**إجابة السؤال الأول (10 درجات) عرف ما يلى " خمسة فقط":**

**Roentgen – Rad – Rem – RBE – QF – DF – Ci**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **التعريف** | **المصطلح** | **مسلسل** |
| **هو كمية آشعة X أو ȣ التى تنتج عدد من أزواج الأيونات يساوى (2 x 10 9) فى 1 سم3 من الهواء** | **Roentgen** | **1** |
| **الراد: يعبر عن الطاقة الممتصة بقيمة 100 إرج بجرام واحد من أى مادة يتم تعريضها للإشعاع** | **Rad** | **2** |
| **تعبر عن كمية أى نوع من أنواع الآشعة التى تعطى نفس الأثر البيولوجى الناتج عن عن إمتصاص ما قيمتة رونتجن واحد من آشعة X أو ȣ فى الإنسان** | **Rem** | **3** |
| **وهى تمثل الكفائة البيولوجية النسبية ويفسر كفائة الإشعاعات المختلفة فى قيم التحويل الخطى للطاقة** | **RBE** | **4** |
| **تماثل وحدة ال RBE ولكنها عادة تستعمل فى حالات الحماية الإشعاعية** | **QF** | **5** |
| **هو عامل يوضح التحور أو التغير البيولوجى الناشىء عن التوزيع الغير متماثل للمحتوى الداخلى للمادة النووية** | **DF** | **6** |
| **وهى وحدة النشاط كما أنها تعين معدل النشاط الإشعاعى فى الذرة وهو ما يساوى النشاط الناتج من واحد جرام راديوم لذلك 1 كورى = 3,7 X 1010**  | **Ci** | **7** |

 **إجابة السؤال الثانى (10 درجات) وضح تأثير الإشعاع على الأحماض النووية؟**

تتكون الخلايا البشرية من حوالي 80% من الماء و البقية يتكون بشكل رئيسي من روابط عضوية مثل البروتينات و الأنزيمات و الدهون و حوامل المورثات ( DNA & RNA ) .
إن التغيرات في الحمض النووي ( DNA ) من خلال الأضرار التي تخلفها الأشعة بعد التأثير المتبادل بين الأشعة المؤينة و الخلية أو من خلال تأثيرات أخرى ( التأثيرات الكيميائية , تأثير فيروسي , تأثيرات حرارية أو فيزيائية أخرى ) يمكن أن تؤدي إلى تغيير في المورث. الخياران المتاحان للخلية التي يمكن أن تقررهما بسبب تضررها من جراء تعرضها للإشعاع :
1- الموت هو الخيار الأول للخلية المتضررة ( أو الإستماتة ) و ذلك عند تعرض الخلية إلى جرعة كبيرة من الأشعة , و يقصد بالجرعة هنا هو كمية الطاقة المفقودة في كتلة معينة و واحدة الجرعة تسمي الـ Gray و تساوي 1جول/اكغ .
2- توقف دورة الخلية و صيانتها. و هنا تحاول الخلية و ببراعة أن تصلح الأضرار الناتجة عن تلف الـ DNA و ذلك من خلال تضامن عدة عمليات تصليح للخلية قد تستغرق من عدة دقائق إلى عدة ساعات .
ما هي الأضرار الممكنة التي يمكن أن تصيب الحمض النووي الـ DNA
1- أضرار في قاعدة ( أساس ) الـ DNA : و ذلك من خلال التغير اللامعكوس أو خسارة قاعدة جزيء الـDNA فمثلاً عند امتصاص جرعة قدرها 1Gy فهذا يؤدي إلى تلف من 4000 إلى 5000 قاعدة من قواعد الـ DNA في الخلية الواحدة .
2- تغيرات في الديوكسي ريبوز : عند امتصاص جرعة قدرها 1Gy فهذا يؤدي إلى من 800 إلى 1500 تغير في الخلية.
3- تحطم مفرد لحبال الـ DNA عند امتصاص جرعة قدرها 1Gy فهذا يؤدي إلى تحطم حوالي 1000 حبل مفرد في الخلية.

