



## الوراثة اللاجينية و تنظيم الجينات Epigenetics and Gene Regulation

زهرة محمود الخفاجي

جامعة بغداد - معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الحيوية للدراسات العليا

### الخلاصة:

الوراثة اللاجينية تعني التغيرات والأنماط المظهرية التي تظهر على الكائن دون المساس بتواليات مواد الوراثة DNA sequences. وقد أعطيت أكثر من تعريف ولكن كلها تصب في هذا الاتجاه وقد سماها البعض الوراثة الجديدة New Genetics. وبعض هذه التغيرات يمكن ان تتوارث، فضلا عن ان اغلبها قابل للرجوع (2،1) والدراسات في هذا المجال تشكل ما يسمى بدراسة الجينوم اللاجيني Epigenomics (3) وتعني دراسة الجينوم المبرمج Programmed Genome. فالملاحظ ان الخلايا حقيقية النواة تستنسخ معظم DNA المكون لجينومها ولكن ما يستعمل منه للتشفير للبروتينات يقع بين 1-2%.

### معلومات البحث:

تاريخ التسليم: 2013/05/30  
تاريخ القبول: 2013/12/19  
تاريخ النشر: 2014/11/03

DOI: 10.37652/juaps.2013.94579

### الكلمات المفتاحية:

السلوك الامتزازي،  
معوضات حامض البنزويك،  
التوصيل الكهربائي،  
فحم منشط.

### المقدمة

الوراثة اللاجينية تعني التغيرات والأنماط المظهرية التي تظهر على الكائن دون المساس بتواليات مواد الوراثة DNA sequences. وقد أعطيت أكثر من تعريف ولكن كلها تصب في هذا الاتجاه وقد سماها البعض الوراثة الجديدة New Genetics. وبعض هذه التغيرات يمكن ان تتوارث، فضلا عن ان اغلبها قابل للرجوع (2،1) والدراسات في هذا المجال تشكل ما يسمى بدراسة الجينوم اللاجيني Epigenomics (3) وتعني دراسة الجينوم المبرمج Programmed Genome. فالملاحظ ان الخلايا حقيقية النواة تستنسخ معظم DNA المكون لجينومها ولكن ما يستعمل منه للتشفير للبروتينات يقع بين 1-2%.

وبالرغم من ان كل خلايا الكائن الحي مثل الإنسان تحوي المادة الوراثية نفسها، الا انها تختلف في الشكل والوظيفة التي تؤديها، وتفسير ذلك يكون بواسطة التنظيم اللاجيني Epigenetic Regulation للجينات وبمثل هذا التنظيم يحدد من الجينات وكمية نواتجها ويتم تجاوز الجينات الأخرى (4)، وهذا ما يمكن ان يفسر ان التوائم المتماثلة الحاوية على جينات متماثلة يمكن ان تظهر عليها اختلافات في الشخصية واختلاف في الأعراض التي تصاب بها (5).

\* Corresponding author at: University of Baghdad - Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies;  
E-mail address:

• في السابق استعملت الوراثة اللاجينية لوصف عمليات تمايز (Differentiation) الخلايا المتماثلة من الناحية الوراثة التي تؤدي الى انتاج أنسجة وأعضاء خاصة أثناء نمو الأحياء متعددة الخلايا (6)، اما في الوقت الحاضر فهي تستعمل من قبل العاملين في مجال علوم الحياة لوصف التغيرات المؤثرة وربما المستورثة في التعبير الجيني دون مساس بتواليات DNA (6)، وهذا يعني ان الواسمات اللاجينية يمكن ان تعبر للأجيال القادمة نظرا لعدم محوها بالكامل في المرحلة التي تعقب تكون البيضة المخصبة Zygote بعد اتحاد الأمشاج Gametes وهذا ما يعقد التوارث المندي المتعارف عليه (1). وفي السنوات الأخيرة ظهر حقلين من الدراسة هما

• الوراثة اللاجينية التي تعني بدراسة Epigenome

• الكيمياء الحيوية للكروماتين Chromatin Biochemistry

ان فكرة الوراثة اللاجينية ليست بالجديدة فهي وصفت في عشرينات القرن المنصرم عند اكتشاف طفرات ثابتة في ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* ونبات الذرة *Zea mays*. وهذه الظواهر أدت بشكل جاد الى ظهور كيمياء الكروماتين بعد عدة عقود، وبرزت بشكل كبير في سبعينات القرن الماضي عند اكتشاف ان المواد الوراثة مع البروتينات الملحقة بها مثل الهستونات تنظم في تراكيب خاصة هي الجسيمات النووية Nucleosomes وأدت الى التعرف على العديد من البروتينات غير الهستونية وجزيئات أخرى تكون مسؤولة عن تنظيم التركيب الثلاثي او التوزيعي للكروماتين ومسؤولة عن معالجة الكروموسومات داخل الخلايا والتي تشمل عمليات

- تطور الأمراض مثل السرطانات والأمراض النفسية والعقلية.
- ولا يخفى ان عمليات التداخل في مكونات النظام اللاجيني هي في غاية التعقيد وخاصة ما يتعلق بالهستونات والبروتينات اللاهستونية التي يعتبرها البعض عنق الزجاجة في طريق الوصول للأهداف المرجوة، فهناك العديد والعديد من الجوانب اللاجينية لا تزال غامضة خاصة الذاكرة اللاجينية Epigenetic Memory وان كان بعض اللاعبين فيها معروفين (7). فالتنظيم الجيني يكون مهما في:

- تكوين الأنسجة والأعضاء
- التعبير عن آليات خاصة Allelic Specific Expression
- وان اي اضطراب في النواحي اللاجينية يؤدي الى اضطراب التعبير الجيني ومن ورائه العديد من الأمراض مثل
- الاضطرابات النفسية والعقلية
- السمنة او البدانة
- مرض الزهايمر Alzheimer
- العقم
- السكري

ولعل أهمها أنواع مختلفة من السرطان. (سيتم تناول بعضها لاحقاً)

ومن الواضح ان اكتمال الدراسات اللاجينية ساعد وسيساعد في نواحي عدة تأتي الجوانب الطبية في مقدمتها كما ذكر أعلاه ثم الزراعة ثم المجالات الحياتية الأخرى. ولعل الآمال معقودة على استعمال الخلايا الجذعية Stem Cells وتوجيهها لإنتاج النمط المطلوب من الخلايا المكونة للأنسجة، والأمل الآخر هو معالجة السرطانات بواسطة التداوي اللاجيني Epigenetic Therapy اعتمادا على كون الفعاليات اللاجينية قابلة الرجوع(7).

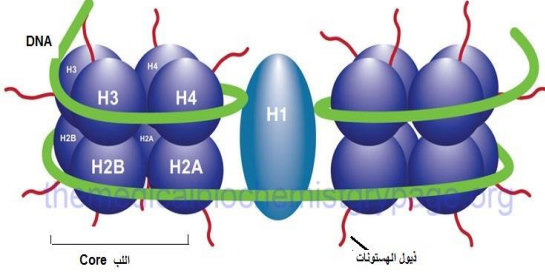
وما تم التوصل إليه في مجال الوراثة كثير ولكن لا يمثل الا قمة جبل الجليد والتي تتمثل بدراسات الجينوم والتغايرات مفردة النيوكلووتيد SNPs وتغاير عدد النسخ CNV ( Copy Number Variant ) التي تمثل قطع من DNA تمتد من 1000 قاعدة الى عدة ميكاقاعدة وهي إحدى التغايرات التركيبية، تتكرر في الجينومات بشكل مختلف في الأشخاص وتشارك في عدد من الأمراض، وتحدث نتيجة لتضاعف مناطق خاصة او حذفها وتشير الدراسات الى انها تكون 12% من الجينوم البشري، ونظرا لكون القطع كبيرة في بعض الأحيان يمكن ان

- التضاعف Replication
  - الانتساخ Transcription
  - الانقسامات الخيطي والاختزالي Mitosis و Meiosis
  - عمليات إصلاح المادة الوراثية والتأشب Recombination (7)
- وظفت الجهود لدراسة الآليات التي بواسطتها يتم التعبير الجيني وكذلك برمجة تطور الخلايا في عدد من الحيوانات والإنسان، وفي نهاية القرن العشرين اتضح ان الآليات المعتمدة على الكروماتين هي التي تقدر عدد من الظواهر. الدراسات اللاجينية كانت مرافقة للدراسات الوراثية التقليدية Genomics وما يرافقه من دراسة المكونون البروتين للخلايا Proteomics وكان تطور هذه المجالات سببا مهما في دخول المعلوماتية الحيوية Bioinformatics مجال علوم الحياة وعلى ضوء هذه المستجدات بدأت دراسة الجينوم اللاجيني البشري ( HEP ) Human Epigenome Project عام 2003 في أوروبا والهند وبعض الدول الأخرى (2). ويتوقع ان يكون دراسة HEP اعقد بكثير من دراسة ووضع الجينوم البشري Human Genome Project ( HGP ) وذلك لأنه في الحالة الأخيرة يوجد جينوم واحد والذي استغرقت دراسته عقد من الزمان وبلابين الدولارات في حين في الحالة الأولى يوجد Epigenome في كل نسيج ويختلف باختلاف الظروف مثل الصحة والمرض واختلاف الظروف البيئية (2).

