذلك، فإن كلا العالمين توصلا إلى أن الكروموزومات المكسورة ينتج عنها نهايات غير

مستقرة وقابلة للاندماج مع بعضها البعض بطريقة عشوائية مما يؤدي إلى تلفها و ضياعها (Cunin, 2012)، خلافا لنهايات الكروموزومات الطبيعية، وهذا ما يدل على أنها هياكل فريدة من نوعها. ويجدر بالذكر أن هذه الأبحاث والنتائج المتوصل إليها حول التلومير ووظيفته طُرحت قبل نشر الورقة العلمية الخاصة باكتشاف نموذج الحلزون المزدوج للـ DNA (Net 11).

ساهم اكتشاف البنية الحلزونية لـ DNA من قبل العالمين (J. Watson (1928 و-F. Crick (1916-2004) عام 1953 (حائزين على جائزة نوبل للفيزيولوجيا أو الطب سنة 1962، إلى جانب (1916-2004) M. Wilkins في تحديد التلوميرات وضبط تتابعها من القواعد الأزوتية الأربعة (A, C, G, T)، تماما كما هو الحال بالنسبة للجينات المختلفة الأخرى.

في سنة 1959 فاز العالم (A. Kornberg (1918-2007 بجائزة نوبل للفيزيولوجيا أو الطب تقديرا لعمله حول انزيم DNA-polymerase، والذي يلعب دورا مهما جدا أثناء التضاعف الكروموزومي. وهذا ما فتح المجال للتساؤل حول كيفية اكتمال تضاعف نهايات الكروموزومات (Net 11).

لتأني سنة 1961، أين بدأ عالم التشريح (L. Hayflick (1928 أبحاثه في مختبر لزراعة الخلايا الحية، حيث توصل إلى اكتشاف أن عشائر من الخلايا الجينية العادية المزروعة في المختبر تنقسم حوالي 40-60 مرة فقط قبل أن تتوقف عن الانقسام وتدخل في حالة من السبات: الخلايا الليفية الرئوية تنقسم 55 مرة، الألياف العضلية القلبية تنقسم 26 مرة، خلايا الكلى 40 مرة، خلايا الجلد 43 مرة (Hiyama, 2009) كما أضاف أن شيخوخة الخلايا الناتجة عن هذه الظاهرة تُنذر بشيخوخة الجسم بشكل عام، هذا المفهوم الذي أطلق عليه العالم M. Burnett (حائز على جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب سنة 1960) لأول مرة مصطلح Hayflick limit (محدد هايفليك) كان مثير للجدل حينها وبقي غير مقبول لعقد من الزمن، لأنه واجه النموذج السائد في ذلك الوقت الذي كان يزعم أن الخلايا تبقى خالدة ولا تموت أثناء زراعتها، والذي طُرح من طرف العالم الحائز على جائزة نوبل للطب لسنة 1912 (A. Carrel (1873-1944) (Hayflick and Rattan, 2016).

هذان المفهومان المفتاحيان السبات الخلوي (cell senescence) وطول التيلومير (telomer length) بدأا بالتقارب نوعا ما بحلول سنة 1970، حيث لاحظ العالم (A. Olovnikov (1936 سنة 1971 أن التلوميرات لا تتضاعف بشكل كلي بسبب ما سماه مشكلة التضاعف في نهاية السلسلة المتأخرة لـ DNA (end-replication problem)، وبالتالي يُفقد عدد من النكليوتيدات خاصتها عند كل انقسام خلوي، وبعد عدد معين من الانقسامات يقصر طولها إلى أن يصل إلى حد معين يعرف "بالطول الحرج Critical length"، وهنا تتوقف الخلية عن الانقسام وتدخل في حالة السبات، ومنه شرح هذا البحث العلاقة بين قصر التلوميرات وما عرف بـ "Hayflicklimit" (دخول الخلية في حالة سبات بعد عدد معين من الانقسامات الخلوية)، كما عززت نتائج العالم Olovnikov ضمنا إمكانية استعمال بعض الخلايا لانزيم بلمرة معين (polymerase) يعمل على إطالة نهايات الكروموزومات (Hiyama, 2009).

في نهاية عام 1970، بدأت العالمة E. Blackburn (1948) بإجراء بحوثها حول قطع من نهايات DNA مستخلصة من كائن أحادي الخلية يعرف برباعي الغشاء أو زبد البرك (*Tetrahymena*)، حيث تمكنت سنة 1978 رفقة فريقها من تحديد تتابعات التلومير الخاصة بهذا الكائن بشكل دقيق « TTGGGG » ، لذا يعتبر *Tetrahymena* أول كائن حي يتم تحديد قطع التلومير خاصته بدقة، يليه *Oxytricha* الذي حُددت تتابعات نهاياته الطرفية سنة 1981 من طرف Klobutcher *et al* كالتالي « TTTTGGGG » (Dionne, 2001). بالموازاة، كان العالم J. Szostak (1952) يستكشف آليات إعادة تركيب الـ DNA في خلايا الخميرة. وفي 1982، نشر رفقة Blackburn عملا توضيحيا لدور نهايات الحمض النووي الريبسي في ثبات ظاهرة الاستنساخ الخلوي في خلايا الخميرة و زبد البرك (Net 11).

في سنة 1989، نُشرت ورقة علمية من طرف العالمة E. Blackburn رفقة C. Greider (1961) تفسر وظيفة انزيم التلوميراز (Telomerase) (Net 11).

مُنحت جائزة نوبل للفيزيولوجيا والطب لعام 2009 لكل من E. Blackburn، W. Szostak و C. Greider تقديرا لأعمالهم المتعلقة بتوضيح بنية التلومير ودوره في حماية الكروموزومات (Salique, 2011)، إضافة إلى اكتشاف التلوميراز وقد كانت جل أبحاث المجموعة باستعمال كائنات حية نموذجية منها الخميرة *S. cerevisiae* (Ouenzar, 2015).

واليوم نحن أمام 10.000 مقالة علمية ناتجة عن البحوث حول التلومير ولازال البحث متواصل لاكتشاف خفايا هذا الجزء الصغير جدا ذو التأثير العظيم على صحتنا و أمد حياتنا (Net 12).

3.2. وظيفة التلومير :

للتلومير أهمية بالغة في الحفاظ على ثبات الكروموزومات (Boulwood and Fidler, 2002)، وتتلخص أدواره فيما يلي:

1. يساعد في الترتيب الوظيفي لكل كروموزوم من الكروموزومات المتواجدة ضمن أنوية الخلايا (Net 13).
2. يحمي نهايات الكروموزومات من الضياع، حيث يشكل قبعات في أقصى النهايات الطرفية، تماما كتلك القطع البلاستيكية المتواجدة في نهاية أربطة الأحذية الرياضية (Net 13).
3. يسمح للكروموزوم بالتضاعف بشكل صحيح أثناء الانقسام الخلوي (Net 13).
4. يساهم في تنظيم التعبير الجيني (مصطفى، 2018).

5. يحمي نهايات الكروموزومات من إعادة الربط (recombination) أي ربط نهاية مع نهاية أخرى (Barnett and Barnett, 2000)، إضافة لدوره في التعرف على الـ DNA المتأذي (مصطفى، 2018).

6. يعمل كساعة بيولوجية جزيئية تسيطر على قابلية الانقسام الخلوي ودخوله في مرحلة الشيخوخة (مصطفى، 2018 ; Net 27).

و الجدول الموالي يجمع وظيفة التلومير وما يقابلها من تغيرات عند تعطيل هذه الوظيفة.

جدول 02: وظيفة التلومير والسلبيات الناتجة عن تعطيلها (Hiyama, 2009).

الوظيفة	نتائج تعطيل الوظيفة / تقصير التلومير
منع تآكل الجينات وضياعها في منطقة ما تحت التلومير « subtelomeric region » الغنية جدا بالجينات.	سبات الخلية، موت الخلية و/أو تسرطن الخلية.
بعض الجينات القريبة من التلومير تكون صامتة "silenced genes" عكسيا مع طول التلومير بفعل تأثير موقف التلومير (TPE) Telomer position effect	تنشيط الجينات الصامتة القريبة من التلومير، اندماج الكروموزومات،
تشكيل العقدة T-loop ودورها في الحفاظ على ثبات الكروموزومات واستقرارها.	الاضطراب على مستوى T-loop يؤدي إلى دخول الخلية في حالة سبات، أو تفعيل عملية الموت الخلوي المبرمج « apoptos ».
تشكيل تركيبية « bouquet formation » عند بداية الانقسام الميوزي Meiosis.	موت الخلايا الجنسية واضمحلالها.

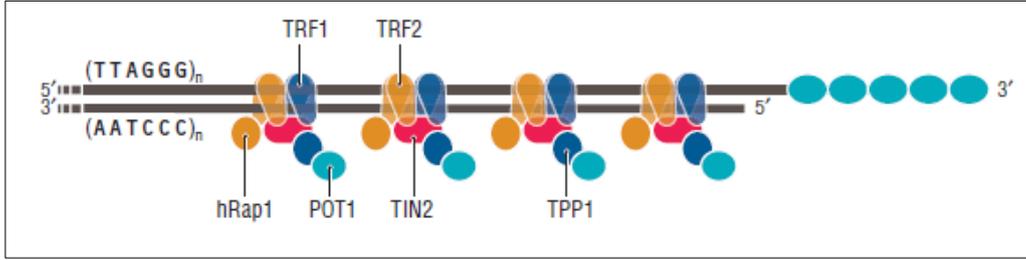
4.2. تركيب التلومير:

تعد منطقة التلومير ضمن الكروموزوم منطقة غير غنية بالجينات، وتقع قربها منطقة غنية بالجينات تدعى ما تحت التلومير (Subtelomeric region) (مصطفى، 2018). يختلف طول التلومير عند الكائنات الحية إذ يتراوح بين 38 زوج من القواعد الأزوتية عند وحيدات الخلايا ذات الأهداب مثل *Oxytricha* إلى عشرات الأزواج من القواعد الأزوتية عند الثدييات (Dionne, 2001). كما يجدر بالذكر أن طول التلومير عند الإنسان يعادل تقريبا 10 إلى 15 ألف زوج من القواعد. يحتوي التلومير على مجموعة متنوعة من البروتينات التي لا تساهم فقط في حماية نهايات الكروموزومات فيزيائيا، بل تساعد أيضا في الحفاظ على التلومير بطول معين. ويمكن تصنيف البروتينات المرتبطة بالتلومير ضمن ثلاثة أقسام كالتالي (Craig et al., 2010):

- بروتينات الربط النهائية (End-binding proteins) والتي تعمل على ربط وحماية البروز الخاص بالسلسلة G-Rich عند أقصى نهاية الكروموزوم (Craig et al., 2010)، تتمثل في البروتين POT1 (protection of telomer 1) الذي يتميز بقدرته على الارتباط مع بـ DNA وحيد السلسلة.

- بروتينات ربط حلزون DNA المزدوج (Double stranded DNA-binding proteins) تقوم بالربط على طول وحدات التلومير، و تتمثل في البروتينين TRF1 (telomericrepeatbinding factor 1) و TRF2 (telomericrepeatbinding factor 2) (Ouenzer, 2015) (شكل 15).

- وهناك مجموعة ثالثة تتمثل في بروتينات ترتبط بعوامل الارتباط بمكررات التلومير (Telomer-associated proteins) والتي لا ترتبط بـ DNA بشكل مباشر بل تتصل بالبروتينات المرتبطة به.



شكل 15: تركيب بروتينات التلومير (Craig et al., 2010).

5.2. دور البروتينات المرتبطة بالتلومير:

في الخلايا البشرية، يسمى المعقد البروتيني الذي يرتبط بالتلومير بمصطلح « Shelterin complex » ويتكون من 6 تحت وحدات بروتينية (Ouenzer, 2015) هي :

1- TRF1 و TRF2: عبارة عن معقدين بروتينيين يعملان على ربط تتابعات التلومير TTAGGG على سلسلتي الحمض النووي المزدوج DNA بشكل مباشر (الشكل 16).

2- TIN2 (TRF1 Interacting Nuclear protein 2): يشكل ما يشبه الجسر يربط من خلاله العاملين TRF1 و TRF2 مع بعضهما البعض، إضافة إلى ذلك فهو يصل الـ TRF1 و TRF2 بالمعقد POT1-TPP1 (الشكل 17).

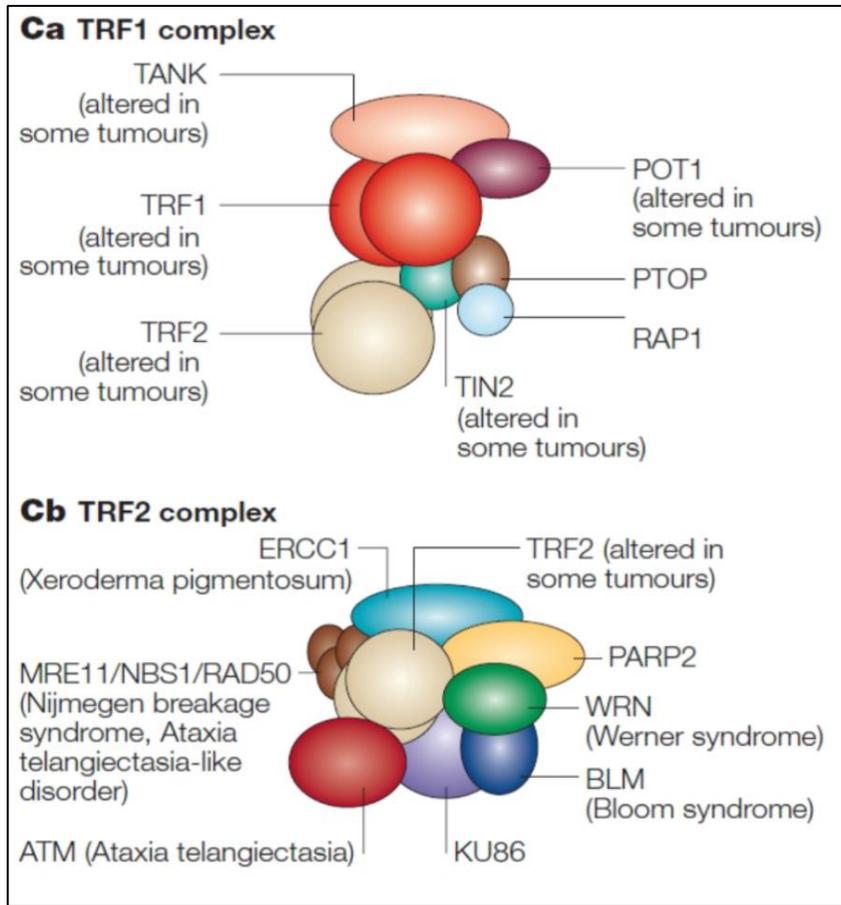
3- POT1 (Protection of telomere 1): خلافا لعالمي الربط TRF1 و TRF2 اللذين يرتبطان على مستوى DNA المزدوج، فإن المعقد البروتيني POT1 يربط تتابعات التلومير TTAGGG على مستوى DNA أحادي السلسلة أي البروز الموجود في نهاية G-Richstrand .