4- تحطم مضاعف لحبال الـ DNA عند امتصاص جرعة قدرها 1Gy فهذا يؤدي إلى حوالي من 30 إلى 60 تحطم مضاعف لحبال الـ DNA في الخلية .
5- تحطم أو انفصال روابط الهيدوجين بين اثنتين من قواعدالحمض النووي.

6- تشابك الحموض النووية مع بعضها البعض أو تشابك الحمض النووي مع البروتينات في الخلية.

ب- التأثير الإشعاعي غير المباشر :
ينشأ التأثير غير المباشر في البداية عن طريق تأيين الشعاع المؤين لجذر الماء الحر H2o والجذر الثانوي المنتج عن التحلل الشعاعي (جذر البروكسيد مثلاً) الذي يمكن أن يتلف الجزيئات الحيوية الهدف و يبعثرها ضمن المادة .
إن امتصاص الطاقة و التأثير البيولوجي يحدثان في بنى مختلفة , فبالنسبة للأشعة السينية تحدد قيمة الأجزاء المتأينة بشكل غير مباشر من 60% إلى 70% .
إن الصور الناتجة التي تبين التأثير غير المباشر للإشعاع توضح النقص الهائل للأوكسجين في الخلية

 **إجابة السؤال الثالث (10 درجات) وضح بالرسم التخطيطى أنماط التغيرات الكروموسومية؟**

**إجابة السؤال الرابع (10 درجات) تكلم عن التأثير الطفرى لمشابهات القواعد؟**

**ناك العديد من المواد الكيمياوية لها القدرة على احداث طفرات وراثية او تغيرات كروموسومية ففي السنوات الاخيرة تم اكتشاف تأثير العشرات من تلك المواد التي لها القدرة على احداث تغيرات كروموسومية اذا ما تعرضت لها الخلية او النسيج او الكائن الحي وبتراكيز محددة ولفترة معينة من الزمن.
أن هذه الكيمياويات كغاز الخردل وحامض النتروز HNO2 شكل أدناه وهيدروكسيل الامين NH2OH والعوامل الالكيلية Alklating agents تتفاعل مع مقاطع معينة من المادة الوراثية ضمن الكروموسوم مسببة تغيرا في بنائه الوراثي أن تأثيرها قد يكون اخطر من الاشعة المؤينة حيث تؤدي إلى احداث تغيرات نوعية وكمية في المادة الوراثية تقود إلى ظهور طفرات وراثية وذلك لقدرتها على النفاذ إلى داخل النواة والتفاعل مع المادة الوراثية منها.
هناك مواد كيمياوية لها صيغة تركيبية تشبه بعض القواعد النتروجينية تدعى مشابهات القواعد Base analoges أن هذه المواد تختلف عن القواعد النتروجينية الاعتيادية كونها تستطيع أن تزيد من احتمال حصول اخطاء تزاوجية في حالة توفرها في الخلية اثناء مرحلة التضاعف (تكرار الـDNA) قد تؤدي إلى حصول تغيرات كروموسومية ومن اهم المشابهات القواعد:-
5- برومويوراسيل 5-bromodeoxyuracil(5DU) الذي يشبه الثايمين Thymine و2- امينوبيورين 2- aminopurin .**

**إجابة السؤال الخامس (10 درجات) إشرح تأثير حمض النيتروز المحدث للطفرات؟**

Nitrous acid, a potent chemical mutagen, exerts its effect by the deamination of the aminogroups of the adenine, cytosine and guanine residues of the nucleic acid (causing chemical alterations A—»HX, G—»X, C—>U) as well as cross-links of undefined structures, deletions (Schuster, 1960; Kotaka and Baldwin, 1964; Burnotte and Verly, 1971; Miller, 1972). The relative amount of HX and U generated by nitrous acid in

DNA varies with pH. Using calf thymus DNA as substrate, it was shown that at pH 3.4, HX and U are produced nearly equally. After HNO2 treatment, at pH 4.2, U is produced two to three times more than HX (Schuster, 1960). There is no systematic study of HN nly known mutagen which could induce desamin- ation of A—»HX; hence, the reason for choosing E.coli to evaluate the physiological role of 3-MeAde-DNA glycosylase

II in removing HX lesions from DNA strain CC 106 that is able to restore Lac+ phenotype via a specific base substitution (A-T->G-C; Cupples and Miller, 1989). We have investigated the sensitivity and the rate of mutational events generated by nitrous acid treatment in alkA mutant E.coli CC 106 cells. In addition, we determined the potential role of the nucleotide excision repair pathway by evaluating the sensitivity and the mutation rate of the uvrA single mutant and the combined roles of the two pathways by examining the double uvrA alkA mutant CC 106 cells after nitrous acid treatment.