وضمن مجال الدراسة هذا وجد ان ما يتعرض له الآباء او الأجداد والذي يؤدي الى طمغ الجينوم Genome Imprinting يمكن ان يعبر بعضه الى الأجيال القادمة مما يوضح إصابتهم ببعض الأمراض او ظهور بعض الصفات عليهم (5) لذلك يلاحظ ان العاملين في مجال الوراثة اللاجينية يحاولون فهمها التي ربما تكون مفتاحا وجوابا لتوضيح العديد من الأمراض التي ليس لها أجوبة واضحة من النواحي الوراثية (5) ولا يخفى ان دراسات الوراثة اللاجينية اشتمت بشكل أساسي من وظائف الجينات والكروموسومات (7)، وبرز الوراثة اللاجينية تغيرت الكثير من المفاهيم والنظريات حول الوراثة التقليدية (8) ومن النواحي التي تتدخل بها الوراثة اللاجينية

- اتخاذ القرارات في عمليات التطور ( Development )
- توارث عمليات إسكات الجينات Gene Silencing
- تكوين الكروماتين المتباين Heterochromatin
- معادلة الجرعات الزائدة من الفعاليات الجينية كما في تعطيل كروموسوم الجنس X chromosome في الإناث.

تجميع الجسيمات النووية (4). وإنزيمات تحلل ATP يشفر لها بـ 27 جين في الإنسان وتكون مرتبطة بعدد من البروتينات التي تقسم الى عوائل بروتينية عدة يمكن ان تساهم في تنشيط او إحباط عملية الانتساخ او كلاهما اعتمادا على طريقة تداخلها مع الهستونات وغيرها من البروتينات القابلة للارتباط بالكروماتين.

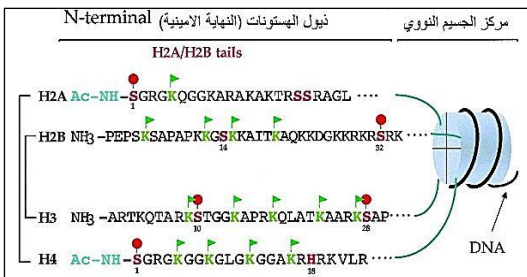


شكل 1: الجسيمات النووية

Stryer, L. (1995). *Biochemistry* (4<sup>th</sup> ed.). W. H. (Freeman and Company, New York)

وكل من DNA والهستونات تكون الكروماتين Chromatin والذي بجسيماته النووية يلتف أكثر وأكثر ليكون الكروموسومات مهياً وسيلة لتعبئة أشرطة DNA في حيز صغير. والنشط فيه يكون مرتخياً Euchromatin اما الصامت فيكون ملتف وغير نشط من حيث الانتساخ (11).

2. **الهستونات Histones** الهستونات واشترك جزيئات RNA تمثل المستويات الأعلى من التنظيم (11) وتكون الهستونات اللب للجسيمات النووية الذي يلتف فيه الطرف الكربوكسيلي C-terminal من البروتين مكونا اللب Core، اما الطرف الاميني فهو يشكل الذبول التي تكون عرضة لعدد من التحويرات ويتعرض الطرف الكربوكسيلي الى بعض التغييرات كما أشارت الدراسات الحديثة. وتوجد متغايرات او نظائر للهستونات المعروفة (الموضحة في الشكل 2)، وهذه المتغايرات تدخل في تركيب الجسيمات النووية في حالات خاصة.



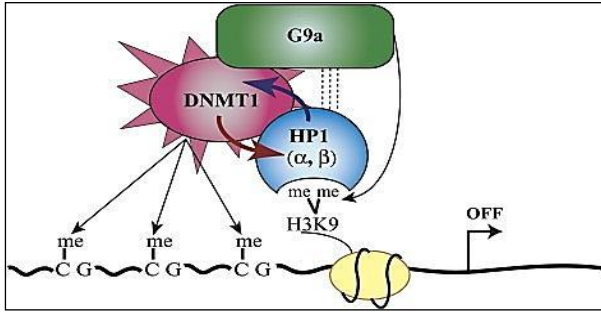
تشمل عددا من الجينات (أي حدوث تكرار في الجينات) مما يؤدي الى عدم الموازنة في جرعتها، ولكن في حالات قليلة يمكن ان يفقد ألجين، ويعتقد ان 10% من الجينات البشرية هي مكررة في هذه CNVs، ويتوقع ان يكشف عن المزيد (9،10)، وقعر هذا الجبل هو الوراثة اللاجينية. وعلى ضوء هذا أنشأت مراكز وشبكات إعلامية، مثلا في أوروبا انشأ عام 2004 شبكة إعلامية للتواصل بين الجامعات العاملة في مجال الوراثة اللاجينية لتنسيق البحوث والجهود وفي آسيا عقد مؤتمر موسع في طوكيو عام 2005 لتنسيق وتسهيل البحوث في مجال الوراثة اللاجينية، وعلت مؤسسات عام 2005 في أمريكا لدراسة النواحي اللاجينية الخاصة بالسرطان (7). وأنشأت جمعية خاصة بالمثيلة DNA (Methylation Society DNA)، والاهم أنشأت مجلة Epigenetics عام 2006 التي تتناول جوانب عديدة تتعلق بالأمر اللاجينية مثل الجوانب الطبية، والتغذية والنواحي النفسية والعقلية وما يبني عليها من تصرفات الأفراد. وبدأت جماعات أخرى بالتحشيد للموضوع وبناء قواعد البيانات (Databases) (والتي سيأتي ذكر بعضها في المواقع الخاصة) فضلا عن وضع البروتوكولات لأجراء البحوث وتقديم الدعم المادي والمعنوي (2).

## مكونات الوراثة اللاجينية

هناك العديد من البروتينات والجزيئات التي تشترك في الوراثة اللاجينية والتحويلات التي تحصل في بعضها تؤثر في الأخرى وتعمل بشكل متداخل جداً ويمكن لبعض منها التأثير في تعبئة أشرطة DNA في النواة وبالتالي التأثير في التعبير الجيني.

### 1. الجسيم النووي:

لتعبئة أشرطة DNA بطول 1.8 ملمتر في نواة بقطر حوالي 5 مايكرومتر، يكون تكوين الكروماتين هو الحل وتكوين الجسيمات النووية هو المستوى الأدنى من التنظيم (4) يمكن للحركة ان تعتمد على عوامل مثل الحرارة او ارتباط عوامل الانتساخ،، اذ تلتف أشرطة DNA حول مجمع ثماني من بروتينات قاعدية هي الهستونات (H2A,H2B,H3,H4) تكون الجزء الكروي من الجسيم النووي، ويكون H1 او نظائره بمثابة رابط وتكون الجسيمات النووية إحدى مراحل التنظيم الجيني (8)، والتركيب موضح في الشكل التالي (الشكل 1). وحركة DNA بالنسبة لجميع الهستونات تكون معتمدة بشكل رئيس على الإنزيمات المعتمدة على تحلل ATP وبذا يمكن ان تزعزع او تعيد



شكل 3: بعض البروتينات اللاهستونية

(Brenner, C. and François F. (2007). "A Methylation Rendezvous: Reader Meets Writer", *Developmental Cell*, 12: 843-844.)

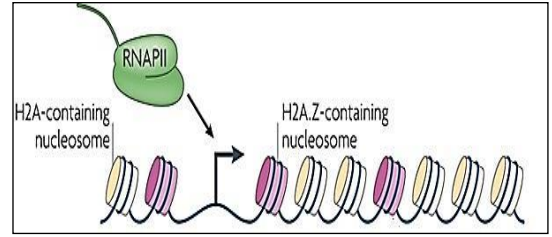
#### • اشترك مجموعة بروتينات HP1

بروتينات تعمل كاتبات Writers وقارئات Readers للجينوم اللاجيني، ويمكن ان ترتبط الى DNA مباشرة او الى الهستونات المحورة، وتساعد في تحويل الهستونات مثل إجراء عمليات المثيلة او التحويلات الأخرى (1)، وعند إسكات الكروماتين وتكوين الكروماتين المتباين يكون ذلك بتأثير بروتينات HP1 الذي يوجد منها ثلاثة في اللبائن HP1 $\alpha$ ، HP1 $\beta$  التي توجد في الكروماتين المتباين والبعض منها (القليل) يوجد في الكروماتين المترخي Euchromatin، اما HP1 $\gamma$  فيوجد بشكل رئيس في الكروماتين المترخي. وعلى العموم تستعمل البروتينات HP1 بشكل يعتمد على التركيز، فالتركيز العالية تؤدي الى صمت الجين. وبروتينات HP1 تحتوي على دومينات خاصة مثل Chromodomains القادرة على تميز ثمانية الاليسين التاسعة في الهستون الثالث (H3K9). وكذلك تتفاعل مع عدد آخر من البروتينات، وتداخلها مع بعض البروتينات يؤدي الى اضطراب الكروموسومات ونشوء حالة Aneuploidy وظهور السرطانات (14)

#### بروتينات Polycomb و Trithorax

بروتينات PcG و Trx تعد من الأنظمة البديلة المشاركة في الذاكرة اللاجينية التي تنظم التعبير والتأثير في تركيب الكروماتين وذلك بأحداث تغيرات في ذيول الهستونات قابلة للتوارث (15) وتتكون PcG من أقسام مكونة بدورها من عدة بروتينات، الجزء الأول PRC1، والثاني PRC2 ويختلف كل جزء من الوظيفة التي يؤديها (14) كما موضح في الشكل (4).