4- TPP1 (TIN2 and POT1 interacting Protein 1): يعرف أيضا بالاختصار ACD (Hayflick and Rattan, 2016) يرتبط مع التلومير بشكل غير مباشر من خلال تفاعله مع المنطقة N-terminal لـ TIN2 (الشكل 17).

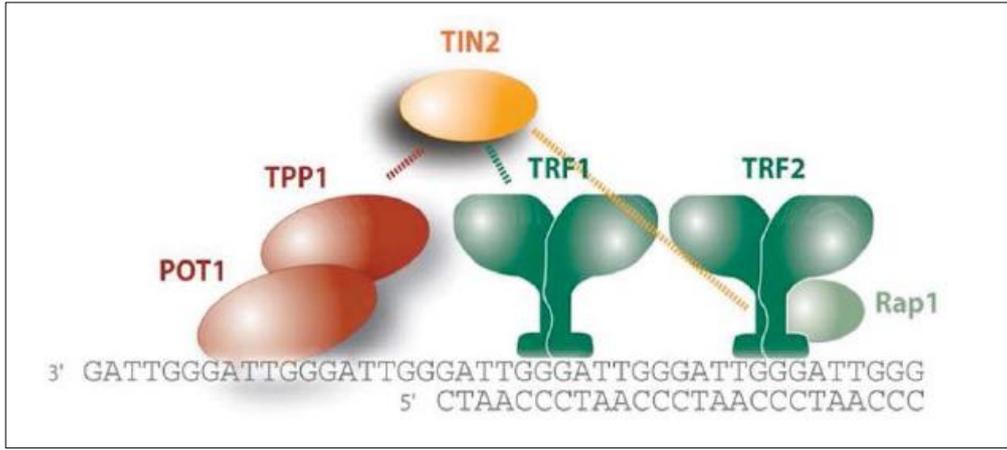
5- RAP1 (Repressor Activator Protein 1): يرتبط هذا البروتين مع التلومير من خلال اتصاله بالمعقد TRF2.

هذه البروتينات الست يمكنها أن تتفاعل بدورها مع بروتينات نووية أخرى لتشكل معقد بروتيني ضخم (Hayflick and Rattan, 2016).

تعتبر هذه البروتينات رفقة انزيم التلوميراز العوامل الأساسية لحماية التلومير من التقصير (Songyang, 2011)، وإن حدوث طفرات على مستوى الجينات المشفرة لهذه البروتينات أو غيابها يؤدي إلى تناقص طول التلومير بشكل كبير، مما يسمح بانصهار نهايات الكروموزومات مع بعضها البعض، ظهور علامات الشيخوخة على الجسم مبكرا، وارتفاع احتمال الإصابة بالسرطان نتيجة استعداد الخلايا للسرطن (Hiyama, 2009).



شكل 16: المعقد البروتيني TRF1 و TRF2 (مصطفى، 2018).



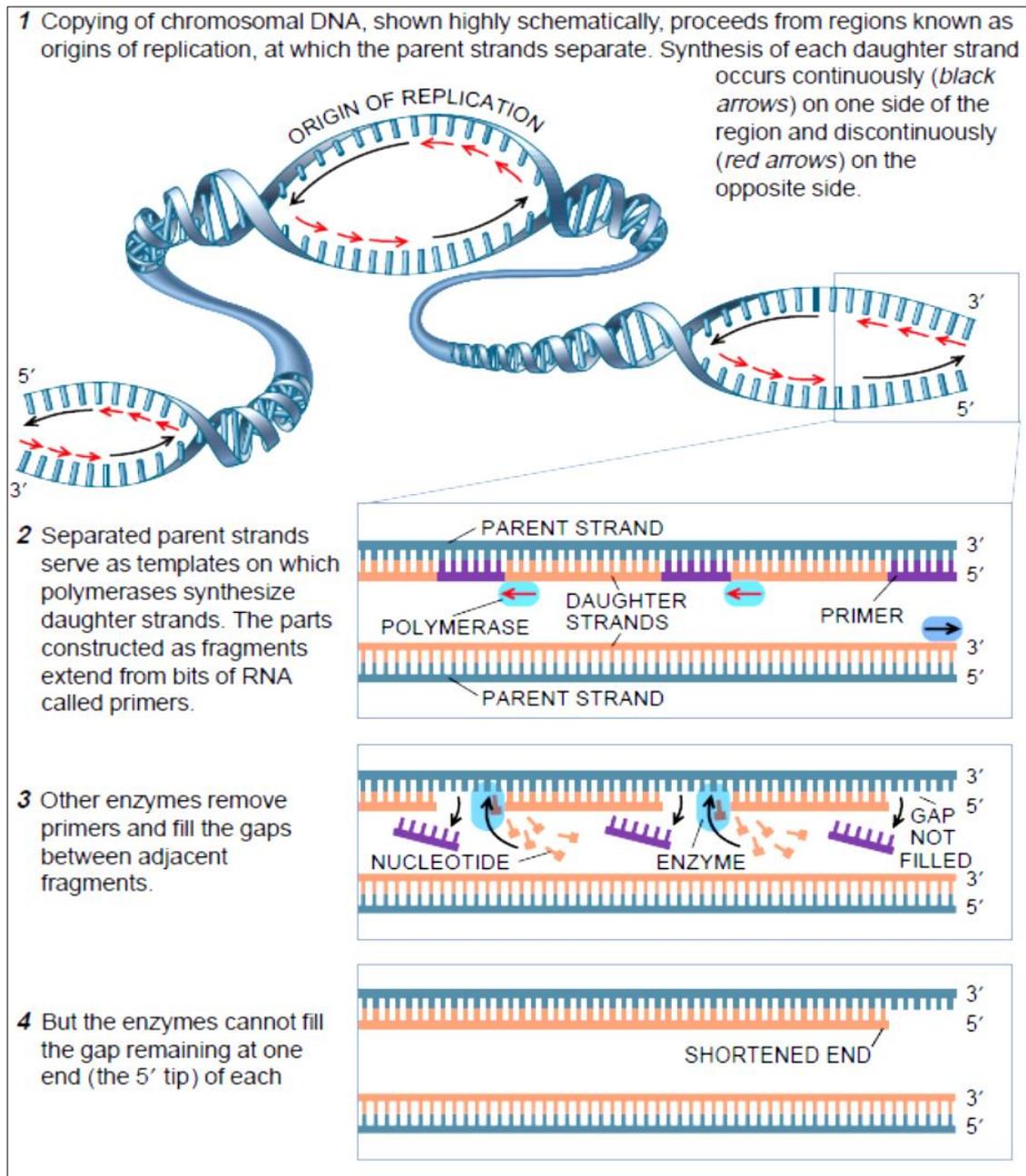
شكل 17: يوضح توضع بروتينات ربط التلومير (Ouenzer, 2015).

6.2. التغيرات التي تطرأ على التيلومير عند التقدم في السن:

تمر كل خلية في الجسم بعدد من الانقسامات، وهذا ما يضمن تجديد الأنسجة وتعويض التالف منها. وخلال كل انقسام تُفقد حوالي 20-200 زوج من القواعد (Paires de bases pb) من النهايات الطرفية للكروموزوم الواحد، ما يؤدي إلى نقصان طول التلومير (Salique, 2011)، ويرجع هذا إلى سببين رئيسيين هما:

1.6.2. مشكل تضاعف النهاية في الخلايا حقيقية النواة :

إن عملية تضاعف الحمض النووي الريبي منقوص الاوكسجين (DNA Replication) لا تحدث إلا في اتجاه واحد فقط (من 5' إلى 3')، وبما أن جزيئة الـ DNA الأبوية تتكون من سلسلتين متقابلتين ومتعاكستين في الاتجاه، فإن السلسلة الأولى (3'-5') والتي تسمى السلسلة المتقدمة (leading strand) تتضاعف بشكل مستمر وكامل، أما الثانية (5'-3') فتعرف بالسلسلة المتأخرة (lagging strand) (Hiyama, 2009)، وتتم على مستواها عملية التضاعف في الاتجاه المعاكس من خلال تخليق قطع صغيرة يتراوح عددها من 1000-2000 نيكليوتيدة عند البكتيريا وحوالي 200 نيكليوتيدة عند حقيقيات النواة تعرف بقطع أوكازاكي (Okazaki fragments) بحيث تبدأ كل قطعة أوكازاكي بجزء صغير من الـ RNA يعرف بـ «Primer»، عند نهاية التضاعف تتدخل انزيمات أخرى لإزالة «Primers» والربط بين قطع أوكازاكي لكن عند نهاية هذه السلسلة يتعذر على الانزيم المسؤول مواصلة عمله، ومنه لا يتم تضاعف حوالي من 8-12 نيكليوتيدة (Passarge, 2001). هنا يتدخل انزيم خاص يعمل على قطع هذا الجزء غير القابل للتضاعف وتفقد النيكليوتيدات خاصته من نهاية الكروموزوم عند كل انقسام خلوي متساوي (Robinson, 2010) (الشكل 18).



شكل 18: مشكل تضاعف النهاية عند حقيقيات النواة (Greider and Blackburn, 1996).

2.6.2. الإجهاد التأكسدي:

يقصد بالإجهاد التأكسدي (Oxidative stress) حالة عدم التوازن في نظام العوامل المؤكسدة والعوامل المضادة للأكسدة باتجاه إنتاج المزيد من العوامل المؤكسدة، مما يعكس اختلال التوازن بين المظاهر النظامية لأنواع الأوكسجين التفاعلية (reactive oxygen species) والتي يرمز لها بـ(ROS) وقدرة العضوية على إزالة سموم رد الفعل الوسيط بسهولة أو إصلاح الأضرار الناتجة (Net 14).

يعتبر الإجهاد التأكسدي عاملاً رئيسياً في ضياع الـ DNA من نهاية الكروموزوم (Rudolph, 2007). حيث يتم فقدان 50-100 زوج من القواعد الأزوتية عند كل انقسام خلوي بسبب الإجهاد التأكسدي، ويعتقد أن كمية الإجهاد التأكسدي في الجسم تتأثر بعدة عوامل ترتبط بنمط الحياة الخاص بكل شخص على حدى، مثل: إتباع حمية غذائية، التدخين، السمنة، الإجهاد والتوتر وغيرها من العوامل (Net 13).

وقد أكدت الأبحاث أن كل من السمنة والتدخين هما عاملين مهمين للزيادة من خطر الإصابة بالأمراض المتعلقة بالشيخوخة، نظراً لكونهما يضاعفان من نسبة الإجهاد التأكسدي في الجسم الذي بدوره يؤثر على التلومير ويزيد من معدل فقدده لأزواج القواعد الأزوتية عند كل انقسام خلوي، وقد تم التوصل لهذه النتائج بعد إجراء تجارب على 1122 امرأة بيضاء تتراوح أعمارهن بين 18-76 سنة. حيث وُجد أن طول التلومير عند النساء اللاتي يعانين من السمنة يكون أقصر بـ 240bp مقارنة بالنساء النحيفات. كما لوحظ أن تدخين 7300 سيجارة سنوياً (ما يعادل تناول علبة كاملة تحوي 20 سيجارة يومياً) أو ما يعرف بـ Pack-year يعادل فقدان 5bp إضافية، علماً أن الإنسان يفقد وبشكل عادي وطردي 27bp في السنة مع التقدم في السن (Valdes *et al.*, 2005).

7.2. علاقة التلومير بالتوتر النفسي:

حاولت العديد من الأبحاث العلمية تحديد العلاقة بين التوتر النفسي - المدرك أو المزمن - وإشارات تراجع الصحة وظهور الأمراض المرتبطة بالتقدم في العمر، على سبيل المثال "أمراض الجهاز القلبي الوعائي وضعف المناعة"، لكن بقيت الآليات الدقيقة غير واضحة رغم الجهود المبذولة بهذا الخصوص (Blackburn *et al.*, 2004).

أشارت الدكتورة Blackburn من خلال محاضرة لها في موقع TED Talks إلى تجربة أجرتها رفقة أخصائية الضغط النفسي المزمن على صحة العقول والأجسام الدكتورة Elissa S. Epel وآخرون، حيث أكدت من خلالها على وجود علاقة بين طول التلومير والحالة النفسية للشخص (Net 12).

والتجربة عبارة عن دراسة مخبرية لطول التلوميرات عند النساء اللاتي يقدمن الرعاية لأبنائهن البيولوجيين الذين يعانون من أمراض مزمنة مثل التوحد وأمراض الجهاز الهضمي وغيرها، بهدف معرفة ما إذا كان هذا الإرهاق النفسي الذي يعانون منه بسبب صحة أبنائهن المتدهورة يؤثر سلباً على طول التلوميرات لديهن أم لا؟

مبدأ التجربة: تم اختيار مجموعتين من النساء عددهن الكلي 58 امرأة في حالة صحية جيدة لم تبلغن سن اليأس (تتراوح أعمارهن بين 20-50 سنة) ولديهن على الأقل ابن بيولوجي حيث:

- المجموعة الأولى: تتكون من 19 أم لابن معافى "مجموعة شاهدة".