**س6 (10 درجات) تكلم عن طفرات تغير الإطار ودور الأكريدينات فى إستحداثها؟**

**طفرات الازاحة Frame shift والتي تشمل حذف deletion او اضافةaddition لاعداد قليلة من ازواج القواعد base pairs ويتم استبدال القواعد النتروجينية بالانتقال transition او التحول transversion.والانتقالات عبارة عن طفرات ناجمة من احلال البيورينات محل بيورينات اخرى او بيرميدنات محل بيرميدنات اخرى. اما طفرات التحولات ففيها احلال البيورين بالبرميدين او البرميدين بالبيورين، وهذا يعني أن هناك (12 نوعا) من هذه الطفرات .
والطفرات من نوع الفريم شفت (الازاحة Frame shift) تؤثر عادة على جزء صغير من المادة الوراثية، واذا اخذنا بالاعتبار أن m RNA يترجم إلى بروتين عن طريق وحدات وراثية متكونة من ثلاث قواعد وكل وحدة تسمى بالشفرة Codon فان الطفرة تحدث اذا ما انحشرت او حذفت قاعدة في جين ومن ثم في m RNA .**

**تستحدث الاضافات والاقتضابات بكفاءة عالية بواسطة مجموعة من المطفرات تعرف بالأكريدينات (مثل البروفلافين Proflavine))(. تعتبر هذه الأخيرة جزيئات عطرية مسطحة تتفاعل مع DNA حيث اقترح شتر ايسنجر أنها قد تثبت مناطق من DNA المفروض انبعاجها والتي تسبق الاضافات والاقتضابات.**

 **تقوم هذه المركبات بالتخلل بين شريطي DNA وابعادهما عن بعضهما، مما يؤدي إلى حدوث ارتخاء في حلزون DNA ، كما يؤدي ارتباط المركبات الأكريدينية ا بالقاواعد النتروجينية في حلزون DNA إلى حدوث عمليات عبور خاطئة تنتج عنها تكوين لولبين حلزونين غير متساويين في الحجم عند عملية التضاعف**

**س7 (10 درجات) وضح مستعينا بالرسم التخطيطى أنواع الطفرات المختلفة؟**

**أنواع الطفرات الوراثية:**

**قد تحدث الطفرة الوراثية أثناء تضاعف DNA أو بعده أو خلال عملية تصحيحه، والتغيرات الأكثر شيوعا هي الحذف و الاضافة و الاستبدال وإعادة الترتيب لقاعدة أو أكثر، ويمكن تقسيم الطفرات على أساس عدة اعتبارات إلى عدة أنواع:**

**1.2.1. الطفرة النقطية (Point mutation):**

**الطفرة النقطية هي التي تنتج عن تغير قاعدة أو زوج واحد من النيوكليوتيدات وقد تتكرر عدة مرات ضمن نفس المورثة في خيط DNA (2). وتتمثل الطفرة النقطية في الاستبدال أو الحذف أو الإضافة.**

**1.2.1.1 .طفرات استبدال قاعدة (Base substitution) :**

**تحدث هذه الطفرات عندما تستبدل قاعدة نيتروجينية في سلسلة DNA بأخرى بحيث يحدث تزاوج خاطئ بين النيوكليوتيدات ويكون هذا الاستبدال متكافئا (Transition) أو غير متكافئ(Transversion) .**

1. **الاستبدال المتكافئ:**

**إذ يتم استبدال قاعدة نيتروجينية بيورينية أو بيريميدية بقاعدة أخرى مكافئة لها كميائيا حيث تبقى نسبة أنماط القواعد (بيورينية وبيريميدية) ثابتة داخل خيط DNA (2،21، 23 ،24) (شكل 01).**