وهذه البروتينات لها علاقة وثيقة بدورة حياة الخلية ونشوء السرطانات اذ تقوم بإحباط مثيلة بعض الهستونات وتشجع مثيلة DNA بتداخلها مع إنزيمات DNA methylases (1) اما مجموعة Trx فهي



شكل 2: تركيب الكروماتين

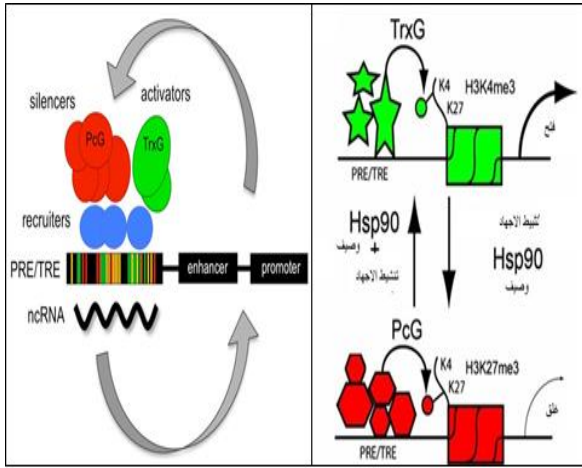
(Stryer, L. (1995). *Biochemistry* (4<sup>th</sup> ed.). W. H. Freeman and Company, New York)

والفرق بين الهستونات العادية والهستونات المتغيرة Histone variants هي ان الأولى تخلق في طور التخليق S Phase من دورة الخلية حقيقية النواة اما المتغيرات فهي تخلق على طول دورة حياة الخلية. وتؤدي المتغيرات ادوار مهمة فمثلا H2A.Z يشجع استنساخ الجينات وذلك بمنعه البروتينات المسكنة من الوصول الى منطقة التشجيع Enhancer ومنع المثيلة ويكون ضروريا لانعزال الكروموسومات بعد تضاعفها، فضلا عن ان له دور في إرساء بروتينات HP1 $\alpha$  في مواضعها (وهي إحدى البروتينات التي سيأتي ذكرها لاحقا) (12) وكل من H2A.Z و H3.3 تكثر في الجينات الفعالة وخاصة التي تنشط بتغير ثبوت الجسيمات النووية (13) وتتعرض هذه المتغيرات الى التحويل، فمثلا H2A.Z الحاوي على الاستيل يكون مرتبطا بالجينات النشطة في الكروماتين الحقيقي Euchromatin في حين Ubiquitinated H2A.Z فيوجد في الكروماتين المتباين Facultative Heterochromatin في حين H2A.X يكثر في الخلايا ومرافقا لأشرطة DNA المزدوجة المكسرة، والخلايا التي تخلق منه يزداد فيها عدم ثبوت الجينوم، وتشير الدراسات المفصلة الى ان له دور في آلية كبح الأورام (14) وعليه فان دخول متغيرات الهستونات في الجسيمات النووية يوفر طريقة لآليات الوراثة اللاجينية للعمل بحيث يتغير تركيب الكروماتين وفقا لحاجة الخلايا (13).

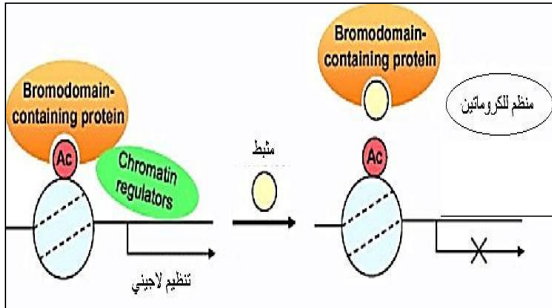
#### البروتينات اللاهستونية Non Histone Proteins

بروتينات متعددة ومختلفة تؤدي ادوارا مهمة او ادوارا مساعدة في الوراثة اللاجينية ويكون ذلك بأكثر من طريقة ومنها:  
• طرق التشكيل المعتمد على ATP وبها يمكن للجسيم النووي التحرك على طول الكروموسوم (شكل 3).





شكل 5: فعاليات بروتينات Trithorax و Polycomb  
[http://www.imba.oeaw.ac.at/research/leonie-  
\(ringrose/research/](http://www.imba.oeaw.ac.at/research/leonie-(ringrose/research/)



شكل 6: مشاركة Chromodomains, Bromodomains في التنظيم الجيني  
(FEBS Lett. 2002, 513:124-128.)

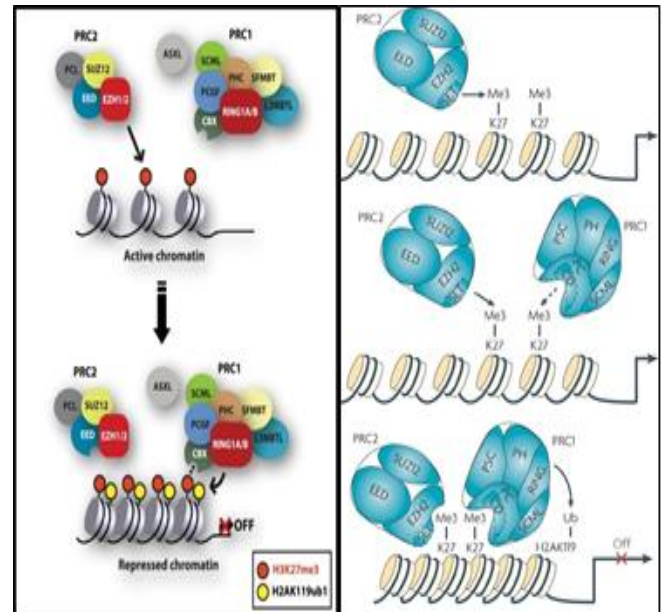
ومن العوامل الأخرى CTCF وهو من البروتينات التي تقوم بعزل الممهد Promoter عن المناطق المشجعة Enhancers وأفضل الأمثلة لعمله هو اشتراكه في تنظيم أجين IGF2 التي تكون الحالة فيها النسخة الآتية من الأم صامتة نتيجة ارتباط CTCF بين الممهد والمشجع الذي يقع الى يمينه اما النسخة الأبوية فان الممهد وخاصة مواقع الارتباط تحوي على مجاميع حاوية على المثل ( CpG rich binding site) تمنع ارتباط العامل العازل وبالتالي تسمح للمشجع ان يؤدي دوره ثم بدوره يشجع وينشط IGF2 للتعبير، ويعد هذا مثالا واضحا حول تنظيم أجين بمثيله DNA وبمساعدة بروتين آخر H19 وبذا يؤدي الى طمغ أجين (أي السماح لآليل واحد بالتعبير وكبح الآخر)، والعملية موضحة في الشكل (7).

وفضلا عن ما ذكر أعلاه فان تركيب DNA يمكن ان يساهم في الوراثة اللاجينية مثل وجود مناطق بين الجسيمات النووية غير قابلة للاستنتاج مثل NFR الموضح في الشكل (8).

يمكن ان تعاكس الفعاليات التثبيطية لمجموعة PcG خاصة PRC2، الذي يلغى عند وجود Trx كما في (الشكل 5).  
بعض مفردات PcG مثل Ezh2 يتم التعبير عنه في عدد من السرطانات، ووجد ان فعاليته يمكن ان تحبط ببعض أنواع جزيئات RNA ضمن آلية (RNA interference) RNAi (14).  
• عوامل أخرى

أثناء أداء البروتينات لفعاليتها في الخلية تحتاج الى وسائط وهذه توفر من قبل بروتينات أخرى او جزيئات، ومنها Chromodomains, Bromodomains (المارة الذكر) التي تستعمل الإشارات او الواسمات (Markers) الموجودة على ذيول الهستونات لعملها اي انها من القارئ وتقوم بالارتباط بالكروماتين وتؤدي الى زيادة انضغاط الكروماتين اي تكوين الكروماتين المتباين Heterochromatin وبذا يمكن ان تشارك في تنظيم عملية الانتساخ وكذلك تعمل في تصحيح DNA (شكل 6).

وتكون شمالات اللايسين الحاوية على الاستيل مواقع ارتباط البروتينات الحاوية على Chromodomains, Bromodomains التي تقرأ طمغات المثيلة او اي تحويل للهستونات ويوجد في الإنسان أكثر من 25 من Chromobox Proteins. (14,15).



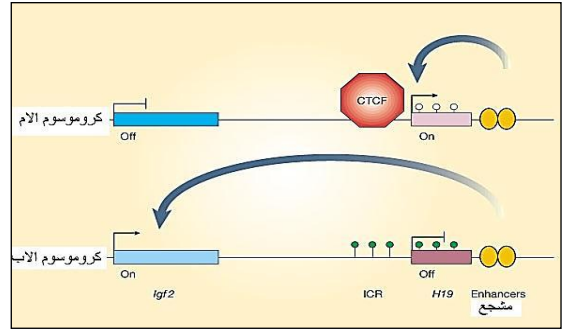
شكل 4: مكونات بروتينات Trithorax و Polycomb (مصدر 4)

انقسام الخلايا اي تكون صفة متوارثة في الانقسام الخيطي (1) اما الإنزيمات فيفضل ان تدرج مع الفعاليات التي تقوم بها.