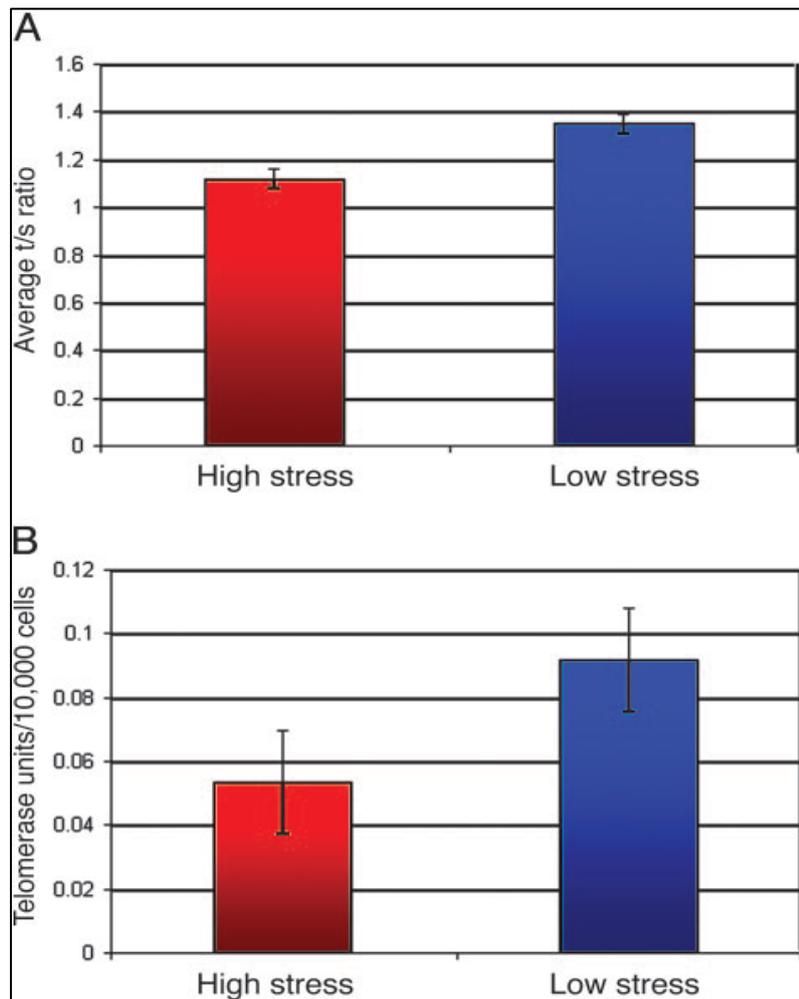
- المجموعة الثانية: وتتكون من 39 أم تقدم الرعاية لابنها المريض بأحد الأمراض المزمنة.

نتيجة التجربة: بعد أربع سنوات من الدراسة، جاءت النتيجة مطابقة للتوقعات التي وضعها العلماء، وهي أن الأمهات اللاتي كن يعانين من شدة الضغط النفسي (المجموعة 2) كانت نسبة الإجهاد التأكسدي لديهن مرتفعة، نشاط إنزيم التلوميراز منخفض، والتلومير خاصتهم أقصر بما يعادل "قرن من الزمن" مقارنة بآترابهن في المجموعة الشاهدة (الشكل 19)، وهي العلامات الأساسية للتقدم في السن وظهور الشيخوخة. أما على المستوى الخلوي فهذه العلامات تحفز ظهور الأمراض المرتبطة بالسن (Blackburn *et al.*, 2004) وقد انتهت التجربة بالتوصل إلى عدة نقاط أساسية حول العلاقة بين طول التلومير والارهاق المزمن صيغت كالتالي:

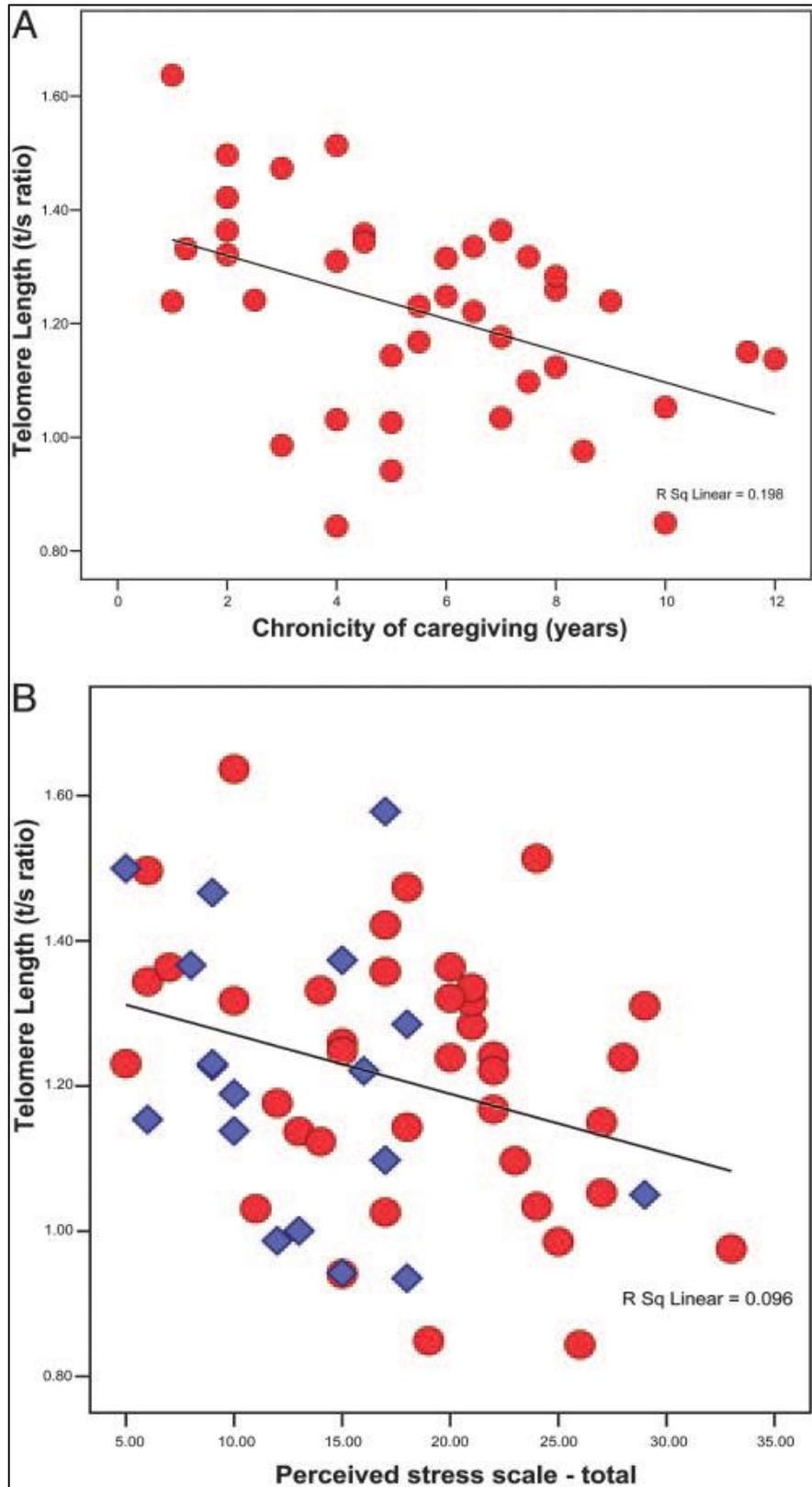
- كلما زاد عدد السنوات التي تقدم فيها أم الرعاية لابنها، بغض النظر عن سنها، كلما قصرت التلوميرات خاصتها.

- كلما كانت الأم أكثر إرهاقا، كلما قصرت التلوميرات خاصتها بشكل أكبر (الشكل 20).

وكننتيجة نهائية، كلما زاد الإجهاد المزمن عند شخص، كلما قصرت التلوميرات الخاصة به، هذا يعني قصر أمد الحياة، وربما الوفاة المبكرة. ورغم أن الآلية الدقيقة لكيفية تأثير التوتر النفسي الحاد والمزمن على التلومير غير معروفة وقيد دراسة وبحث من طرف العلماء والمختصين، إلا أن العلاقة بين هرمونات التوتر وارتفاع نسبة الإجهاد التأكسدي على المستوى الخلوي باتت واضحة حيث تفرز الغدة الكظرية هرمون الكورتيزول (الذي ينتمي إلى عائلة الغلوكوكورتيكويد Glucocorticoid) مباشرة وبشكل فوري في حالة التوتر، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الإجهاد التأكسدي وانخفاض نشاط الانزيمات المضادة للأكسدة، هذا ما يقلل بدوره من نشاط إنزيم التلوميراز ومنه قصر التلومير.



شكل 19: مخطط بياني يوضح الفرق بين طول التلومير و نشاط التلوميراز في حالة التوتر المرتفع والمنخفض (Blackburn *et al.*, 2004).



شكل 20: مخطط بياني يوضح تناقص طول التلومير بدلالة سنوات العناية بالأبناء المرضى (Blackburn et al, 2004).

8.2. التلومير والصحة :

يرتبط قصر التلومير في خلايا الدم البيضاء بقائمة كبيرة ومثيرة للدهشة من الأمراض الرئيسية للشيخوخة، حيث وجد في مجموعات متعددة غالباً ما تشمل مئات إلى آلاف الأفراد أن قصر التلومير مرتبط بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكتة الدماغية وهشاشة العظام والسمنة والمخاطر المرتبطة بمرض السكري وبعض أنواع السرطان (Blackburn *et* Epel, 2017). من خلال هذا العنصر سنستعرض بعض الأمراض الشائعة والتي لها علاقة مباشرة بالتلومير.

1.8.2. التيلومير و متلازمة الشيخوخة المبكرة عند الاطفال:

1.1.8.2. تعريف متلازمة الشيخوخة المبكرة Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS):

هو اضطراب وراثي نادر للغاية يتسبب في ظهور أعراض الشيخوخة على جسم الطفل بعد وقت قصير جداً من الولادة (ابتداءً من السنتين تقريباً) (Pollex *et* Hegele, 2004)، ويظهر بشكل واضح من خلال مجموعة من الأعراض مثل: تساقط الشعر، تراجع كبير في مرونة الجلد وظهور التجاعيد عليه، آلام على مستوى المفاصل وعدم القدرة على الحركة بسهولة وأمراض الجهاز القلبي الوعائي التي غالباً ما تظهر عند كبار السن والعجزة، إضافة إلى نمو الجسم بشكل بطيء جداً وسرعان ما يتوقف عند حجم معين. متوسط أمد الحياة عند المصابين يقدر بـ 15 سنة (Net 15) .

يعد "البروجيريا" مرض نادراً جداً (بمعدل حالة واحدة من بين 4-8 مليون مولود حسب المعهد الوطني للصحة والأبحاث الطبية «INSERM بفرنسا» (Net 15)، ذو أصل جيني كونه ناتج عن حدوث طفرة على مستوى الجين LMNA (Lamin A /C gene) (Taylor *et al.*, 2003) وهو أحد جينات الكروموزوم 1 والذي بدوره يشفر لبروتين الفضاء النووي (nuclear matrix) المسمى "Lamin A" أو "la progerine" الذي يعد بدوره مكوناً هيكلياً مهماً للغلاف النووي (Pollex and Hegele, 2004)، يتراكم البروتين الطافر داخل النواة مما يؤدي إلى تغير ملحوظ في شكلها (Net 15) (الشكل 21).

يقول (Collins 2011) في كتابه الشهير «The language of life» أو "لغة الحياة" أنه خصص جزءاً من حياته العلمية لدراسة مرض الشيخوخة المبكرة وقد أدى بحثه في أقل من سنة إلى اكتشاف طفرة في حرف واحد من شفرة الـ DNA، وهي تحول القاعدة النروجينية C التي تقع وسط الجين الذي يشفر لمادة تسمى Protein Lamin A إلى القاعدة T، وقد ظهرت هذه الطفرة في عينات الـ DNA لخمس وعشرين مريضاً، في حين كان الـ DNA الخاص بوالديهم طبيعياً دائماً، ما يدل على أن هذه الطفرة جديدة أو ما يعرف بـ "طفرة مستحدثة" (de novo). كما أثبتت دراسته أيضاً أن هذا الخطأ المستحدث كان سببه دائماً

الحيوان المنوي وقد فسرت هذه المعلومة لماذا تكون حالات الشيخوخة المبكرة أكثر شيوعاً عند أطفال الآباء الأكبر سناً، حيث تكون حيواناتهم المنوية قد مرت بعدد أكبر من الانقسامات الخلوية، وهذا ما يعرضها أكثر لحدوث أخطاء فيها (عبد الحافظ، 2012).



شكل 21: يوضح الجزء الأيسر صورة لطفل مصاب بمتلازمة الشيخوخة المبكرة بينما يمثل الجزء الأيمن شكل نواة في الأعلى "نواة خلية إنسان طبيعي" في الأسفل "نواة خلية إنسان مصاب بمتلازمة الشيخوخة المبكرة" (Net 16).

2.1.8.2. علاقة التلومير بمتلازمة الشيخوخة المبكرة عند الأطفال :

أشارت أبحاث سابقة إلى أن متوسط طول التلومير في خلايا الليفية اليافعة (الأرومة الليفية) Fibroblaste لمصابين بمتلازمة الشيخوخة المبكرة كانت أقصر مقارنة بأشخاص طبيعيين (Banett and Barnett, 2000)، لكن الآلية بقيت غير مفهومة، إلى أن تم إجراء تجارب أخرى مؤخراً أثبتت أن طول التلومير في الخلايا الليفية الخاصة بمرضى البروجيريا يتناقص إلى حد كبير، ومع ذلك كان طول التلومير في نهايات الكروموسومات متغيراً. وعلى النقيض من ذلك، كان طول التلومير في الخلايا المكونة للدم والتي لا تنتج عادة بروتين lamin A، ضمن النطاق الطبيعي لثلاثة من أصل أربعة عينات من المرضى HGPS (Decker et al., 2008).

من خلال هذه النتائج تم التوصل إلى أن اللامين A الطافر (mutant LaminA) يخفض طول التلومير عبر تأثير مباشر، وبالتالي يعتبر هذا البروتين هو المسؤول الرئيسي عن فقد وحدات التلومير عند المصابين بمتلازمة الشيخوخة المبكرة HGPS (Decker et al., 2008).

2.8.2. التلومير ومرض السكري:

ينتج هذا المرض عن وجود العديد من مضاعفات على مستوى الجهاز القلبي الوعائي، وقد تبين من خلال نتائج الأبحاث أن طول التلومير عند المصابين بداء السكري من نوع 2 يكون أقصر مقارنة بطوله عند الأصحاء، بينما لا تظهر هذه الحالة عند المصابين بداء السكري من نوع 1 (Salique, 2011).

تزايدت في الآونة الأخيرة الأدلة الداعمة لوجود ارتباط قوي بين التلومير القصير ومرض السكري من النوع 2، مما جعل المختصين يتساءلون ما إذا كان قصر التلومير هو المسبب في ظهور مرض السكري من النوع 2 كحالة مرضية؟ أم أن مرض السكري هو الذي يؤدي إلى تقصير التلومير؟ خاصة وأنا أوضحنا من قبل كيف تؤثر العادات الصحية السيئة على التلومير بالسلب. وقد وُضعت فرضيات لدعم كلا الاحتمالين حيث :

- يؤدي التلومير القصير إلى شيخوخة الخلايا β في جزر لانجرهانس على مستوى البنكرياس، مما يسبب انخفاض كتلة هذه الخلايا، ومنه نقص إفرازها لهرمون الأنسولين المسؤول بدوره عن خفض مستوى السكر في الدم، فينتج بالضرورة ارتفاع مستوى الغلوكوز والإصابة بهذا النوع من داء السكري.