**A.T G.C G.C A.T T.A C.G**

1. **الاستبدال غيرالمتكافئ:**

**وفيه تستبدل قاعدة بيورين بقاعدة بيريميدين أو العكس، مما يؤدي إلى إختلال في نسبة أنماط القواعد داخل DNA، بالإضافة إلى ذلك تحدث معظم الاستبدالات غير المتكافئة تزاوجات خاطئة تخل كثيرا بتركيب وتجانس الحلزون المزدوج لـ DNA . وعلى كل حال يوجد عدد قليل من المواد المطفرة تسبب هذه الاستبدالات وتبقى آلية تأثيرها غير معروفة (2، 12).**

**A.T C.G  , A.T T.A, G.C T.A , G.C C.G**

**(23)**

**T.A G.C , T.A A.T , C.G A.T , C.G G.C**

استبدال غير متكافئ

استبدال غير متكافئ

استبدال متكافئ

استبدال متكافئ

A

T

G

C

**الشكل1: الاستبدال المتكافئ وغير متكافئ بين قواعد DNA (12).**

**أما في ما يخص ترجمة المراسيل فتختلف الاستبدالات النقطية كالتالي:**

1. **الطفرات الخاطئة (Faux sens) :**

**هي الطفرات التي تؤدي إلى تغير الحمض الأميني بعد ترجمة الثلاثية المشفرة في مستوى الريبوزومات وتكون مرادفة أو غير مرادفة.**

**- طفرات خاطئة غير مرادفة (non synonyme):**

**هي التغير في قاعدة واحدة في مستوى الشفرة (الثلاثية) بحيث يؤدي إلى تغير في الحمض الأميني. يكون هذا الأخير مختلف كيميائيا عن الحمض الأميني الأصلي (7) :**

 **…GAG… AAG**

 **Glu Lys**

**تحدث هذه الطفرة بصفة عامة في إحدى القاعدتين الأولى أوالثانية من الثلاثية المشفرة، واحتمال حدوثها في القاعدة الثالثة ضعيف جدا لأن أغلب الأحماض الأمينة لها أكثر من ثلاثية مشفرة تختلف فقط في القاعدة الثالثة.**

**-طفرات خاطئة مرادفة(synonyme):**

**يحدث استبدال ثلاثية مشفرة لحمض أميني بأخرى مشفرة لحمض أميني آخر من نفس المجموعة الكيميائية (حمضية، قاعدية، متعادلة) (7) :**

 **AAA AGA**

 **Lys Arg**

 **الحمضين الأمينين (Lys, Arg) من مجموعة الأحماض الأمينة القاعدية.**

1. **الطفرة عديمة المعنى (non sens):**

**تؤدي هذه الطفرات إلى تغيير ثلاثية مشفرة لحمض أميني إلى ثلاثية نهاية الترجمة (Codon stop) (2، 24) :**

**…TGC… TGA**

**Cys stop**

1. **الطفرة الصامتة (Silence mutation):**

**تحدث بعض الطفرات على مستوى القاعدة الثالثة للشفرة دون أي تأثير على ترجمة الحمض الأميني (2) :**

**…CCC… …CCT…**

**Pro pro**

**1.2.1.2 .طفرات الحذف والإضافة:**

 **عندما تنزع أو تضاف قاعدة نيتروجينية في التسلسل النيوكليوتيدي، فإن إطار القراءة سيتغير بالنسبة لجميع الثلاثيات التي تلي منطقة الإضافة أو الحذف، وهذا يؤدي إلى تغيير كبير في تسلسل الأحماض الأمنية والمكونة للبروتين، وإذا استمرت عملية الإضافة أو الحذف حتى عدد القواعد المضافة أو المحذوفة ثلاث قواعد (أي ثلاثية واحدة) فإن هذا يؤدي إلى عودة العبارة الموالية إلى ترتيبها الأصلي.**