### الفعاليات اللاجينية

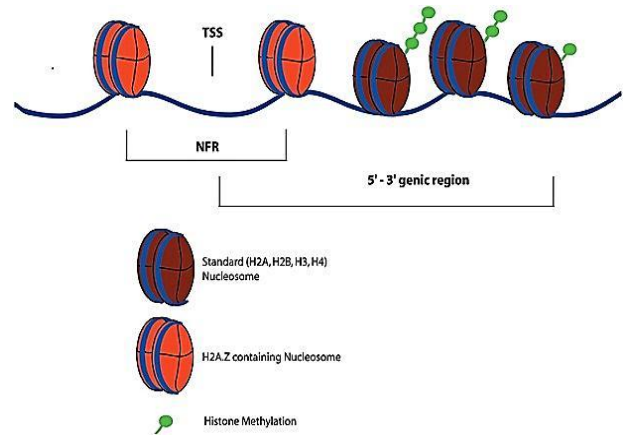
تكون الجينات الفعالة بشكل عام في الخلايا الطبيعية في حالة مثيلة منخفضة Hypomethylation خاصة جزر CpG وبالمقابل تكون الهستونات ذات استلة مفرطة Histone Hyperacetylation ولكن بعض الهستونات تحوي على مجاميع المثل مثل H3K4 و H3K79. اما الجينات المغلقة فتتصف بمهدات بفرط مثيلة CpG وتكون الهستونات ذات استلة منخفضة وكذلك الحال تكون بعض المثالات حاوية على المثل على سبيل المثال H3K27, H3K9 كما موضح بعضها في الشكل (2) وبصورة عامة تختلف هذه المظاهر في الخلايا غير الطبيعية (15). ان تحويل DNA او الهستونات او بشكل اعم الكروماتين يؤدي الى تغير التعبير الجيني ومثل ذلك وجود الكروماتين المتباين (2) ويعتقد ان الخلايا الحية تعبر او تستعمل 10-20 % من جيناتها تحت الظروف العامة، وهذا يعني ان العدد الأكبر من الجينات يبقى صامتا فمثلا جين لون العين يبقى صامتا في خلايا الكبد لذلك كانت أفضل الأمثلة للوراثة اللاجينية هو تمايز الخلايا. ففي الحياة الجنينية تتحول الخلايا الجذعية Totipotent الى Pluripotent ثم بعد ذلك يحصل لها تمايز كامل لتعطي خلايا ذات مظاهر ومواصفات مميزة، ويكون ذلك بتنشيط بعض الجينات وإسكات الأخرى. وفي الوراثة اللاجينية يكون بعض الأحيان مرور الصفات المكتسبة من جيل لآخر اي تحقيق مبدأ اللاماركية Lamarckism (16)، وذلك لان مبدأ محو العلامات اللاجينية ممكن ولكنه لا يكتمل في بعض المواضع وهذا ما يطلق عليه الوراثة اللاجينية عبر الأجيال Inheritance Transgenerational Epigenetics اي انه يوجد صور او أليات لاجينية Epialleles ثابتة (2، 16) وتشير الدراسات الى ان اقل مدة تبقى فيها الصفات اللاجينية لحد حوالي أربع أجيال وبعدها يزال منها حوالي 90 % كما في دراسة ذكور الفئران (2).

ويلاحظ في الإنسان ان التأثيرات اللاجينية لا تقتصر على الحياة في الرحم وإنما يمكن ان تستمر في حياة الفرد. ولوحظ أيضا من دراسة عدد من التوائم المتماثلة ان العلامات او الواسمات اللاجينية تكون أكثر تشابها في التوائم الفتية وتبدأ بالاختلاف عند التقدم بالمرح خاصة اذا كانوا في بيئات مختلفة (3).



شكل 7: اشتراك CTCF في التنظيم الجيني

(Shukla, S., Kavak, E., Gregory, M., Imashimizu, M., Shutinoski, B., Kashlev, M., Oberdoerffer, P., Sandberg, R., and Oberdoerffer, S. (2011). Nature, 479:74-79.)



شكل 8: المناطق الخالية من الجينات (FEBS Lett. 2002, 513:124-128.)

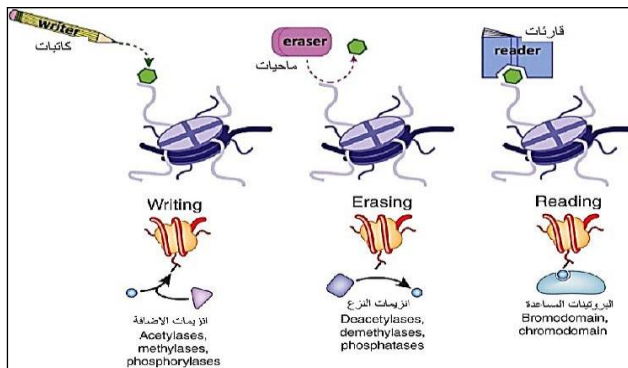
وكذلك وجود مناطق Desert Genes التي تخلو من الجينات هذه قد لا تكون لها ادوار مباشرة في عمليات التنظيم وهذه المناطق الخالية Nucleosome-free regions الموجودة عند النهايات 3' او 5' من الجينات يعتقد انها توفر مواقع لعمليات تجميع او تشتيت عوامل الانتساخ الذي يكون مرتبطا بتنشيط الجين (13) وعلى العكس فان غلق هذه المناطق نتيجة لحركة الجسيمات النووية يكون مرافقا لتنشيط الانتساخ. وعلى العموم فان مشاركة NFRs تكون مرهونة باشتراك معقدات فيها ATP اللازمة لإعادة تشكيل الكروماتين والتي تحور الإتاحة وذلك بواسطة عمليات انزلاق وإبعاد الجسيمات النووية. وتتأثر مشاركة الجسيمات النووية بوجود متغايرات الهستونات مثل H3.3 و H2A.Z وبالتالي تؤثر في فعالية ألبين (13).

ولا يمكن إغفال عوامل الانتساخ في عمليات التنظيم الجيني الا انها لا تعد من الطاقم اللاجيني ، ويمكنها الارتباط الى الكروماتين وتساعد في استلة الهستونات Histone Acetylation، كما ان ارتباطها قد يبقى دائما ويستمر أثناء

للمؤثرات الخارجية (4، 12) وتعتمد على مثيلة DNA او تحوير الهستونات. وتقسّم الإنزيمات في هذا المجال الى

- الإنزيمات الكاتبة Writers وهي التي تضيف الجزيئات لتحوير DNA او الهستونات
- الإنزيمات الماحية Erasers هي الإنزيمات التي تعكس عمل الإنزيمات الكاتبة
- الإنزيمات القارئة Readers وهي الإنزيمات او البروتينات التي تقوم بتنفيذ العمليات اللازمة بعد التحوير (4) كما موضح في الشكل (9).

ونتيجة لهذه الفعالية تتكون ما يسمى بالشفرة اللاجينية Epigenetic Code وبشكل أدق شفرة الهستونات Histone Code لان التحويرات التي تحدث لهذه البروتينات متنوعة ولذا يكون هناك سمة مميزة للخلية Epigenetic Signature الذي يوضح تاريخها التطوري وتأثيرات البيئة فيها والتي تتعكس بشكل نمط مظهري للخلية ثم للكائن (3).



شكل 9: الآليات المستعملة في الوراثة اللاجينية

(Tarakhovsky, A. (2010). Nature Immunology, 11: 565-568.)

ومن الملاحظ ان صفة الإطلاق تندر في عالم الأحياء فالفعاليات المذكورة أعلاه قد لا توجد في بعض الحالات وربما تخالفها، وقد لوحظ ان بعض الجينات تحوي على علامات إحباط او تنشيط ترتبط على طول الوقت بإنزيم كوثرة RNA (RNAPII) عند الجزء الأول من الممهد Proximal Promoters لتكون جاهزة لعمليات الانتساخ المستقلة ويطلق عليها الجينات المرابطة Genes Poised ومثل هذه تعمل في الخلايا التي تحتاج الى التعبير عن بعض الجينات عند حصول تغيرات سريعة (4) مؤدية الى مرونة الخلايا Cell Plasticity.

ومن الجدير بالذكر ان الحياة التي يتعرض لها الجنين بعد الولادة يكون لها تأثير في نمط مثلية DNA (احد أهم آليات الوراثة اللاجينية) وكذلك استلة الهستونات لخلايا الدماغ وخاصة في Glucocorticoid receptor في Hippocampus الخاصة بالذاكرة، وتتأثر بتصرف الأمهات اذ تؤثر في البرمجة اللاجينية والذي بدوره يؤثر في سلوك واستجابات الأفراد الناتجة للجهدات (3) وتتأثر بالرعاية والحنان ويستمر تأثيرها في حياة الجرذ المقبلة (2)، وكانت نتائج مشابهة تم الحصول عليها في الإنسان.

### طمغ الجينات Gene Imprinting

أفضل الظواهر التقليدية للوراثة اللاجينية هي طمغ الجنوم او طمغ الجينات التي اكتشفت لأول مرة عام 1910 في الذرة، ثم في اللبائن عام 1991. وفيها يتم التعبير عن احد أليلات الجينات آتية من الأبوين والجينات المكبوتة هي Imprinted genes، وتعد عملية الطمغ عملية قابلة للرجوع، لان أليجين المطموغ يجب ان ينشط أثناء تكوين الأمشاج (16). وعلى العموم تصبح عملية الطمغ كارثية فيما إذا احتوى الأليل الفعال على عطب، اذ تزداد قابلية تعرض الفرد للمرضات والمواد السامة والضارة (2). وهناك عدد كبير من الجينات البشرية القابلة للطمغ والتعطيل قد تصل الى 35% من جينات الإنسان، وتصل في الفئران الى حوالي 600 جين. وقد أنشأت قاعدة بيانات خاصة لهذه الجينات تساعد في دراستها من مختلف النواحي مثل حالة طمغها في المشيمة الجنين.