- في المقابل، تزيد مستويات الغلوكوز المرتفعة في الدم والناجمة عن تناول السكريات بشكل مفرط من نسبة الإجهاد التأكسدي، مما قد يثبط نشاط انزيم التلوميراز (كما شرحنا سابقا) وكنتيجة لذلك يقصر طول التلومير.

وللفصل في هذه المسألة العلمية قام Zhao ومعاونوه بمعالجة الارتباط الحاصل من خلال إظهار أن طول التلومير القصير يرتبط بالتطور المستقبلي لمرض السكري من النوع 2 بشكل مستقل عن عوامل الخطر المعروفة لهذا المرض. حيث تم التحقيق في طول التلومير الخاص بخلايا الدم البيضاء وارتباط ذلك بارتفاع خطر الإصابة بالسكري مستقبلا على مدى المتابعة المتوسطة لأكثر من 5 سنوات. فوجد الباحثون أن الأفراد ذوو طول التلومير الأقصر في خلايا الدم البيضاء كانوا أكثر عرضة بمرتين للإصابة بداء السكري مقارنة بأولئك الذين لديهم تلوميرات أطول (Net 17).

3.8.2. التلومير والسرطان:

1.3.8.2. تعريف السرطان :

أنت تسمية السرطان من اللغة اليونانية، نسبة إلى شكل المقطع العرضي للورم الخبيث، والذي تظهر فيه الأوردة الدموية مشدودة بصورة تشبه أقدام حيوان السلطعون، وهو كائن قشري برمائي يعرف أيضا بـ"الكابوريا" و"القبقب" (Net 18).

والسرطان تسمية عامة لمجموعة تضم أكثر من مائة نوع من الأمراض، وبالرغم من عددها الكبير فإن جميع أنواع السرطان تحدث نتيجة حصول نمو غير طبيعي في خلية ما وتحولها إلى خلية سرطانية، مما يؤدي إلى نمو غير متحكم فيه وتمدد غير محدود إلى الأنسجة المجاورة (Cunin, 2012).

يبدأ السرطان بحصول طفرة في الحمض النووي "DNA" في الخلية، والحمض النووي هو الشفرة المسؤولة عن تنظيم نمو الخلية ونشاطها، وحدث هذا التغيير فيها يؤدي إلى تحول الخلية إلى خلية غير طبيعية.

وهناك عدة عوامل قد تؤدي أو تزيد مخاطر حدوث الطفرات في المادة الوراثية، مثل:

- التعرض للمواد الكيميائية المسرطنة.
- أشعة الشمس.
- الفيروسات والبكتيريا، مثل فيروس الورم الحليمي البشري (HPV: Human Papilloma virus)
- التقدم في العمر والشيخوخة.
- بعض أنواع السرطان ترتبط بأنماط الحياة غير الصحية مثل تناول الكثير من الدهون والبدانة والخمول.
- الخمر والتدخين.

ويتعامل الجسم مع الخلايا التي فيها أخطاء في الـ DNA ضمن ثلاثة خيارات :

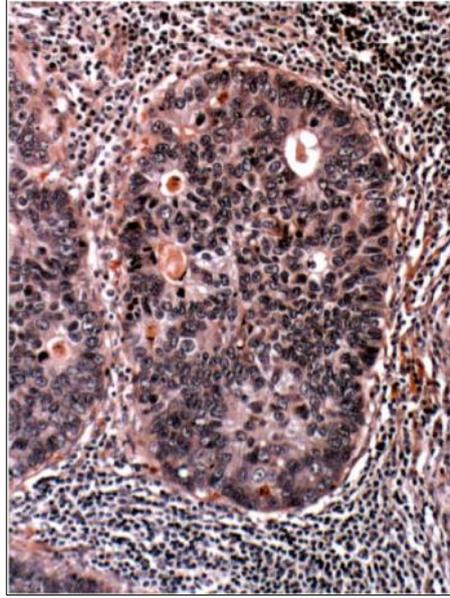
أولاً: إصلاح المادة الوراثية ضمن آلية محددة في الخلية.

ثانياً: في حال فشل إصلاح المادة الوراثية، فإن الخلية تقوم بإنهاء حياتها، أو ما يسمى بالموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) .

ثالثاً: يقوم جهاز المناعة بالتعرف على الخلايا غير الطبيعية ومهاجمتها والقضاء عليها، وهذا يفسر سبب ارتفاع حالات السرطان لدى الأشخاص الذين يعانون من أمراض في جهازهم المناعي مثل متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS). ويؤدي الفشل في التعامل مع الخلايا غير الطبيعية ضمن الآليات السابقة إلى حدوث السرطان واستمراره (Net 18).

يتسبب السرطان سنويا في وفاة شخص من أصل خمسة أشخاص بالولايات المتحدة الأمريكية، وقد ارتفعت التكاليف الطبية لعلاج هذا الداء إلى مليارات الدولارات، ومن أكثر أنواع السرطان شيوعا في الولايات المتحدة الأمريكية هي: سرطان الرئة، سرطان الثدي، سرطان البروستات، سرطان القولون والمستقيم. أما

في أوروبا فتنشر الأنواع التالية: سرطان الثدي، سرطان القولون، سرطان الرئة وسرطان البروستات (Cunin, 2012).



شكل 22: مقطع يوضح خلايا سرطان الثدي في عقدة لمفاوية (Weinberg, 2007).

2.3.8.2. علاقة السرطان بالتلومير:

تقول عالمة اليزابيث بلاكبورن وزميلتها العالمة كارول غريدر: " يعمل انزيم غير عادي يسمى التلوميراز على الأجزاء النهائية من الكروموزومات التي تدعى التلوميرات، وقد تم العثور عليه بنسب مرتفعة في الكثير من الأورام الخبيثة عند البشر حيث يتم النظر إليه الآن كهدف جديد لعلاج السرطان ".

تلخص هذه الفقرة التي صرحت بها العالمتان في مطلع الورقة العلمية التي نشرتها سنة 1996 بعنوان: " Telomeres, Telomerase and cancer " العلاقة المكتشفة بين السرطان وإنزيم التلوميراز الذي يعمل على إطالة التلوميرات، حيث لوحظ أن انزيم التلوميراز وعلى الرغم من دوره الرئيسي والمهم في محاربة العديد من الأمراض الناتجة عن الشيخوخة كأمراض القلب والأوعية الدموية والزهايمر.... الخ، إلا أن أبحاث بينت أن هذا الانزيم يصنع بشكل كبير في الخلايا السرطانية (Double et Thompson, 2002). لذا يرى العلماء أن عزل التلوميراز من الخلايا السرطانية قد يساهم في الحد من انقسامها وبالتالي القضاء عليها دون اللجوء إلى العلاجات الأخرى كالعلاج الكيماوي الذي له آثار جانبية مضرّة جداً، في المقابل يضع هذا الحل العلماء في مأزق آخر يتمثل في شيخوخة الجسم المبكرة (Greider and Blackburn, 1996).

9.2. إرشادات صحية للحفاظ على طول التلومير وإبطاء الهرم:

إن شيخوخة الجسم هي عملية بيولوجية حتمية لا يمكن توقيفها، لكن يمكن بطرق ما إبطاء ظهور علاماتها الأساسية، وفي هذا السياق، أشارت Blackburn من خلال المحاضرة التي ألقته على مسرح TED إلى هذه المسألة بقولها: "أوضحت البحوث التراكمية في السنوات العشرين الماضية أن استنزاف التيلوميرات يزيد من احتمالية إصابتنا بأمراض القلب والأوعية الدموية، الزهايمر، بعض السرطانات والسكري، الحالات التي تقتل العديد منا. ومع هذا الاستنزاف، نبدو ونحس أننا أكبر سناً، أما بالنسبة لأولئك الذين يبدو أكثر شباباً من أعمارهم الحقيقية، فالأكيد أن التيلوميرات خاصتهم قد حافظت على طولها لمدة أطول. إذا كانت التيلوميرات مرتبطة بسرعة الشيخوخة، فيجب العمل على المحافظة عليها وتجديدها، وباكتشاف انزيم التيلوميراز قد يبدو أن الحل الأمثل للحفاظ على التلومير هو الحصول على زجاجة كبيرة من هذا الانزيم و تناولها، لكن المسألة ليست بهذه السهولة لأن علم الوراثة البشرية علمنا أنه عندما يتعلق الأمر بالتيلوميراز خاصتنا، نحن البشر على حافة سكين، إذ أن هذا الأخير يقلل فعلاً من مخاطر بعض الأمراض، لكنه يزيد أيضاً من مخاطر الإصابة ببعض أنواع السرطان. لذلك حتى لو كان بإمكانك شراء زجاجة تيلوميراز كبيرة (وهناك العديد من المواقع تسوق لهذه المنتجات المشكوك فيها) فالمشكل هو أنك تزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان".

ومن خلال ما سبق يتبين أن الحفاظ على طول التلومير لا يكون بتناول عقاقير من الانزيمات والأدوية المصنعة، بل من أساساً من خلال الوقاية، حيث يقول عبد الحافظ (2012): "من الأفضل في الغالب الافتراض أن الوفاة ستستمر بنسبة واحدة لكل شخص، فما الذي يمكنك عمله عندئذ ليصل عمرك إلى سبعين عاماً، بل قد تمده إلى 100 عام وأكثر؟ عليك بعمل كل ما يمكن فعله لتفادي الأمراض المزمنة القابلة للوقاية التي قد تقصر العمر وتقلل من نوعية الحياة، ويشمل ذلك:

- تفادي التدخين.
- المواظبة على حمية متوازنة.
- ممارسة التمارين الرياضية بانتظام.
- تفادي التعرض لأشعة الشمس الحارقة.
- إجراء فحوص طبية على مراحل منتظمة للكشف عن المؤشرات المبكرة للأمراض القابلة للعلاج.
- الإقلال من عدد السعرات الحرارية المتناولة يوميا بما يعادل 30% أقل من المتطلبات الطبيعية.
- تخفيف عملية " الإجهاد التأكسدي" في الجسم من خلال تناول جرعات عالية من فيتامين E (عبد الحافظ، 2012).

هذا بالنسبة للعوامل الخارجية أما العوامل الداخلية والتي تؤثر هي الأخرى بشكل كبير جدا على سلامة التلوميرات فيجب علينا حمايتها من خلال:

- التخفيف من حدة القلق والتوتر الذي يصيبنا جراء مواقف معينة.
- الثقة في النفس وتجنب الأفكار السلبية.

و قد أوضحت Blackburn هذه النقطة بقولها : "إن العديد من الدراسات قد أكدت أن لدينا المزيد من السيطرة على تقدمنا في السن أكثر مما نتصور، وأطرح بعض الأمثلة عن ذلك: طاقم من جامعة كاليفورنيا في لوس أنجلوس قام بدراسة عن الناس الذين يرعون أحد الأقارب يعاني من الخرف، على المدى الطويل، حيث ركزوا على قدرة صيانة تلوميرات الأشخاص الذين يقومون بالرعاية فوجدوا أنها تحسنت بممارستهم أحد أشكال التأمل ما يقارب 12 دقيقة يوميا لمدة شهرين. من هنا نستنتج أن عاداتنا لها دور فاعل في الحفاظ على شبابنا. إذا كان شخص ذو تفكير سلبي، يعتبر كل حالة مؤرقة تهديدا له، مثلا إذا طلب رئيسه في العمل أن يراه يقول: "سيتم فصلي عن العمل"، هذا التوتر يؤدي لارتفاع ضغط الدم، فيرتفع معه مستوى هرمون الإجهاد (الكورتيزول)، دون أن ينخفض. مع الوقت، استمرار ارتفاع تركيز الكورتيزول يكون له وقع سلبي على التلوميراز وبالتالي على التلوميرات الخاصة بنا. من ناحية أخرى، إذا كنت ترى حالة ما مرهقة بمثابة تحدي، فإن الدم يتدفق إلى قلبك وعقلك، بطريقة طبيعية، ولا يحس إلا بحقنة كورتيزول صغيرة منشطة، وبفضل التعامل مع المواقف "ببرودة"، ستكون التلوميرات خاصتنا على ما يرام" (Net 12).

الفصل الثالث:

انزيم التلوميراز (Telomerase)



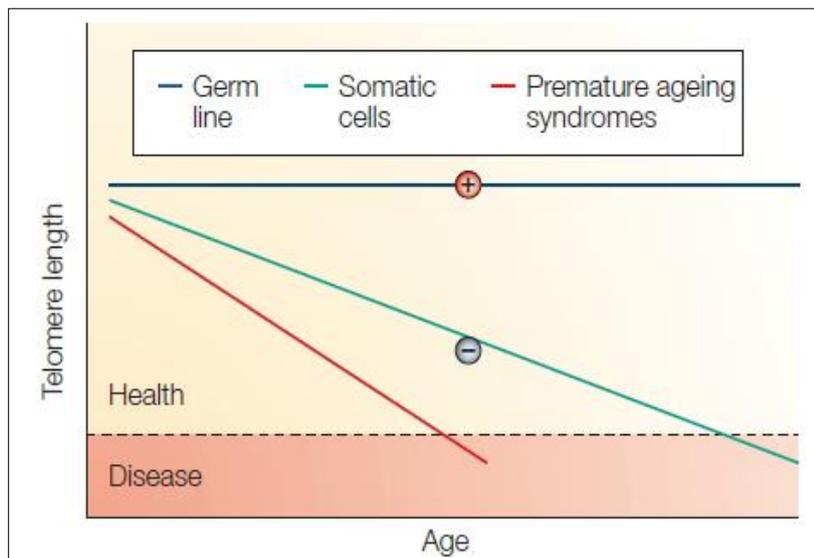
"علمنا علم البيولوجيا الجزيئية البشرية أنه إذا تعلق الأمر بانزيم التلوميراز خاصتنا فنحن البشر على حافة سكين"

E.H. Blackburn

1.3. تعريف انزيم التلوميراز:

التلوميراز هو انزيم يصنع داخل الجسم، وهو عامل مهم لتضاعف الـ DNA واستقرار الكروموزومات عند حقيقتات النواة من خلال قدرته على الحفاظ على طول التلومير وبالتالي يؤخر ظهور علامات الشيخوخة على مستوى الخلية (Net 19).