 **تؤدي هذه الطفرات إلى نمط ظاهري طافر، يكون الحذف هو السبب في أغلب الأمراض الوراثية أما الإضافة فهي نادرة (4، 12) ، فمثلا التتابع:**

 **ACT CAT CGG GCA ACT TGA**

 **Stop Val Ala Arg Stop Thr**

 **يتغير تماما عند إضافة قاعدة G في الوضع الرابع ليصبح:**

 **ACT CGA TCG GGC AAC TTG A**

 **Stop Arg Ser Pro Leu Asn**

**و يستمر التغيير في قراءة العبارات بعد هذه الإضافة حتى تصل القواعد المضافة إلى ثلاثية كاملة، عندئذ تعود الثلاثيات الموالية لمكان الإضافة إلى صورتها الأصلية:**

 **ACT GGC ACT GGG CAA CTT GA**

 **Stop Pro Stop Pro Val Glu**

 **ACT GGG CAT CGG GCA ACT TGA**

 **Stop Pro Val Ala Arg Stop Thr**

**ومثال ذلك الطفرة التي تحدث في الثلاثية 138 (UCC) من السلسلة a للهيموغلوبين حيث تفقد القاعدة C، مما يؤدي إلى تغير إطار القراءة للثلاثيات الباقية من السلسلة، وتتحول إلى السلسلة a تحتوي على 5 أحماض أمنية زائدة.**

1. **الطفرة العكسية (Reversion mutation):**

**الطفرة العكسية هي تلك التي يتغير خلالها الطابع الظاهري من الشكل الطافر إلى الطبيعي والطفرات العكسية على نوعين:**

* + **طفرة الموقع الواحد و فيها تحدث الطفرة العكسية في نفس المكان الذي حدثت فيه الطفرة الطبيعية.**

 **طفــرة طفــرة**

**A G A**

 **طبيعة عكسية**

**- أما النوع الثاني فتحدث فيه الطفرة العكسية في مكان غير الذي حدثت فيه الطفرة الطبيعية تسبب عودة ظهور النمط الطبيعي من جديد، أي أن الطفرة الثانية كبتت الطفرة الأولى وقد تحدث الطفرة الكابتة ضمن نفس المورثة في قاعدة مختلفة تعيد النمط الطبيعي (1،2، 12).**

**1.3 .الطفرات التي تخص قطع DNA الطويلة:**

**تتضمن تغير مجموعة كبيرة من القواعد النيتروجينية في المورثة وقد يشمل التغير جزء من DNA وذلك بالزيادة أو النقصان أو الانعكاس في الترتيب، وتحدث تغيرات جوهرية في البروتين المشفر، وبالتالي تؤدي إلى نمط ظاهري طافر (17). يحدث حذف أو فقد لقطعة من DNA، قد يشمل في بعض الأحيان مورثة بأكملها. كما يتم إدماج سلاسل نيوكليوتيدية في سلسلة DNA غالبا ما يكون مصدرها منطقة أخرى من مناطق الكروموزوم (17).**

**- إعادة الترتيب (Réarrangement):**

**تحدث في بعض الأحيان طفرات عن طريق تبادل قطع DNA داخل أو خارج المورثة، مثال ذلك حالات القلب التي يتم فيها قطع جزء من DNA ثم إعادة إدماجه في نفس الموقع لكن بشكل معكوس.**

**كما تنتقل قطعDNA تدعى بالمتحركة (Transposons) من جزئية DNA أو كروموزوم لآخر أو من بلازميد إلى كروموزوم والعكس صحيح فتحدث طفرات . توجد هذه القطع عندالخلايا بدائيات وحقيقيات النواة، و قد يؤدي اندماجها في مستوى المورثة إلى إبطال مفعول هذه الأخيرة. ولا تعني بالضرورة إزالة العنصر المتنقل استرجاع المورثة نشاطها لأنه من الممكن أن تنقل هذه القطع المتنقلة معها سلاسل من المورثات.**

**ومن جهة أخرى لهذه العناصر دورا هاما في تطور العتاد الوراثي باكتسابه قطع جديد وإعادة ترتيبها .**

**مع أطيب الأمنيات بالنجاح والتفوق**

**د/ تامر محمد شحاتة سالم**