ومن الظواهر التقليدية للوراثة اللاجينية هو طمغ كروموسوم الجنس X Chromosome X في الإناث (XX) لتعديل جرع الجين (16) والتي تقوم بها عادة جزيئات غير مشفرة هي macro RNA مثل Aim، KCNQ1 و Nespas وهي المسيطرة على عملية الطمغ، وكل عنقود من الجينات الحاوية على ICR ينتج على الأقل واحدة من Macro RNA وهذه يمكن ان تنتج من كروموسومات معينة وتؤثر في كروموسومات أخرى اي تأثير Trans-acting (كما ذكر في موقع آخر) (17).

### آليات الوراثة اللاجينية

اغلب الآليات تتم بواسطة الإنزيمات والمعقدات البروتينية او قطع صغيرة من RNA وهذه تمثل اللغة التي تستعملها الوراثة اللاجينية عندما تستجيب

واستقراره وذلك بإسكات فعالية العناصر القافزة وغيرها وتتم عملية المثيلة في العادة للقاعدة النيتروجينية السايترز عند الذرة الخامسة ضمن جزر CpG التي تمتد الى حوالي 200 قاعدة وتستبدل ذرة الهيدروجين بمجموعة المثل بواسطة أنواع من إنزيمات المثيلة وتمثل ثملات السايترز القبع الساخنة للمثلية والطفرات او غيرها من الفعاليات، ووجد مجموعة المثل لا تؤثر في الانتساخ الى mRNA ولكن يكون ذلك مرتبطا بإبعاد ماكنة الانتساخ وإسكات الجين ويكون ذلك نتيجة للعزل المكاني Steric Hindrance ومنع وصول مكائن الانتساخ الى DNA وتوجد بروتينات تستطيع الارتباط الى DNA الحاروي على المثل مثل KAISO, MBD3, MBD2, MBD1, MeCP2 وهي المسؤولة عن عملية الارتباط اما MBD4 فيكون مسؤولا عن عملية الإصلاح Mismatch Repair (14) الشكل (10)

ان درجة المثيلة في الجينوم البشري تكون عالية ومكثفة Global Methylation وتكون أكثر مما عليه في الحيوانات والنباتات، اذ ان اغلب النيوكليوتيدات الثائية CpG تكون حاوية على المثل، وتختلف درجة المثيلة وفق المرحلة التي يمر بها الكائن كما انها تختلف في توزيعها على الجينوم (18). وفي الأحياء التي تخلص من CpG تكاد تخلص من m5C مثل الدودة *Caenorhabditis elegans* فهي تحوي على إنزيمات شبيهة بأنزيمات مثلية DNA وتجرى عملية المثيلة على النيوكليوتيدات الثائية CpT التي تكون الهدف في بعض الحيوانات (19)، اما الفقريات فتحتوي على أعلى مستوى من m5C في المملكة الحيوانية، اذ في الإنسان يشكل m5C حوالي 1% من مجموعة القواعد النيتروجينية DNA وهذا يعني ان 70-80% من كل CpG تكون في حالة مثلية (19) والتي تختلف وفق المراحل العمرية والتعرض للظروف البيئية، وقد أشارت دراسة الحس الحاسوبي *In Silico Prediction* الى وجود 29000 من الجزر في جينوم الإنسان (19).

وانتشار البقع الحاوية على المثل بكثرة يشير الى انها تؤدي أكثر من وظيفة وتساعد في ذلك عدد من البروتينات والعوامل كما ذكر أنفا، فهي تشارك في عمليات طمغ الجينات وتعطيل الكروموسوم الجنس الأنثوي فضلا عن اشتراكها في تنظيم تحوير الهستونات مثل إنزيمات مثلية الهستونات والأخرى النازعة لمجاميع الاستيل Histone Deacetylases (15,19).

تتم عملية المثيلة بواسطة إنزيمات المثيلة DNA methylases التي تكون متخصصة في فعاليتها فمثلا Dnmt 1 يكون مسؤولا عن

ومن جهة ثانية فان الأليات تكون معقدة ومتداخلة، فضلا عن ذلك يكون التنفيذ بأكثر من طريقة:

- إجراء التحويرات مثل تحويرات الهستونات يمكن ان يؤثر بشكل غير حصري او مباشر Non-exclusive way، فهي تغير تركيب الكروماتين (وخاصة عمليتي الاستلة والفسفرة) مما يؤدي الى إضعاف التداخلات الكهربائية المستقرة بين الهستونات القاعدية وجزئيات DNA ذات الشحنات السالبة، مؤدية الى حركة الجسيم النووي والسماح لعوامل الانتساخ للوصول الى DNA وانتساخه (4)
- اما الطريقة الثانية فان التحويرات التي تجري على الهستونات بعد الترجمة او مثلية سايترز DNA فتستخدم كإشارات لتجديد وتشجيع عمليات تحوير وتنشيط البروتينات المنظمة مثل القارئات (المذكورة بالشكل أعلاه) والتي تتداخل وتثبت مكونات الكروماتين.

وهناك عدة عمليات يمكن ان توفرها فعالية الوراثة اللاجينية ومنها

- تجميع الجسيمات النووية
- تحوير الجسيمات النووية
- إعادة تحوير الكروماتين Chromatin Remodeling
- اشتراك وظيفات الهستونات Histone Chaperones
- تكوين معقدات الاستطالة في عملية الانتساخ
- واضطراب هذه يؤدي الى تطور الأمراض

#### فعاليات التنفيذ

تكاد تكون عملية المثيلة DNA methylation هي أكثر الطرق التي تم دراستها، وتحصل المثيلة أيضا للهستونات ومن الجدير بالذكر ان تحوير الهستونات يتم بعد ترجمتها وتجميعها في الجسيمات النووية. ومن التفاعلات الأخرى هي الاستلة والفسفرة و Sumoylation (إضافة SUMO proteins) و Ubiquitination (إضافة البروتين المنظم Ubiquitin) وكل عملية تتم بإنزيمات خاصة والتي توجد مقابلها (في العادة) إنزيمات تعاكس فعلها (2)، ويتوقع ان تكتشف آليات أخرى في المستقبل.

#### المثيلة Methylation

تعد عملية المثيلة من الآليات المدروسة بشكل موسع، وتكون عملية المثيلة اما لل DNA او لذبول الهستونات وتعد وسيلة دفاعية مهمة وبدا فهي مثال مهم لذاكرة الخلية، والمتناول هنا هو مثلية DNA (Methylome) وهي من الآليات المهمة للحفاظ على ثبوت الجينوم



المعلومات (8) مثل MethDB تعطي صورة واضحة على عمليات المثلية فضلا عن احتوائها على برامج أو Software لتحليل النتائج، ولها ارتباط موسع مع قواعد بيانات أخرى مهمة.

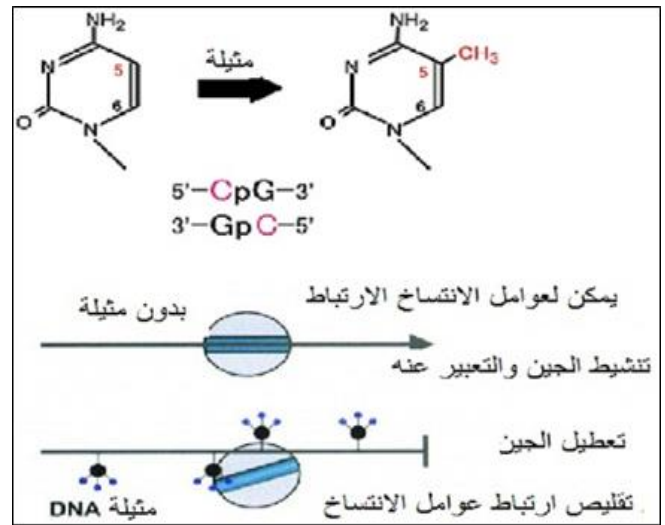
### تحويل الهستونات

التحويلات في الهستونات متعددة وتكون ذات طبيعة تساهمية ولأهميتها يطلق عليها الشفرة الهستونية Histone Code (3, 14) وتحصل التحويلات على ذبول الهستونات اي النهايات الامينية من البروتين ولو ان بعضها يمكن ان يحصل في اللب اي النهاية الكربوكسيلية ولكن بدرجة نادرة. وتتفاوت درجة التحويل للهستون فهي بالنسبة للحمض الاميني اللايسين يمكن ان يحصل مثلية عدد من المواقع (3-1) على ε-amino group، اما الارجيين فتحدث له مثلية (2-1) من ثمالات الهستون (14). ولا تحصل التحويلات لكل ثمالات الهستونات كما موضح في الشكل التالي (شكل 11) وكل نوع من التحويل يمكن ان يؤدي مهمة خاصة به اعتمادا على الثمالة التي يتم تحويلها، والجدول التالي يوضح بعضها.