عند الإنسان، تتوقف معظم الخلايا الجسمية عن التكاثر بعد عدد محدد من الانقسامات (Hayflicklimit) (Panno, 2005)، وذلك لعدم قدرتها على تصنيع كميات كافية من انزيم التلوميراز، وهذا ما يفسر تناقص طول التلومير فيها ودخولها في مرحلة الشيخوخة (Hiyama, 2009). في المقابل تتميز الخلايا الجنسية (germ cells) والخلايا الجذعية (stem cells)، وجميع أنواع الخلايا السرطانية (cancer cells) (شكل 23) بقدرتها على تصنيع كميات كبيرة من هذا الانزيم (Shay, 2013).



شكل 23: تغير طول التلومير بتقدم العمر في أنواع من خلايا اللبانن (مصطفى، 2018).

2.3. نبذة تاريخية عن التلوميراز:

في عام 1978 كانت E.H. Blackburn العاملة في مختبر Gall في جامعة Yale مهتمة بتحديد قطع الـ DNA التي تسمح بالحفاظ على rDNA الخاص بزبد البرك *Tetrahymena* في شكل كروموزومات خطية. هذا العمل أدى إلى اكتشاف دور التلومير (Bluckburn and Epel, 2018 ; Net 20).

في عام 1984، كانت طالبة الدكتوراه C.W. Greider تعمل في مختبر Blackburn على خلايا زبد البرك، أين لاحظنا وجود انزيم يمكن من بناء وإطالة التلومير من خلال إضافة التتابعات TTGGG (Bombarde, 2009)، فأطلقنا عليه اسم "Telomerase". ولمعرفة دور هذا الإنزيم قامت العالمتان معا بعزله عن خلايا زبد البرك مما أدى إلى انكماشها وموتها. فاقترحنا أن التلوميراز يعوض التضاعف غير المكتمل للنهايات الكروموزومية (Net 12). والوثيقة المقابلة هي الرسالة التي بعثنا بها العالمتين إلى محرر المجلة العلمية « Cell » تدعوانه لنشر نتائج بحثهما فيها (شكل 24).

July 15, 1985

Dr. Benjamin Lewin, Editor
Cell Editorial Offices
292 Main Street
Cambridge, MA 02142

Dear Ben,

Please find enclosed a manuscript entitled "Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts" by Carol W. Greider and Elizabeth H. Blackburn, which we are submitting for publication in Cell. We report here the discovery of a novel telomere elongation activity which we believe forms the basis of telomere replication and stabilization in vivo, so we think it should be of general interest to Cell readers.

Thank you for your consideration.

Sincerely yours,

Elizabeth Blackburn

Carol Greider

EB/CG:cv

شكل 24 : رسالة Blackburn و Greider إلى محرر مجلة « Cell » العلمية B. Lewin سنة 1985 (Blackburn and Epel, 2018).

في عام 1997 عندما اكتُشف أول بروتين يدخل في تركيب انزيم التلوميراز، وفتح المجال بذلك للبحث حول البنية الدقيقة لهذا الانزيم، ما دفع عالمة K. Collins وزملائها إلى تكثيف جهودهم والتوصل إلى اكتشاف العديد من البروتينات الأخرى المكونة للتلوميراز (Net 21).

وبمجرد أن كان لدى فريق جامعة كاليفورنيا the UC Berkeley الهيكل، قال نجوين Nguyen: "أصبح من الواضح لماذا الطفرات الجينية في بعض بروتينات التلوميراز تتداخل مع الإنزيم ليسبب المرض".

في عام 1999، اكتشفت Collins أول مرض بشري معروف تسببه طفرة تلوميراز: طفرة في بروتين تلوميراز المسمى dyskerin مسؤولة عن مرض نادر يسمى خلل التقرن dyskeratosiscongenita.

حيث يصاب المرضى في هذه الحالة بفقر الدم بالإضافة إلى مشاكل في الجلد والأمعاء، وفي أغلب الأحيان يموتون من فشل نخاع العظام.

والسبب كما تقول كولينز، هو أن هناك جزيئين ديسكرين يرتبطان بالـ RNA يجب أن يكونا في تلامس مع بعضهما البعض إضافة إلى ارتباطهما ببروتينات أخرى، إلا أن الطفرات المسببة للأمراض تمنع هذه الروابط، مما يعيق قدرة الـ RNA على البقاء حيا في الخلايا (Net 21 ; Net 22). وقد أشارت الدراسات إلى أن الأشخاص الذين يعانون من مرض خلل التقرن Dyskeratosis congenita لديهم تلوميرات قصيرة، ومستويات منخفضة من إنزيم التلوميراز (Samy, 2011) تعادل حوالي 25 بالمئة من المعدل الطبيعي وعمر أقل بعقدتين من الزمن. عادة مايصل هؤلاء الذين لديهم نصف المستوى العادي من التلوميراز إلى أزمة صحية في منتصف العمر (Net 21 ; Net 22).

منحت جائزة نوبل للفيزيولوجيا والطب لعام 2009 لكل من Szostak، Blackburn و Greider تقديرا لاكتشافهم دور التيلومير وانزيم التيلوميراز في حماية الكروموزومات (Songyang, 2011).

تمكن Nguyen من عزل التلوميراز النشط وتطهيره بشكل أفضل باستخدام مجهرا حديثا يسمى Cryoelectron microscope الذي يعمل بتقنية Cryo-EM. هذه التقنية مسؤولة عن تحديد البنية الجزيئية للمركبات صعبة الملاحظة والتصوير بالأشعة السينية، فهي مثالية لدراسة التلوميراز البشري رغم مرونته وصعوبة استخلاصه بكميات كافية. وقد حاز مطورو تقنية Cryo-EM على جائزة نوبل للكيمياء سنة 2017 (Net 21 ; Net 23).

3.3. وظيفة وبنية انزيم التلوميراز:

إن أهم دور ووظيفة لانزيم التلوميراز هي إطالة التلومير، مما يزيد من قدرة الخلية على الانقسام والتكاثر ويجنبها الدخول في حالة السبات الخلوي ومنه الموت عن طريق الموت الخلوي المبرمج (Hiyama, 2009).

والتلوميراز هو عبارة عن مركب ريبونوكليوبروتيني Ribonucleoprotein complex (RNP)، يتميز بخاصية النسخ العكسي بفضل احتوائه على قالب RNA (Bombarde, 2009).

يتركب من جزء بروتيني يمثل تحت الوحدة التحفيزية للإنزيم Telomerase Reverse (TERT) transcriptase، وجزء RNA (TER) Telomerase RNA، يعمل كقالب لإطالة الـ DNA التلوميري عند النهاية 3' أثناء تضاعف التلومير، يحتوي على التسلسل المكمل لتكرار الـ DNA التلوميري TTAGGG (Autexier, 1999 ; Samy, 2011 ; Ouenzar, 2015).

يتحكم في إنتاج بعض مكونات هذا الإنزيم جينات تتوزع على كروموسومات متعددة منها الكروموزوم 3، والكروموزوم 5، والكروموزوم 14 (Samy, 2011; فهمي، 2001).

ينتمي تلوميراز الكائنات الفقارية إلى عائلة معقد صندوق RNP H / ACA أو ما يسمى box H/ACA RNP، والتي تعدل بصفة عامة الـ RNA الخلوي، مثل: الـ RNAt والـ RNAr .

وعلى الرغم من امتلاك هذا الإنزيم للحمض النووي الريبوي RNA والبروتين كـ مكونان لـ box H / ACA الخاص به، وجد عدم قيام التلوميراز بتعديل نشاط الـ RNA المرتبط به، إلا أن الطفرات في هذه المكونات تؤثر على صيانة التلومير وتسبب الأمراض المرتبطة بنقص التلوميراز. كما أن الطفرات على مستوى البروتينات أو اختلاف طريقة ارتباطها أو التصاقها يؤثر على عمل الإنزيم أو يبطل وظيفته بالكامل (Stone, 2018).

أوضح Nguyen بنية التلوميراز حيث قام بإعادة تركيبه في المخبر، وربما تكون التناقضات الموجودة بين البنية التي توصل إليها Nguyen وزملائه والتقارير السابقة لتركيبية إنزيم التلوميراز البشري راجعة إلى الأساليب المختلفة المستخدمة لتنقية الإنزيم، والتي يمكن أن تعبر عن البنية الدقيقة الفعالة للتلوميراز (Stone, 2018) في بعض الأنواع تكفي جزيئة فرعية واحدة (Monomer) من إنزيم التلوميراز لإصلاح التلومير، أما عند الإنسان فلا يكون الإنزيم وظيفيا إلا عند تشكيل ما يسمى (Dimer)، وهو عبارة عن مركب مكون من وحدتين من التلوميراز (Stone, 2018 ; Net 24).

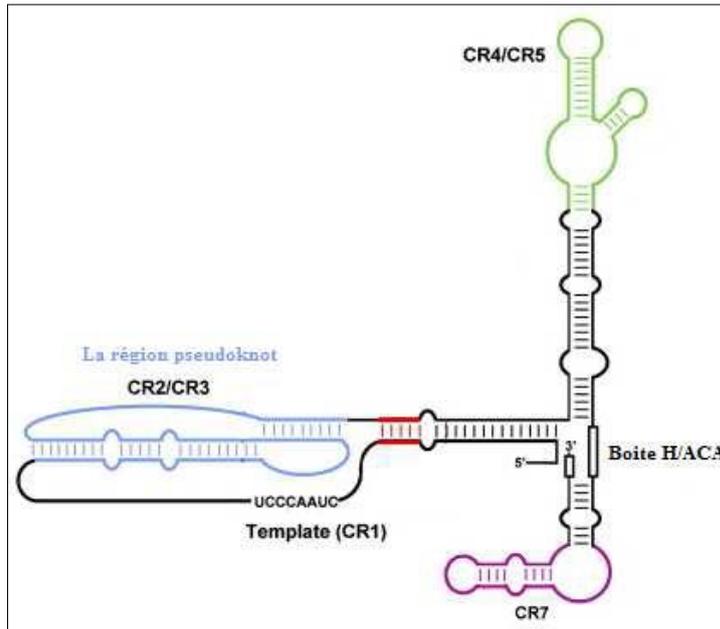
1.3.3. جزيئة الـ RNA لإنزيم التلوميراز (TER):

إن جزء الـ RNA لإنزيم التلوميراز (TER) و الذي يدعى عند الانسان HTER (Human Telomerase RNA) يعمل كقالب لإطالة الـ DNA عند النهاية 3، يتم تصنيعه في الإنسان من قبل إنزيم البلمرة الثاني RNAPII ثم تعامل نهايته 3 كي ينتج مستنسخ ناضج مكون من 451 نيوكليوتيد (Mitchell and collins, 2000 ; Samy, 2011)

النيكليوتيدات التي تقع بالقرب من النهاية 5' للـ HTER (النيكليوتيدات 46-53) تكون متخصصة لتصنيع تسلسلات DNA التلومير أي متخصصة للاستنساخ العكسي (Reverse transcriptase) (مصطفى، 2018). وبالرغم من تنوع التسلسلات الأولية لـ RNA لإنزيم التلوميراز، إلا أن له تركيب ثانوي محفوظ عند الكثير من أنواع الفقريات، فقد بينت الدراسة التنبئية أن هذا التركيب الثانوي لجزيئة الـ HTER يتكون من العديد من المناطق المحفوظة (Stone, 2018).

سلط الضوء على المناطق الممتدة من CR1(Conserved Region1) إلى CR8 (Conserved Region8) ، التي تشارك في وظائف مختلفة مثل الحفاظ على ثبات الجزيئة واستقرارها وتجميعها مع المكونات الأخرى بالإضافة إلى موقعها الخلوي (الشكل 25):

- المنطقة CR1: تقع بالقرب من النهاية 5'، تحتوي على التسلسل المسمى Matricielle "تسلسل القالب المكمل لخيط الـ DNA المفرد التلوميري".
- المجال الزائف Pseudo-knot: يتضمن المنطقتين CR2 و CR3.
- المجال CR4-CR5: يتكون من ذراع وحلقة، يسمح بالتفاعل مع الوحدة التحفيزية HTER.
- المجال CR7.
- الصندوق H/ACA(CR6 et CR8): الذي يعتبر مهم لتجميع الجزيء، للنشاط التحفيزي في الجسم الحي، ولعمل التلوميراز (Samy, 2011).



الشكل 25 : التركيب الثانوي لجزيئة الـ HTER (Samy, 2011).

يتم التعبير عن الـ HTER بكمية كبيرة في جميع الأنسجة بغض النظر عن نشاط إنزيم التلوميراز (Samy, 2011).

2.3.3. الوحدة التحفيزية لإنزيم التلوميراز (TERT) :

يعتقد أن الوحدة التحفيزية لإنزيم التلوميراز (TERT) والتي تسمى عند الإنسان بالـ (HTERT) HumanTelomerase Reverse Transcriptase تتكون من أربع وحدات ثانوية موضحة في (الشكل

(26)، كل وحدة تحتوي على مناطق متخصصة في وظائف معينة، وينطبق ذلك على الوحدة التحفيزية لإنزيم التلوميراز عند الفرنان، الخمائر، والنباتات (مصطفى، 2018).

يتكون جين TERT البشري من 16 قطعة دالة (Exons) (Shay, 2013) مشفرة لبروتين يتكون من 1132 حمض أميني (127 kDa)، و15 قطعة غير دالة (Introns) متوضعة على الذراع القصير للكروموزوم 5 (Samy, 2011). بينت التحاليل أن التسلسل الأميني للـ TERT يحتوي على 7 مجالات جد محفوظة لها خصائص النسخ العكسي (Georgin-Lavialle, 2011) هي: (1, 2, A, B', C, D, E)، كما يحتوي على مناطق (GQ, CP, QFP, et T) بالإضافة إلى منطقة نهائية صغيرة C (Samy, 2011) (الشكل 27).

يحتوي بروتين الـ TERT على منطقتين نهائييتين إحداهما أمينية (NT) والآخرى كربوكسيلية (CT)، بالإضافة إلى قطعة مركزية نشطة (RT) (Shay, 2013).

وقد أوضحت التجارب بعض وظائف هذه المناطق نذكر منها:

- المنطقة النهائية الأمينية N للبروتين (NT):

تحتوي المنطقة النهائية الأمينية للبروتين على مجالات محافظة مهمة وظيفيا (مصطفى، 2018) هي:

- المجال GQ (أو المجال I).

- المجال CP (أو المجال II).

- المجال QFP (أو المجال III).

- منطقة تسمى (Dissociated Activities of Telomerase (N-DAT).