التحويل	الهستون	الثمالة	التأثير في الانتساخ
Acetylation	H2A	K5	Activation
	H2B	K5, K12, K15, K20	Activation
	H3	K4, K14, K18, K23, K27	Activation
		K9	Histone deposition
	H4	K5, K12	Histone deposition
		K8, K16	Activation
Methylation	H3	K4, K79	Euchromatin
		K9, K27	Silencing
		R17	Activation
	H4	K36	Elongation
		R3	Activation
		K20	Silencing
Phosphorylation	H2A	S1, T119	Mitosis
	H2AX	S139	DNA repair
	H3	T3, S10, T11, S28	Mitosis
	H4	S1	Mitosis
Ubiquitination	H2A	K119	Silencing
	H2B	K120	Activation

K اللايسين R الارجيين S السيرين T الثريونين

مثلية الأشرطة الجديدة الناتجة من التضاعف للحفاظ على نمط المثلية لذلك يسمى بإنزيم الإدامة اذ تكون له ألفة تزايد عن 10 مرات لهذه الأشرطة عن من سواها، اما الإنزيمات Dnmt3a, Dnmt3b فتقوم بمثلية جزيئات DNA عند الحاجة وتختلف فعاليات هذه الإنزيمات وفقا للمرحلة العمرية وكذلك الظروف المؤثرة. والإنزيم Dnmt2 لم يعرف دوره سابقا ولكن تبين فيما بعد انه لا يؤدي الى مثلية DNA ولكن يقوم بمثلية تواليات معينة من RNA لذلك يكون من RNA methyltransferase (11).



شكل 10: عملية المثلية للسايتوزين

(Walsh, C. and G.L. Xu, G..( 2006). Current Topics in Microbiology and Immunology. 301, 283-315. )

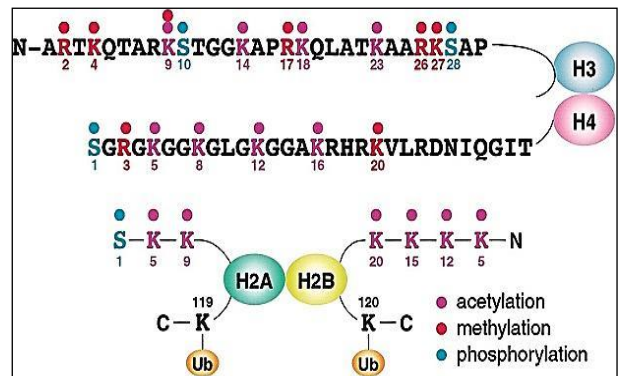
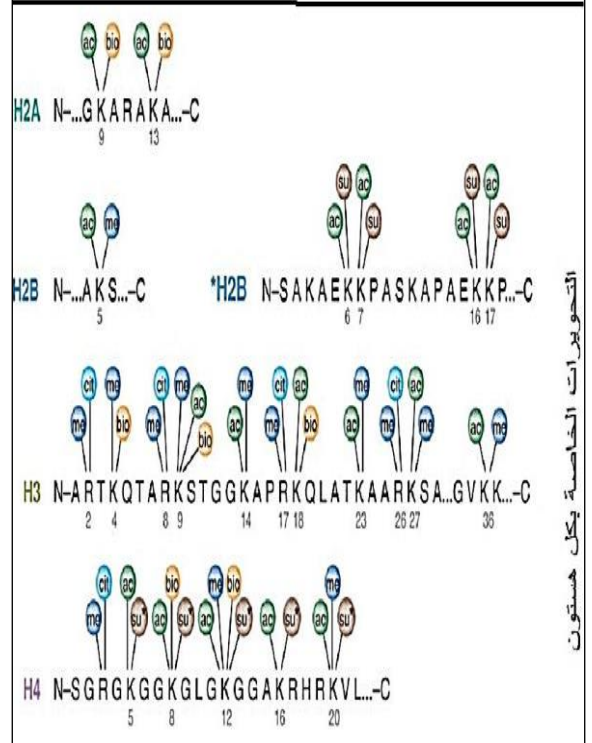
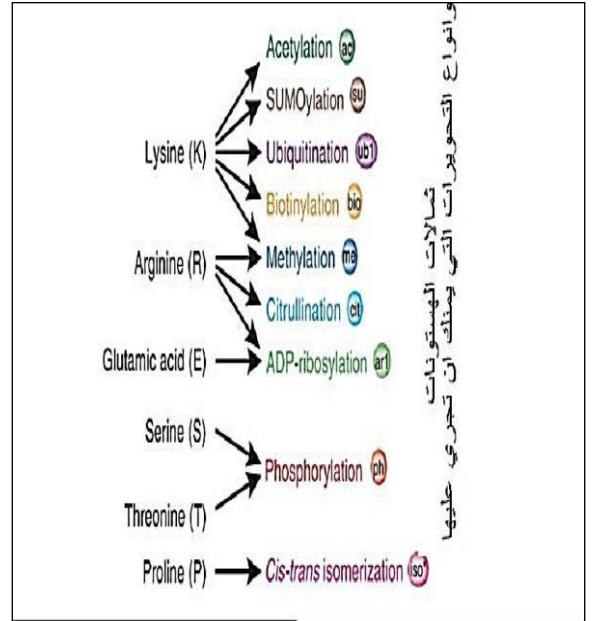
اما إزالة المثل فتتم بواسطة إنزيمات Demethylases التي اكتشف منها النادر لحد الآن، وكذلك تزال مجاميع المثل بالتلاعب بالحالة الثرموداينميكية لكسر الأواصر بين ذرة كربون السايتوزين وكربون المثل، كما ان الإزالة يمكن ان تتم بعملية تشبه عملية الإصلاح اذ تتأصل قاعدة السايتوزين الحاوية على المثل وتستبدل بأخرى غير حاوية على المثل، اما الطريقة الأخرى هي عدم مثلية الأشرطة بعد التضاعف اذا كانت أصولها حاوية على المثل وهذا ما يحصل في حالة تنافس الليلات آلتية من إلام والأخرى الأبوية (19). وبصورة عامة فان المثلية تؤدي الى تثبيط الجينات ولكن هذه ليست إستراتيجية عامة اذ تتأثر بعوامل أخرى وتشكل احد جوانب الذاكرة الخلوية وهو الدور الذي تتبادلته مع PcG/Trx على مدى تطور الخلية او الفرد في الأحياء المختلفة (19)، ونظرا لأهمية عملية المثلية وازدياد البيانات الخاصة بها سواء في المجالات الطبيعية او في حالات المرض فقد وضعت قواعد بيانات وأسست المراكز لتسهيل الوصول الى

وبصورة عامة ترتبط الاستلة بعمليات التنشيط في حين ان الهستونات الحاوية على المثيل يمكن ان توجد في المناطق الفعالة والخاملة. واستلة اللايسين في ذبول الهستونات يؤدي الى ارتخاء تركيب الكروماتين واستتساخ المنطقة بإيجاد شحنات سالبة من Amid groups والتي تتنافر مع الشحنات السالبة لفوسفات DNA (20). وتتداخل تأثيرات الهستونات فيما بينها، وفضلا عن ذلك فإنها تتداخل مع مثيلة DNA والعكس صحيح (14)، وقد يكون تأثير تحويل الهستون منفرد ولكن بصورة عامة فهي تؤثر في عمليات الانتساخ او عمليات التصحيح والتضاعف وتكثيف الكروماتين والتي تجعلها تؤثر في التعبير الجيني(13).

### جزيئات RNA غير المشفرة في الدراسة اللاجينية

تشارك جزيئات RNA غير المشفرة للبروتينات (ncRNA) والبروتينات المرتبطة بها في التنظيم اللاجيني بشكل فاعل وأول الظاهر اكتشافا في مشاركة جزيئات RNA هي في تعطيل الكروموسوم الجيني X-Chromosome Inhibition (XCI) والاضطراب في هذه العملية يؤدي الى الأمراض منها متلازمة Prader-Willi ويمتاز بالسمنة واضطرابات التصرف وكذلك مرض Angelman ويتصف بالصرع الشديد واضطرابات في الوجه، ان اضطراب XCI بشكل عام يؤدي الى تأخر في النمو ويبدأ عند الولادة والفشل الكامل لها يؤدي الى الإجهاض (16).

والاضطرابات سواء كانت بتغير تركيب الكروماتين المكاني او بتقليل الرسائل المستخدمة او التأثير في الخياطة البديلة Alternative Splicing أثناء معالجة جزيئات pre-RNA لإعطاء رسائل mRNA قابلة للترجمة (4)، ولهذه الجزيئات مناشئ مختلفة، فقد تكون لها جينات خاصة بها كما في جزيئات micro RNA (miRNA)، او تنشأ من المناطق البينية بين الجينات او الاكسونات او الانترونات او المناطق الأخرى من الجينوم (4). وتختلف هذه الجزيئات غير المشفرة في أنواعها وأطوالها ووظائفها كما مبين في الشكل الآتي (شكل 12).