المجالات I و II و III ضرورية لنشاط التلوميراز في الجسم الحي وفي المختبر، وطفرتها تبطل صلاحيته. بينما طفرة المنطقة (N-DAT) لا تبطل نشاط الإنزيم في المختبر، لكنها تمنع استطالة التلومير في الجسم الحي، وبذلك فهي تلعب دور أثناء إطالة التلوميراز للتلومير.

تضمن المناطق T, CP, QFP التفاعل بين TERT و TER، كما أن الأحماض الأمينية من 1 إلى 15 ضرورية للتموقع النووي للـ TERT وتجميعها مع TER.

- القطعة المركزية للبروتين (RT):

تتكون من المنطقة T ومجالات النسخ العكسي الضرورية لنشاط الإنزيم، حيث أن حدوث الطفرات على مستوى هذه المجالات يتسبب في إبطال نشاط التلوميراز.

- المنطقة النهائية الكربونية C للبروتين (CT):

سمحت التحاليل الوظيفية لهذه المنطقة من تمييز 5 مناطق هي:

- التسلسل Signale d'export nucléaire (NES) موجود داخل المنطقة EI

- المنطقة EI.

- المنطقة IEII.

- المنطقة EII.

- المنطقة EV.

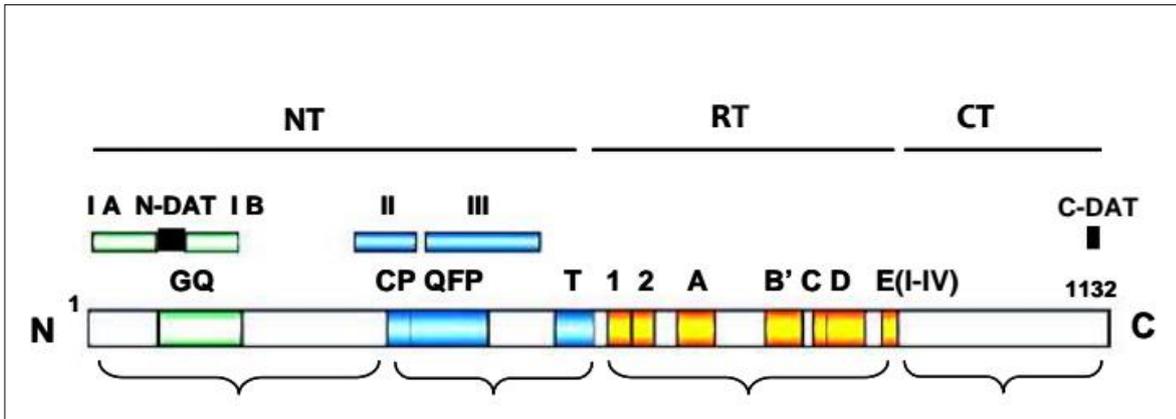
هذه المناطق تلعب دورا هاما في:

- تحديد موقع TERT داخل النواة.

- نشاط التلوميراز في المختبر.

- معالجة التلوميراز.

- صيانة التلوميراز (مصطفى، 2018 ; Samy, 2011).



شكل 26: تمثيل تخطيطي للهيكل البروتيني (HTERT) (Samy, 2011).

3.3.3 البروتينات المرتبطة بانزيم التلوميراز:

تعتبر كل من الوحدة التحفيزية TERT والـ RNA القالب كـTER كفايين لإعادة بناء تلوميراز نشط في المختبر، بينما توجد بروتينات أخرى ترتبط بالإنزيم في الجسم الحي (Autexier, 1999)، منها بروتينات مرتبطة بالـ HTERT وأخرى مرتبطة بالـ TERH (Samy, 2011).

3.3.3 أ- البروتينات المرتبطة بالـ HTERT:

تم تحديد العديد من البروتينات المرافقة للـ HTERT. من بينها ، HSP90 ، p23 (Autexier, 1999) و HSP70 المشاركة في طي وتجميع مركب التلوميراز. ويُعتقد أن بروتين hEST1A (human Ever Shorter Telomere 1, A) مسؤول عن توضع هذا المركب على مستوى نهايات الكروموزومات. إلى حد الآن لم يتم التوصل إلى وظائف كل البروتينات المرتبطة بالـ HTERT ، لكن من الواضح أنها تشارك بنشاط في الوظائف البيولوجية للتلوميراز.

3.3.3 ب- البروتينات المرتبطة بالـ HTER:

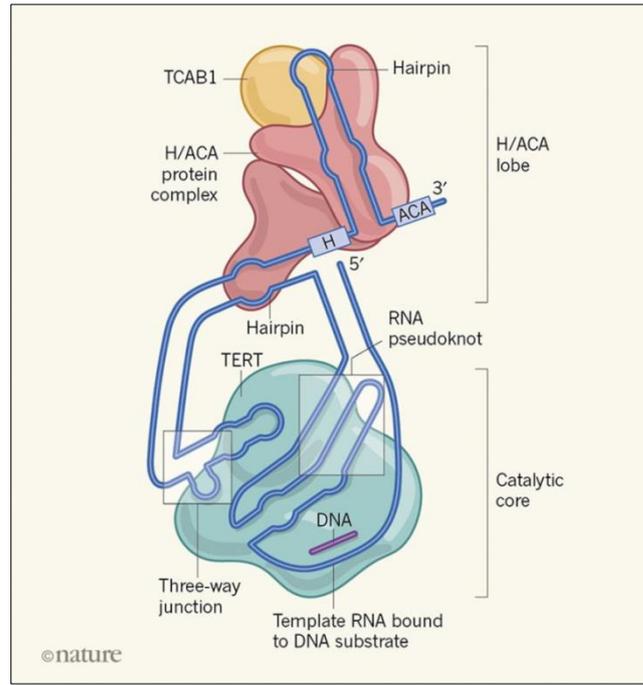
من بين البروتينات المرافقة للـ HTER:

- البروتينات الصغيرة مثل: 1, 2, 3 NOLA (Samy, 2011).
- الديسكربين (Shay, 2013) أو البروتينات النووية الريبية غير المتجانسة A1, C1/C2, D hnRNP.

يرتبط الديسكربين بالـ HTER عند المنطقة H/ACA الموجودة عند النهاية 3'، كما يرتبط مع أجزاء الـ RNA الموجودة في فصوص الـ H/ACA. كذلك البروتينات النووية 1, 2, 3 NOLA لها القدرة على التفاعل مع المجال الـ H/ACA للـ RNA (Samy, 2011).

4.3.3 إعادة بناء الوحدة التحفيزية للتلوميراز البشري من طرف Nguyen و زملاؤه:

يوضح الشكل الموالي (شكل 27) بنية انزيم التلوميراز البشري .



شكل 27: بنية إنزيم التلوميراز البشري (Stone, 2018).

يحتوي الموقع النشط للوحدة التحفيزية TERT ذات الشكل الحلقي على القالب RNA الخاص بالركيزة DNA، وتُعرف منطقتا ال-TER الضروريتان للوظيفة التحفيزية في المختبر بـ:

- المجال (t/PK) "المجال الزائف/القالب" The template/pseudoknot domain.

- المجال (CR4/5) "مجال المناطق المحفوظة 5/4" conserved regions domains 4/5.

في الهيكل المقترح من طرف الباحثين، تنطوي ال pseudoknot في المجال t / PK على الجانب الخلفي من حلقة TERT، بعيداً عن الموقع النشط. وهذا يتوافق إلى حد كبير مع موقع ال- pseudoknot في البنية المعروفة سابقاً لتلوميراز الطفيلي *Tetrahymena thermophila*، هذا يشير إلى أن هذا العنصر الأساسي من TER يعزز بشكل غير مباشر وظيفة إنزيم التلوميراز، ربما عن طريق توجيه تجميع ال- RNP أو من خلال التأثير على تعديل نطاقات ال- TERT أثناء التحفيز.

إن نموذج الباحثين لفص ال- H/ACA هو أول هيكل لل- H/ACA RNP لدى حقيقيات النواة، وهو يتضمن مجموعتين كاملتين من بروتينات ال- H/ACA الأربعة (GAR1 و NHP2 و NOP10 و dyskerin) المرتبطة بال- RNA الذي يكون بشكل دبابيس شعر "Hairpins". يكشف الهيكل عن فروق مهمة في الطريقة التي تتفاعل بها كل مجموعة من بروتينات ال- H/ACA مع ال- Hairpin الخاص بها. يتكون هيكل فص ال- H/ACA من: وحدات فرعية dyskerin ترتبط بقاعدة كل Hairpin لل- RNA وتشكل ارتباطات واسعة مع بعضها البعض، كما أن بروتينات ال- H/ACA الثلاثة المتبقية تقوم بتشكيل العديد من الارتباطات

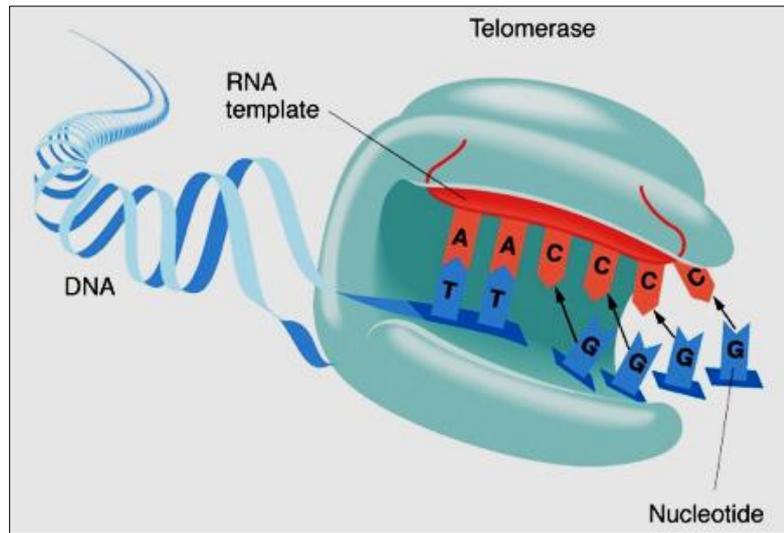
مع أحد الـ Hairpins، ولكن ارتباطاتها مع بعضها البعض قليلة جدا. وفي الأخير يرتبط البروتين TCAB1 بجزء من الـ TER يعرف باسم الفص CAB موجود في قمة الفص H/ACA.

إن احتفاظ التلوميراز ببنيته التركيبية "الوحدة التحفيزية وفص الـ H/ACA" يرجح فكرة أن بروتين TCAB1 ضروري للتوسط في حركة مكونات التلوميراز من خلال تجميعه للـ RNP. كما يتميز فص الـ H/ACA بأن بروتيناته تعطي شكلا محددًا للـ TER، حيث أنها تجذب المجال CR4/5 قرب الوحدة التحفيزية. هذه الخاصية تشبه كثيرا خاصية ريبونوكليوبروتين تلوميراز حيوان *T.thermophila*، الذي يكون فيه بروتين ربط الـ RNA المسمى P65 ضروريا لإعادة تشكيل TER وتعزيز الاتصالات مع الوحدة التحفيزية TERT. يوحي هذا التشابه بأن تلوميراز الكائنات الحية لها أنواع مختلفة من بروتينات ربط الـ RNA لتعزيز تجميع الـ RNP (Stone, 2018).

4.3. التلوميراز وتضاعف التلومير:

يحدث تقصير التلومير بشكل ملحوظ في الخلايا الجسمية عند كل انقسام خلوي، وهذا راجع إلى مشكلة التضاعف في نهاية سلسلة الـ DNA (أنظر الفصل الثاني) نتيجة لعدم تصنيع انزيم التلوميراز بشكل كاف (Craig *et al.*, 2010)، بينما تُنتج الخلايا الجنسية والجذعية هذا الإنزيم بوفرة مما يسمح بتضاعف التلومير خاصتها وفق آلية معقدة سنحاول شرحها بالتفصيل:

- التلوميراز عبارة عن معقد بروتيني نووي ريبوي (Ribonucleoprotein)، يتكون من قطع RNA محاطة بمجموعة من البروتينات الوظيفية (أنظر بنية التلوميراز). كما يعد التلوميراز أيضا انزيم استنساخ عكسي (reverse transcriptase)، ذلك لأنه يقوم بنسخ الـ RNA إلى DNA وإضافة تتابعات تيلوميرية محددة تختلف من نوع لآخر (Swynghedauw, 2008) (الشكل 28).

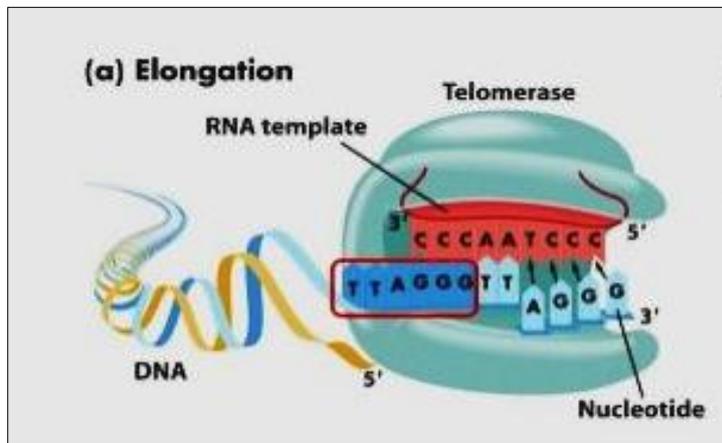


شكل 28: بنية التلوميراز (Net 25).

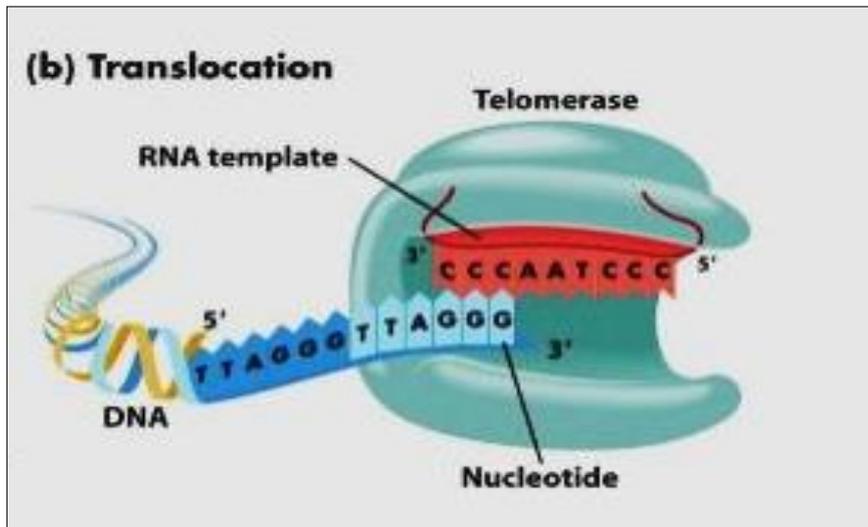
- قبل بداية عملية تضاعف DNA، يقوم التلوميراز بإضافة عدد من التتابعات التلوميرية إلى الجزء G-Rich من النهاية 3' لكل سلسلة أبوية (Greider and Blackburn, 1996)، و ذلك من خلال مرحلتين متزامنتين هما: الاستطالة والإزاحة (Net 26).

أ. الاستطالة (Elongation): يتم خلالها إطالة سلسلة الـ DNA الأبوية عند النهاية 3' من خلال التكامل بين نهاية قطعة RNA في التلوميراز وتتابعات التلومير (Craig et al., 2010) (شكل 29).

ب. الإزاحة (Translocation): ينتقل انزيم التلوميراز ويضيف عدة قطع من التتابعات التلوميرية بحيث تصبح السلسلة الأبوية عند النهاية 3' أطول من نظيرتها في السلسلة المقابلة (Craig et al., 2010) (شكل 30).

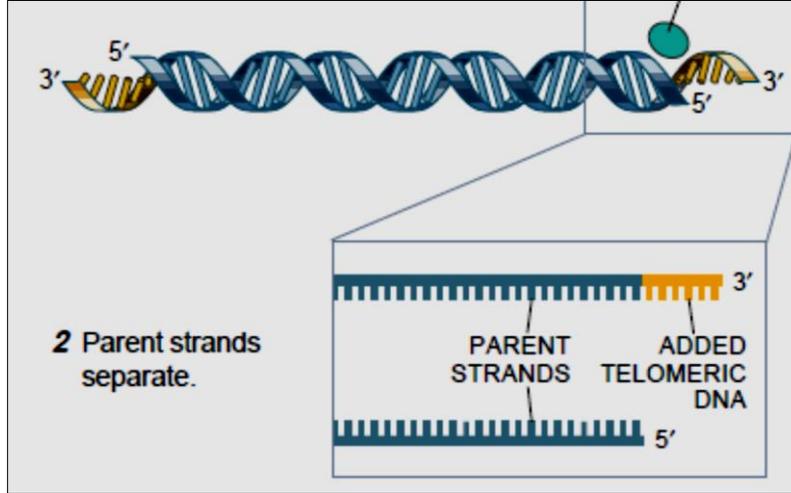


شكل 29: عملية الاستطالة اثناء عمل التلوميراز (Net 26)



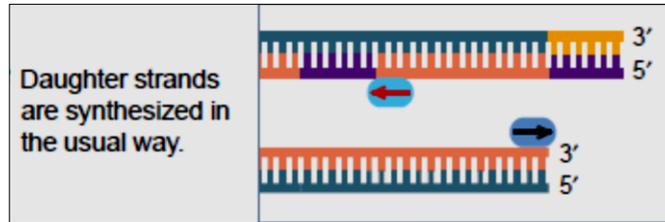
شكل 30: عملية الإزاحة أثناء عمل التلوميراز (Net 26).

- بعد عدد معين من التتابعات التيلوميرية المضافة يتوقف عمل التلوميراز، وتبدأ عملية التضاعف، حيث تنفتح السلسلتين عن بعضهما البعض بتدخل انزيم Helicase (شكل 31).



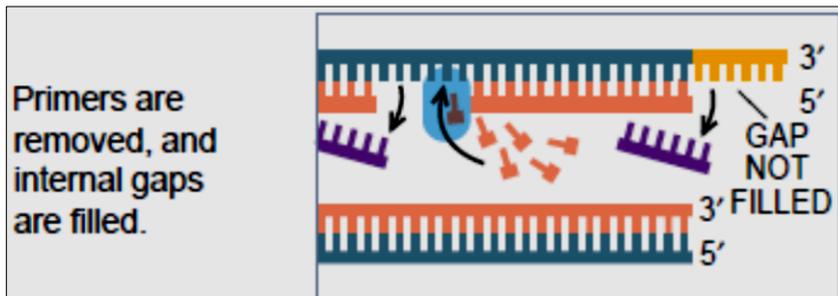
شكل 31: نهاية عمل التلوميراز وبداية عملية التضاعف (Greider and Blackburn, 1996).

- يحدث تضاعف السلسلتين الأبويتين تبعا للطريقة المعروفة والمذكورة سابقا (انظر، مشكل التضاعف في نهاية سلسلة DNA في الفصل الثاني) (شكل 32).



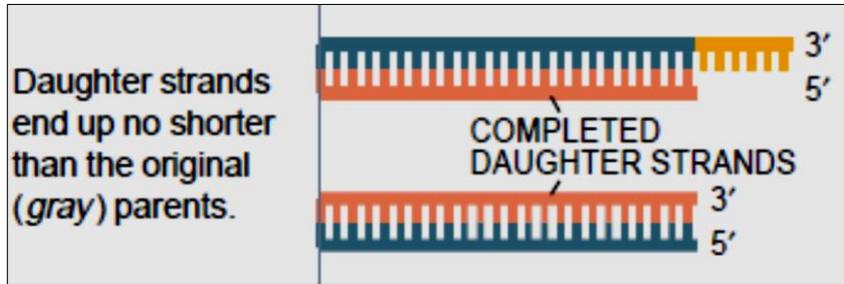
شكل 32: تضاعف السلسلتين (Greider and Blackburn, 1996).

- عند إتمام تضاعف السلسلتين، يتم إزالة البادئات (Primers) بواسطة انزيم خاص، وتعوض بقطع من الـ DNA بتدخل انزيم DNA polymerase (شكل 33).



شكل 33: إزالة البادئات (Primers) و تعويضها بقطع الـ DNA (Greider and Blackburn, 1996).

- في النهاية، تتضاعف السلسلتين بشكل تام وكامل بكل أجزائها وصولاً إلى النهايتين 5' و 3'، فينتج عن ذلك تخليق جزيئي DNA لهما نفس الطول نسبياً (شكل 34).



شكل 34: إتمام التضاعف وتشكل سلسلتي الـ DNA متساويتين في الطول (Greider and Blackburn, 1996).

خاتمة :

في ختام هذا العمل المتواضع، والذي تمثل في دراسة للنهايات الطرفية للكروموزومات والتي تعرف في الوسط العلمي بمصطلح "التلومير"، نشير إلى أهم الاستنتاجات التي خلصنا إليها من خلال بحثنا فيما يلي:

- الكروموزومات هي بنيات خطية تعمل كحاملات للجينوم، يختلف عددها داخل الخلية من كائن حي إلى آخر، عدد الكروموزومات البشرية هو 46 كروموزوم في الخلايا الجسمية و23 كروموزوم في الخلايا الجنسية.
 - التلومير هو عبارة عن قطع غير دالة من الحمض النووي المزدوج DNA، يتكون من تتابع قصير ومحدد من النكليوتيدات تتكرر بشكل كبير ومستمر، يتواجد التلومير في النهايات الطرفية للكروموزومات الخطية فقط (التي تتميز بها الخلايا حقيقية النواة) في شكل قبعات تحميها من التلف والضياع.
 - وحدة تتابع النكليوتيدات الخاصة بالتلومير عند الانسان هي : TTAGGG
 - يتناقص طول التلومير بشكل طبيعي عند كل انقسام خلوي وهذا راجع إلى سببين بيولوجيين هما: مشكل تضاعف النهاية في الخلايا حقيقية النواة؛ والإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى شيخوخة الخلية وموتها بآلية الموت الخلوي المبرمج.
 - هناك عوامل أخرى تؤدي إلى تقصير التلومير منها البيئية كنوعية الغذاء المستهلك، قلة ممارسة الرياضة والتدخين، ومنها عوامل نفسية ذات أثر خطير جدا تتمثل في: التوتر النفسي الحاد، الارهاق المزمن، القلق الدائم وغيرها.
 - التلوميراز هو انزيم ينتجه الجسم يعمل على المحافظة على طول التلومير وحياته من التقصير وفق آلية تضاعف معقدة.
 - إن دور التلوميراز في الجسم يساهم في حمايته من أمراض متعددة كتلك المتعلقة بالتقدم في السن، لكنه في نفس الوقت يزيد من نشاط الخلايا السرطانية الخبيثة.
 - يعمل الأخصائيين على استعمال انزيم التلوميراز كوسيلة لعلاج داء السرطان .
- هنا نكون قد وصلنا إلى نهاية بحثنا هذا الذي أضف لنا الكثير على المستوى العلمي، لكن يبقى التلومير قيد الدراسة والبحث لأنه لا يزال يخفي الكثير من الألغاز.

الملخصات

الملخص:

تناولت هذه المذكرة دراسة التلومير الذي يعتبر جزءا صغيرا من الكروموزوم ولا علاقة له بالتعبير عن الصفات الوراثية، لكنه يمثل جهاز التحكم في عمر ومسار حياة أصغر مكونات الجسم "الخلية"، والتي يؤدي أي خلل بها إلى تضرر الجسم ككل.

تطرقنا في الفصل الأول من مذكرتنا إلى الكروموزومات التي تعتبر الوحدات المسؤولة عن توارث الصفات والتعبير عنها، حيث تناولنا تاريخ اكتشافها، تعريف عام لها، مظهرها، وكذلك بنيتها الجزيئية بأدق تفاصيلها.

الثاني و الذي جاء تحت عنوان التلومير، فدخلنا من خلاله إلى لب الموضوع، حيث قمنا بدراسة مفصلة لهذه القبعات المتوضعة في نهاية الكروموزومات من تعريف، نبذة قصيرة تضمنت أهم المحطات التي مرت بها الأبحاث حوله، وتركيبه الجزيئي، إضافة إلى علاقته بشيخوخة الخلية وموتها ومن تم شيخوخة الجسم كله، علاوة على هذا تضمن الفصل دراسة تجريبية مهمة قام بها مجموعة من العلماء توضح كيفية تأثير التوتر والإرهاق على التلوميرات وتقصيرها، وبالتالي تسريع الساعة البيولوجية نحو الهرم، وعناصر أخرى عديدة تقودنا نسبيا إلى طرح أسئلة ملحة منها: كيفية محافظة التلومير على طوله نسبيا في ظل الانقسامات العديدة التي تتعرض لها الخلية بشكل مستمر، و منه كيفية الحفاظ على سلامة الكروموزومات ...

خصصنا الفصل الثالث والأخير للإجابة على تلك التساؤلات وغيرها، فعرضنا دراسة للإنزيم المسؤول عن سلامة الكروموزومات من خلال قدرته على الحفاظ على طول التلومير والمتمثل في التلوميراز، إذ تضمنت هذه الدراسة تعريف علمي مرفق بنبذة تاريخية للإنزيم، تليه بنيته التركيبية، ومن تم آلية عمله.

الكلمات المفتاحية: كروموزوم، تلومير، تلوميراز، شيخوخة.

Abstract :

This work deals with the study of telomere, which is a small part of the chromosome and has nothing to do with the expression of genetic traits, but it is the control device in the life and path of the life of the smallest components of the body "cell", which causes any damage to the body as a whole.

In the first chapter, we discussed the chromosomes, which are the units responsible for the inheritance of traits and their expression, where we discussed the history of their discovery, general definition, appearance, and molecular structure with their most precise details.

The second, which came under the title of telomere, we entered the core of the subject, where we have studied the detailed hats of these located at the end of the chromosomes of the definition, a short summary included the most important stations passed by research, and its molecular composition, in addition to its relationship to aging and death of the cell. The study included an important experimental study by a group of scientists to explain how stress and fatigue affect the telomeres and shorten them, and thus accelerate the biological clock towards aging, and many other elements that lead us relatively to ask pressing questions: How to maintain telomere along its length In the light of the many divisions that are exposed cell continuously, and it how to maintain the integrity of chromosomes ...

We presented the third and final chapter to answer these and other questions. We presented a study of the enzyme responsible for the safety of chromosomes through its ability to maintain the telomere length, it is the telomerase. This study included a scientific definition attached to a breif history of the enzyme, followed by its structure and its mechanism of action.

Keywords: chromosome, telomer, telomerase, aging.

Résumé :

Ce travail aborde l'étude sur le télomère, qui constitue une petite partie du chromosome. Ce télomère n'a pas de relation avec l'hérédité " une séquence non codante", mais il contrôle la durée de vie de la plus petite unité du corps "la cellule", dont n'importe quelle erreur atteinte cause des dommages de tout le corps.

Le premier chapitre se base sur les chromosomes qui constituent les unités responsables de l'hérédité, on a abordé l'historique de leur découverte, une définition générale, et leurs structures en détails.

Le deuxième chapitre intitulé "le télomère", insère le vif du sujet. On a fait une étude détaillée de cette région située à l'extrémité de chaque chromosome, sa définition, son historique qui comprend les différentes étapes de recherche, sa composition moléculaire, et sa relation avec le vieillissement de la cellule et sa mort ainsi que le vieillissement du corps entier. Le chapitre inclut aussi une étude expérimentale réalisée par des chercheurs qui éclaire l'influence du stress et de la fatigue sur les télomères, causant une rapidité de l'heure biologique et donc un vieillissement prématuré, et c'est ce que nous pousse à poser plusieurs importantes questions telles que :

Comment le télomère surveille étroitement sa longueur lors des divisions cellulaires? et comment préserver les chromosomes maintenus?

Le troisième chapitre est réservé pour répondre à ces questions, on a fait une étude sur l'enzyme responsable de la stabilité des chromosomes en gardant la longueur du télomère, c'est le télomerase, cette étude inclut une définition scientifique, un historique, la structure moléculaires et le mécanisme d'action de cette enzyme.

Mots-clés : chromosome, télomère, télomerase, vieillissement.

المراجع

قائمة المراجع

المراجع باللغة العربية:

- **بوحوو م.** 2018. أسس الوراثة العامة - من حقبة القوانين المنдлиية إلى عهد الهندسة الوراثية - . دار نور للنشر، نوردرستادت، ألمانيا. 155ص.
- **بوعزة د.** تشوار ج. حمليل ص. يقاش ف. 2016-2017. التأطير القانوني للعمل الطبي على الجينوم البشري. أطروحة دكتوراه قانون، كلية الحقوق والعلوم السياسية، جامعة أبي بكر بلقايد، الجزائر. 493ص.
- **شكارة م.** 2012. علم الوراثة Genetics. دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان، الأردن. 415ص.
- **شيخوني ع.** 2015. قصة الوراثة...كيف كشفها رجالها. العربية للعلوم ناشرون، السعودية. 112ص.
- **الفيشاوي ف.** 2006. سر الشيخوخة المبرمجة. مجلة أسبوط للدراسات البيئية. 11:30.
- **مصطفى ن. غ.** 2018. البيولوجي الجزيئي، دار الكتاب الجامعي، العين، المملكة الأردنية الهاشمية. 542ص.