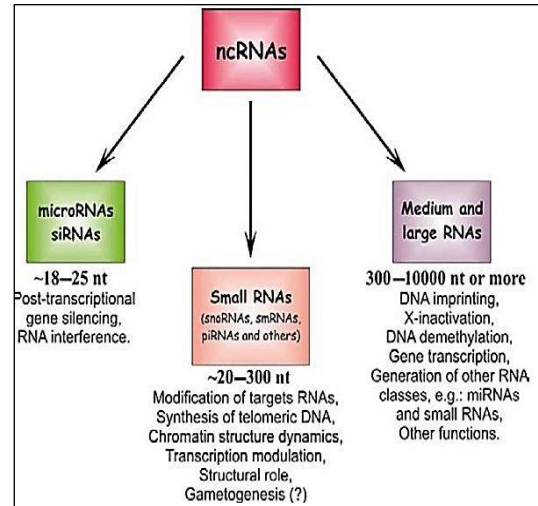


شكل 11: تحويل الهستونات

(Latham, J. and Dent, S. (2007). Nature Structural & Molecular Biology 14, 1017 - 1024.)

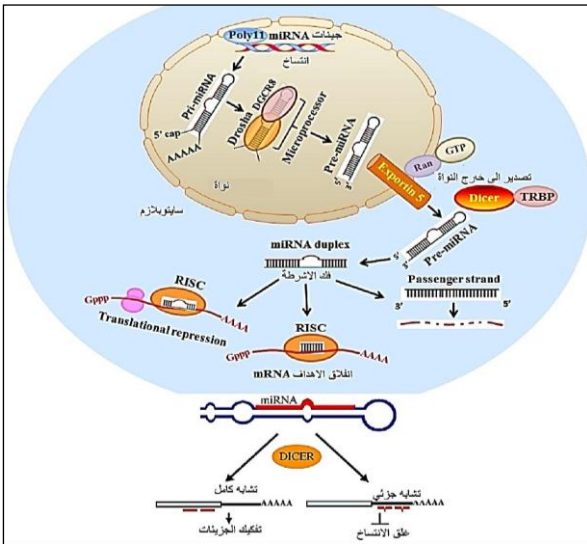
بمساعدة RNA – GTP، وهناك تعالج الأشرطة بواسطة إنزيم Dicer والذي يختلف بين الأحياء بشكل كبير.

ويساعد هذا الإنزيم البروتين الرابط Tar RNA (TRBP) وفي تحميل مزدوج RNA على بروتينات Argourat لتعطي جزيئات مزدوجة من miRNA، وتدمج الأخيرة في معقد الإسكات RISC (RNA-Induced Silencing Complex) الحاوي على بروتينات Argonaute (التي فضلا عن مشاركتها في تكوين معقدات الإسكات فهي تساهم في عمليات أخرى تظال الهستونات وتحويراتها وكذلك مثيلة DNA (11) بطريقة تعتمد على ATP، ثم بعد ذلك يزال احد الأشرطة Passenger RNA.



شكل 12: أصول جزيئات ncRNA

(Gilbert, L. (2012). Insect Molecular Biology and Biochemistry, Elsevier, Amsterdam)



شكل 13: معالجة وإنتاج الجزيئات الصغيرة للـ RNA

(Kondilis-Mangum, H. and Wade, P. (2014). Molecular Aspects of Medicine, 34: 813-825)

ويبقى الشريط الآخر في المعقد ليكون RISC الناضج والذي يعمل على قنص جزيئات mRNA المستهدفة. وفي اغلب الأحيان يقوم RISC بإحباط التعبير الجيني اعتمادا على درجة التكامل مع تواليات mRNA التي يستهدفها، ويرتبط في العادة الى مناطق 3'-UTR من جزيئات mRNA (13) فاذا كان التشابه جزئي يقوم المعقد بإزالة Cap وذيول الأدينين ويؤدي الى غلق الترجمة، اما اذا كان التكامل جيد فانه يعمل على تفكيك الجزيئات (كما توضح في الجزء الأسفل من الشكل أعلاه) ودرجة التشابه تمتد من 2-7 او 2-8 قواعد وتسمى مواقع البذار Seed Site وهذا يمكن جزيئة واحدة من miRNA ان تنظم مئات من الجينات، ومن جهة ثانية قد تكون مواقع البذار هذه ليست ضرورة ملحة نظرا لوجود ظاهرة تحمل عدم التوافق Mismatch

والجزيئات غير المشفرة اما تكون تأثيراتها ضمن النمط القريب Cis اي تنظيم الجين او الجينات على الكروموسوم الذي نشأت منه او ضمن النمط البعيد Trans اذ تنظم جينات على كروموسومات مختلفة. والنوع الأول Cis-acting يرتبط بالجزيئات الكبيرة (في العادة) macro RNA التي يصل حجمها الى عدة مئات من القواعد ومن أمثلتها Xist التي تعطل الكروموسوم الجنسي X وما يقابلها Tsix، اما التأثير Trans-acting فتتصف به الجزيئات القصيرة short RNAs (17).

### miRNA

وهي الجزيئات التي حظيت بأكبر قدر من الاهتمام والدراسة، اكتشفت عام 1993 في الدودة *Caenorhabditis elegans* ثم تلا ذلك اكتشافها في عالم الحيوان والنبات (21) تخلق بمسارات كما موضح في (الشكل 13) وبشكل مختصر، بعد انتساخها من الجينات الخاصة بها تتشا جزيئات مفردة من أشرطة حاوية على تراكيب مزدوجة ممثلة بماشة الشعر Hairpin وتحتوي على Cap وذلك من تكررات الأدينين poly A tail (pri-RNA). تعالج هذه بأنزيم Drosha والبروتين المرتبط به Pasha، ( DiGeorge Syndrome Critical Region Gene 8 ) وتختصر الى DGCR8 والتي يطلق عليها Microprocessor وهي التي تقود إنزيم Drosha الى الجزيئات ذات التركيب الخاص المميز لهذه الجزيئات (ماشات الشعر) لمعالجة وإعطاء pre-RNA، يتداخل الأخير ويكون معقد مع احد بروتينات النواة للتصدير Exportin - 5، ليخرج pre-RNA الى السايوبلازم

وأغلب جزيئات miRNA تكون قريبة التطابق وتؤدي الى فلق الجزيئات المستهدفة كما ان بعضها له القابلية على مثيلة الجينات وإسكاتها وهذه لم تسجل في الحيوانات (11). اما علاقة miRNA مع الوراثة اللاجينية فهي متشعبة ومعقدة، فهي تكون أساسية لعمليات التمايز والتكاثر والاستماتة Apoptosis وكما ذكر فأنها تؤثر بعد عملية الانتساخ. ويزداد عدد نسخها في أنسجة بعض الأورام السرطانية. وكذلك تلعب أدوارا مهمة في الأمراض الوراثية مثل DiGeorge Syndrome وغيرها. وتكون هذه الجزيئات (miRNA) حاوية على معلومات أكثر من mRNA لذلك تكون وسائل تشخيص مهمة. وهناك جزيئات صغيرة أخرى من RNA التي تشارك في عمليات التنظيم مثل:

**snRNA** التي تشارك في خياطة الجين، والحفاظ على نهاية الكروموسومات Telomeres وتنظم عملية الانتساخ.

**snoRNA** تكون مسؤولة عن تحويلات جينات RNA.

**gRNA** تكون مسؤولة عن عمليات تصحيح RNA ( RNA editing).

**siRNA** جزيئات صغيرة يمكن ان تخلق او تصنع وتستعمل للإطاحة ببعض الجينات وتصنع هذه بطول 21 قاعدة التي تشبه نواتج إنزيم الدابسر وتؤدي الى إطاحة مؤقتة.

**RasiRNA** جزيئات من siRNA داخلية المنشأ Repeat associated siRNA قد تنشأ من تداخل نسخ الشريط الحساس Sense والشريط غير الحساس Antisense وتساعد في تنظيم العناصر القافزة قبل وبعد الانتساخ لذا يكون لها دور أساسي في الخلايا الجرثومية الأولية Germ line، فضلا عن اشتراكها في الحفاظ على تراكيب وانضغاط الكروماتين المتباين.

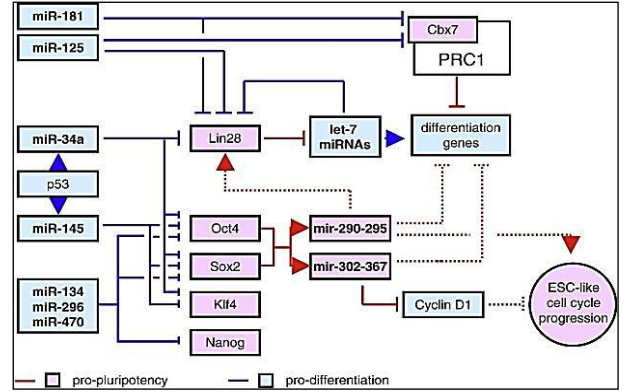
**tasiRNA** (Trans acting siRNA) تنشأ من جزيئات miRNA وتقلق نسخ RNA غير المشفرة للبروتينات.

**natsiRNA** (Natural antisense siRNA) جزيئات تنشأ من نسخ الأشرطة غير الحساسة.

**piRNA** (PIWI-interacting) مجموعة من الجزيئات التي تتداخل مع مجموعة خاصة من بروتينات Argourat في خصى الفئران ويعتقد انها تنظم سكوت المناطق الخاصة بها.

**shRNA** (Short-hairpin RNA) إنتاجها يكون مشابه لإنتاج siRNA من حيث المركبات الوسطية المتكونة عند التخليق قبل

Tolerance وكذلك وجود مبدأ المراوغة GU Wobble في هذه المواقع (11) وتتداخل الجزيئات في عملها بشكل كبير، وكذلك تختلف أهدافها ويوضح الشكل 17 بعض الجوانب.