المراجع المترجمة:

- **الإدريسي ع.** 2012. ما الجينات؟. هيئة أبوظبي للسياحة والثقافة "كلمة"، أبو ظبي، الإمارات العربية المتحدة. 81ص.

الترجمة العربية لكتاب:

- **Auffray C.** 2004. Qu'est-ce qu'un gène?.

- **إسماعيل م. ع.** 2015. إرتقاء الحياة. مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة، القاهرة، جمهورية مصر العربية. 382ص.

الترجمة العربية لكتاب:

- **Lane N.** 2008. Life Ascending.

- **عبد الحافظ سامي.** 2012. لغة الحياة. العبيكان للنشر، الرياض، المملكة العربية السعودية. 347ص.
- الترجمة العربية لكتاب:

-**Collins F. S. 2010.** The language of life.

- **فهيم م. إ. 2001.** الجينوم: السيرة الذاتية للجنس البشري. دار عالم المعرفة للنشر والتوزيع، الكويت.
404ص.

الترجمة العربية لكتاب:

-**Ridley M. 2000.** Genome the autobiography of a species.

- **ووكر ر. 2006.** الجينات والـ DNA . الدار العربية للعلوم، بيروت، لبنان. 63ص.

الترجمة العربية لكتاب:

-**Walker R.2003.** Genes and DNA.

المراجع باللغة الأجنبية:

- **Almagro S. 2003.** Organisation structurale et fonctionnelle des chromosomes.

Thèse de Doctorat, Departement de chimie et sciences du vivant, université de
Grenoble I – Joseph Fourier, France, pp 272.

- **Anonyme. 1993.** Mendel comment naquit la génétique, Excelsior publication,
France, pp100.

- **Autexier C. 1999.** Le rôle de la télomérase et des télomères dans
l’immortalisation cellulaire. Médecine/science, (11) :1286-9.

- **Barnett C. Barnett Y.2000.** Aging methods and protocolols, Humana press,
Totawa, New Jerssy, pp 350.

- **Behrend C. Hagh J. K. Mehdipour P. Schwanitz G. 2017.** Humen chromosome
Atlas. Springer, Swizerland, pp 210.

- **Blackburn E. et Epel E. 2017.** L’effet télomère, Guy trédaniel editeur.
Paris .France, pp 400.

- **Blackburn E. and Epel E. 2018.** The Telomere Effect: A Revolutionary
Approach To Living Younger, Healthier, Longer. Orion Publishing Co, London,
United Kingdom, pp 416.

- **Blackburn E**, Epel E. S. Lin J. Dhalbar F. S. Adler N. E. Morrow J. D. and Cawthon R. M. 2004. Accelerated telomere shortening in response to life stress. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0407162101 .the national Academy of sciences of USA.
- **Bombarde O**. 2009. La stabilité télomérique : étude fondamentale et application thérapeutique, Thèse de Doctorat, département de médecine, université de Toulous III, France, pp 240.
- **Boulwood J**. Fidler C. 2002. Molecular analysis of cancer, Totawa, New Jersy, pp 302.
- **Cottie et Guerry**. 2000. Génie Génétique et Clonage. www.unifr.ch/nfp37
- **Craig N**. Cohen-Fix O. Green R. Greider C.W. Storz C. and Wolberger C. 2010. Molecular biologie, Oxford universityPress, USA, pp 882.
- **Cunin R**. 2012. L'essentiel de la Génétique. De Boeck Supérieure s. a, Bruxelles, pp 458.
- **Decker M. L**. Chavez E. Vulto I. and Lansdorp P. M. 2008. Telomer length in Hutchinson-Gilfordprogeria syndrome, Mechanisms of Ageing and Development 130, Elsevier, pp 377-783.
- **Dionne I**. 2001. La replication des télomères et la replication conventionnelle : deux mécanismes concertés, thèse de doctorat, Département de Médecine, université de Sherbrooke, Canada, pp113.
- **Double J. A**. Thompson M. J. 2002. Telomer and Telomerase, Humanapress, Totawa. New Jersy, pp 236.
- **Edelson E**. 1999. Gregor Mendel and the roots of genetics. Oxford university press, USA, pp 109.
- **Georgin-Lavialle S**. 2011. Implicatin Du Système Télomères/Telomerase Au Cours De La Mastocytose. These Pour Obtenir Le Grade De Docteur De

L'université Paris XI. Faculté De Médecine Paris-Sud, Spécialité: Immunologie, Université Paris XI, France, pp 214.

- **Greider C.** Blackburn E. 1996. Telomer, telomerase and cancer, Scientific American, Cold Spring Harbor Laboratory press, pp 92-97.

- **Hayflick I.** Rattan S. I. S. 2016. Cellular aging and replication senescence, Springer International Publishing Switzerland, London, UK, pp 358.

- **Hiyama k.** 2009. Telomer and Telomerase in cancer, humana press, heirochema, japan, pp 371.

- **Jacquet M. et Le Gaillard F.** 2012. Biologie moléculaire du gène. Pearson Educacion, France, pp 688.

- **Koolman J.** and Roehm K. H. 2005. Color Atlas of biochemistry. Theime, New york, pp 476.

- **Korf B.R.** 2004. Basic Genetics.Elsevier ed. pp: 461-478.

- **Marenduzzo D.** 2018. The physics of DNA and chromosomes. IOP Publishing, Bristol, Uk, London, USA, pp 46.

- **Mitchell J. R.** Collins K. 2000. Molecular Cell. Elsvier, (6) : pp 361- 371. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00036-8).

- **Nelson D. L. Cox M.** 2004. Lehninger'sprinciples of biochemistry. W. H. Freeman and Company.New york, USA, pp 1130.

- **Ouenzar F.** 2015. Trafic Intranucléaire De L'ARN De Télomèrase et La Réponse Aux Dommages à l'ADN Chez La Levure Saccharomyces Cervisiae. Thèse de Doctorat, departement de biochimie et médecine moléculaire faculté de médecine, université de montreal. Canada, pp 231.

- **Passarge E.** 2001. Color Atlas of Genetics, Theime, Stuttgart, Germany, pp 468.

- **Panno J.** 2005. Aging Theories and potentiel therapies, library of congress cataloging in publication- data, USA, pp 171.
- **Pollex R. L.** and Hegele R. A. 2004. Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Clinical genetics, 66, pp 375-381
- **Robinson R.** 2010. Genetics For Dummies. Willy publishing, Inc, Indian apolis, India, pp 387.
- **Rudolph I.** 2007. Telomer and telomerase in Aging, Disease and Cancer, Springer, pp 328.
- **Salique S.** 2001. Etude De La Longueur Des Telomeres Et Du Transcriptome Leucocytaire Chez Des Patients En Phase Aigue De L'infarctus Du Myocarde. These Pour Le Grade De Discipline De L'université De Bourgogne, Discipline:Physiologie Et Pharmacologie Cardiovasculaire, Université De Bourgogne, France, pp 82.
- **Samy M.** 2011. Telomerase Et Destin Des Tumure Neuroblastique. These Présenté Pour L'obtention Du Grade De Docteur, Spécialité : Concerologie, Faculté De Médecine, Université De Paris XI, France, pp 247.
- **Serre J. L. et Blottière L.** 2013. Maxi fiches – Génétique - en 80 fiches. Dunod, Paris, France, pp 192.
- **Shay W.J.** 2013. telomerase: Structure And Function. Department Of Cell Biology, University Of Texas Southwestern Medical Center, Dellas, USA, pp7.
- **Songyang Z.** 2011. Telomer and telomerase. Human apress. Housten. TX , USA, pp 220.
- **Stewart N.**2008. Plant Biotechnology And Genetics-Principle. Technique, And Applications-. John Willey & Sons, INC, New Jersey, Canada, pp 374.
- **Stone M. D.** 2018. Detail view of human telomerase enzyme invites rethink its structure. Nature magazine, (557) : 174-175.

- **Sturtevant A. H.** 1965. A History of Genetics. Harpner and Row, New york, USA, pp 174.
- **Susman M.** 2001, Genes: definition and structure. Nature Publishing Groupe, Encyclopedia of life science, USA, pp 7.
- **Swynghedauw R.** 2008. Biologie et génétique moléculaire. Dunod, Paris, France, pp 178.
- **Szalai C.** 2013. genetics and genomics. In Lászlo V, Szécheny TERV, pp 206.
- **Taylor M. R. G. Fain P. R. Sinagra G. Robinson M. L. Robertson A. D. Carniel E. Lenarda A. Bohlmeier T. J. Ferguson D. A. Brodsky G. L. Boucek M. Lascor J. Moss A. C. Stetler G. L. Muntoni F. Bristow M. R. Mestroni L.** 2003. Natural History of Dilated Cardiomyopathy Due to Lamin A/C Gene Mutations. Journal of the American College of Cardiology .41:771–80.
- **Terry F.** 2008. Understanding Genetics. Genetic Alliance, New York, USA, pp 100.
- **Valdes A. M. Andrew T. Gardner J. P. Kimura M. Oelsner E. Cherkas L. F. Aviv A. and Spector T. D.** 2005. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Twin Research and Genetic Epidemiology Unit, St Thomas' hospital, London, UK, pp 2. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
- **Weinberg R. A.** 2007. The biologie of cancer. Garland science.

مراجع الروابط الالكترونية:

Net 01 : <https://www.nature.com/scitable/topicpage/developing-the-chromosome-theory-164>

Net 02 : <https://en.oxforddictionaries.com/definition/chromosome>

Net 03 :

<https://i.pinimg.com/originals/5f/0c/45/5f0c458a23c9e0fae4139948a3e190a0.jpg>

Net 04 : <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/chromosome>

Net 05 : <https://biologyboom.com/morphology-of-chromosomes>

Net 06 : <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene>

Net 07 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21576/>

Net 08 : <https://biology.tutorvista.com/cell/chromosomes.html>

Net 09 : <http://passeurdsciences.blog.lemonde.fr/files/2013/11/chromosome-X-et-Y.jpg>

Net 10 : https://resources.teloyears.com/wp-content/uploads/2017/03/xWhataretelomeres_graphic-1.jpg.pagespeed.ic.SYKqj81SWK.webp

Net 11 : https://www.teloyears.com/html/pdf/TY4_ShortHistory.pdf

Net 12 :

https://www.ted.com/talks/elizabeth_blackburn_the_science_of_cells_that_never_get_old?language=fr

Net 13 : <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-telomer>

Net 14 : 12 <https://ar.wikipedia.org>

Net 15 : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-progeria-11822/>

Net 16 : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6e/Hutchinson-Gilford_Progeria_Syndrome.png/260px-Hutchinson-Gilford_Progeria_Syndrome.png

Net 17 : <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/63/1/65>

Net18:

<https://www.aljazeera.net/encyclopedia/healthmedicine/2014/2/6/%D8%A7%D9%84%D8%B3%D8%B1%D8%B7%D8%A7%D9%86>

Net 19 : www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/telomerase_longevite

Net 20 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982298701058>

Net 21 : <https://www.technologynetworks.com/proteomics/news/first-detailed-structure-of-telomerase-revealed-300164>

Net 22 : <https://news.berkeley.edu/2018/04/25/long-sought-structure-of-telomerase-paves-way-for-drugs-for-aging-cancer>

Net 23 : <https://www.pourlascience.fr/sd/biologie/la-structure-detaillee-de-la-telomerase-devoilee-13337.php>

Net 24 : <https://biologydictionary.net/telomerase>

Net 25 : <http://sgugenetics.pbworks.com/f/1269835523/upload%203.png>

Net 26 : <https://s3.amazonaws.com/user-media.venngage.com/994236-af8bc2038031ed027224d8ef6bbad090.jpg>

Net27:<http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/vieillissement/telomeres-et-vieillissement/le-telomere-au-coeur-des-processus-de-vieillissement>

التلومير

إعداد: ابراهيم بوناب حنان، خشة إيمان و لوحيشي نجاة - إشراف: الأستاذ بوحوحو مولود

المخلص:

تناولت هذه المذكرة دراسة التلومير الذي يعتبر جزءا صغيرا من الكروموزوم ولا علاقة له بالتعبير عن الصفات الوراثية، لكنه يمثل جهاز التحكم في عمر ومسار حياة أصغر مكونات الجسم "الخلية"، والتي يؤدي أي خلل بها إلى تضرر الجسم ككل.

تطرقنا في الفصل الأول من مذكرتنا إلى الكروموزومات التي تعتبر الوحدات المسؤولة عن توارث الصفات والتعبير عنها، حيث تناولنا تاريخ اكتشافها، تعريف عام لها، مظهرها، وكذلك بنيتها الجزيئية بأدق تفاصيلها.

الثاني و الذي جاء تحت عنوان التلومير، فدخلنا من خلاله إلى لب الموضوع، حيث قمنا بدراسة مفصلة لهذه القبعات المتوضعة في نهاية الكروموزومات من تعريف، نبذة قصيرة تضمنت أهم المحطات التي مرت بها الأبحاث حوله، وتركيبه الجزيئي، إضافة إلى علاقته بشيخوخة الخلية وموتها ومن تم شيخوخة الجسم كله، علاوة على هذا تضمن الفصل دراسة تجريبية مهمة قام بها مجموعة من العلماء توضح كيفية تأثير التوتر والإرهاق على التلوميرات وتقصيرها، وبالتالي تسريع الساعة البيولوجية نحو الهرم، وعناصر أخرى عديدة تقودنا نسبيا إلى طرح أسئلة ملحة منها: كيفية محافظة التلومير على طوله نسبيا في ظل الانقسامات العديدة التي تتعرض لها الخلية بشكل مستمر، و منه كيفية الحفاظ على سلامة الكروموزومات ...

خصصنا الفصل الثالث والأخير للإجابة على تلك التساؤلات وغيرها، فعرضنا دراسة للإنزيم المسؤول عن سلامة الكروموزومات من خلال قدرته على الحفاظ على طول التلومير والمتمثل في التلوميراز، إذ تضمنت هذه الدراسة تعريف علمي مرفق بنبذة تاريخية للإنزيم، تليه بنيته التركيبية، ومن تم آلية عمله.

الكلمات المفتاحية: كروموزوم، تلومير، تلوميراز، شيخوخة.