شكل 14: التأثيرات المتشعبة لجزيئات miRNA

(Low, D., Weyand, N. and Mahan, M. (2001). Infection and Immunity, 69: 7197-7204.)

وظيفة miRNA العامة والتي تعتمد على التكامل خارج منطقة البذار نوعا ما وتكون غير كافية وإنما تعتمد في التنظيم على البيئة والتواليات المحيطة وتشاركها جزيئات أخرى من siRNA (11) في الإسكات وتؤدي الى مردودات متنوعة على وظائف الخلايا فهي تعمل في تطور الكائن سواء في الناحية الوقتية او المكانية، فضلا عن تحديد عمليات التمايز، والمشاركة في تفعيل الإشارات الخلوية والمشاركة في حالة الأمراض مثل السرطانات وأمراض القلب الوعائية. ونظرا لاختلاف مناسئها (كما في الجدول أعلاه) فهي تشارك ليس في عمليات الإسكات، فمثلا هي تشارك في الخياطة البديلة (لذا تكون موجودة فقط عند قيام الجينات بفعاليتها التي الموجودة فيها)، كما ان الطفرات التي تنشأ في هذه الحالة (Intronic miRNA) يمكن ان تعطي جزيئات جديدة مؤثرة في التنظيم ولذلك تكون بمثابة قوة دافعة لعمليات التطور Evolution التي تحصل للأحياء. ومن الجدير بالذكر ان التواليات المسؤولة عن miRNA تميل للتجمع والتعقد Clustering في عناقيد منتشرة في الجينوم، والبعض منها ينتسخ كوحدات متعددة الرسائل (Polycistronic) (11).

وتختلف جزيئات miRNA في النباتات عنها في الحيوانات في التفاصيل سواء على مستوى النشوء او المعالجة او التأثير، فالنباتات لا تحوي على إنزيم Drosha وإنما يقوم بالعملية إنزيم شبيه بـ Dicer، وتكون النسخ الأولية في النواة أطول وتصل بين 60-400 قاعدة،



وأشارت الدراسات التي جرت على الأشخاص الذين تعرضوا للمجاعات أثناء الحروب مثل الحرب الأوربية 1939-1945 وحرب الصين والهند 1956-1961 الى ان مثيلة احد أهم الجينات IGF2 كانت اقل من اقرانهم وكان حدوث حالات انفصام الشخصية Schizophrenia ضعف الحالات التي تحصل في الكبر للأشخاص العادين (22). وكذلك الحال عند دراسة الأمهات الحوامل اللواتي لا يتعاطين حامض الفوليك خاصة في الثلث الأول من الحمل. ولذلك تعد التغذية قبل الولادة وبعدها ضرورية لإبعاد الاضطرابات التي تحصل في صحة وسلوك البالغين تحت تأثير الآليات اللاجينية ومنها زيادة القلق الشخصي وانخفاض قدرة التعلم (22). وتتخذ الجهات المختصة نمط روتيني بإعطاء الحوامل حامض الفوليك فيتامين B12 أثناء الثلث الأول من الحمل لتلافي العديد من الظواهر السلبية ومنها على سبيل المثال لا الحصر عدم ظهور الشفة المشقوقة Spina bifida (16).

#### • الإجهاد البيئي

يمثل جانب آخر من الظروف المؤثرة إضافة الى تأثير التغذية فالآليات اللاجينية تتأثر بالتدخين وتناول الكحول والفعاليات الجسمية مثل نمط الحياة الكسول وكذلك المسرطنات البيئية، والأمراض الناتجة عن الإصابات الميكروبية، كل هذه العوامل تؤثر على المستوى الجيني واللاجيني. فالعوامل التي تدمر DNA تؤثر في الوقت نفسه في النواحي اللاجينية (12). فمثلا بعض الطفرات تحدث في قواعد CpG بشكل اكبر من الجزر الخالية من المثيل. وبعض المواد الكيماوية والملوثات الغذائية تحور DNA دون توالياته مثل مثلية DNA مؤدية الى فتح او غلق الجينات وبالتالي التأثير في باقي مسار العمليات الحيوية (12).

#### الوراثة اللاجينية في عالم الميكروبات

تلعب الوراثة اللاجينية أدوارا مهمة في حياة الميكروبات خاصة البكتريا التي تعد أكثر الموديلات التي درست في هذا المجال ويمكن ان يقسم أداء الوراثة اللاجينية الى شطرين:  
الشرط الأول: المتعلق بالخلايا البكتيرية، اذ تلعب الآليات اللاجينية أدوارا مهمة وخاصة المثيلة التي تعمل كجزء أساسي من نظام الحماية R/M ومنها:

- توزيع الكروموسومات الناتجة على الخلايا الناتجة
- الاشتراك في عمليات تصحيح DNA ففي حالة الإصلاح فان Methyl-directed mismatch repair protein (Mut H)

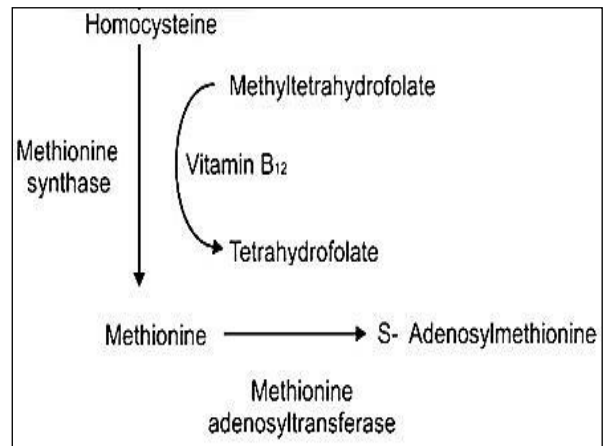
وبعد عمل إنزيم الدايسر، والاثنان يؤثران في تحفيز المناعة كما في استجابة الانتروفيرونات، وكذلك تؤثر في إسكات الجينات ربما نتيجة لانها تشبه miRNA، لذلك يحصل تنافس وتشبع للإنزيمات المهمة والمعقدات البروتينية المهمة في عمليات التخليق وخاصة مرحلة النقل عند Exportin 5 والتي تكون خطوة محددة، ولذلك فعند استعمالها في العلاج يجب ان تكون بأقل ما يمكن من التراكم.

الدور المهم الذي تقوم به جزيئات RNA غير المشفرة (RNAi) يتداخل مع مثيلة وتحويرات الهستونات. وبعض جوانب هذه التداخلات غير معروفة ويحتمل ان توجد جزيئات أخرى. وقد جمعت البيانات حول اغلب هذه الجزيئات ووضعت في قواعد بيانات خاصة لتكون مرجع دراسي.

#### العوامل المؤثرة في الوراثة اللاجينية

تعمل الآليات اللاجينية أدوارا أساسية في حياة الكائنات حتى قبل تكون البيوض المخصبة لنشوتها، ويمكن ان تتوارث تأثيراتها بين الأجيال من الخلايا بالانقسام الخيطي وكذلك تتوارث بين أجيال الأنواع عبر الانقسام الاختزالي (1)، ولذلك تكون عرضة للتأثير ومن هذه العوامل:

- التغذية وقد تنشأ فرع من العلوم هو Nutritional Epigenetics لدراسة تأثير الأغذية في أحداث الوراثة اللاجينية، واهم ما تؤكد عليه الدراسات هو حامض الفوليك وفيتامين B12 لأنهم اللاعبين الأساسيين في توفير معطيات المثيل المستعملة في مثيلة DNA كما موضح في الشكل الآتي (شكل 15).



شكل 15: إنتاج معطيات المثيل (مصدر 22)

غلقها وذلك من خلال الحجز المكاني . ومن أهم الأهداف التي تنظم في البكتريا هي جينات اللاصقات Adhesion Genes التي تمثل احد عوامل الضراوة (6).

وفي البكتريا تكون حالة المثيلة في أكثر من حالة:

- حالة تستورث بشكل إجباري كما في ابرون *pap* في *Escherichia coli* المسببة لالتهابات الجهاز البولي.
- حالات تكون خاصة بالخلية نفسها (وليس المجموع ) كما في حالات قفز عناصر الاقتحام IS<sub>10</sub> وغيرها.
- حالة المثيلة العابرة حيث تقوم مثيلة DNA بإعطاء إشارات للسيطرة على التداخل بين البروتينات و DNA مثل السيطرة على نظام الإصلاح Mismatch Repair.

تتم مثيلة DNA بإنزيمات DNA methylases وبروتينات رابطة والأخيرة تغطي أهداف المثيلة في بعض الأحيان مؤدية الى غلق عملية المثيلة مما يؤدي الى وجود مناطق حاوية على المثل وأخرى خالية منه. ويطلق على إنزيمات المثيلة في البكتريا Orphan Enzymes ويكون الدور الأساسي للوراثة اللاجينية في البكتريا هو في أنظمة R/M الدفاعية، فعند دخول جزيئات غريبة تقوم إنزيمات القطع الداخلية Endonucleases بتقطيعه ما لم يكن حاويا على مجاميع المثل. وتقسم أنظمة الدفاع والتحويل الى ثلاثة أنواع، الأول والثالث تكون فيها فعالية القطع والتحويل موجودة في بيتيد واحد، والنوع الثاني تكون الفعاليات على بيتيدات منفصلة (6).

ومن إنزيمات المثيلة DNA Cytosine Methylase Dcm

DNA Adenine Methylase Dam

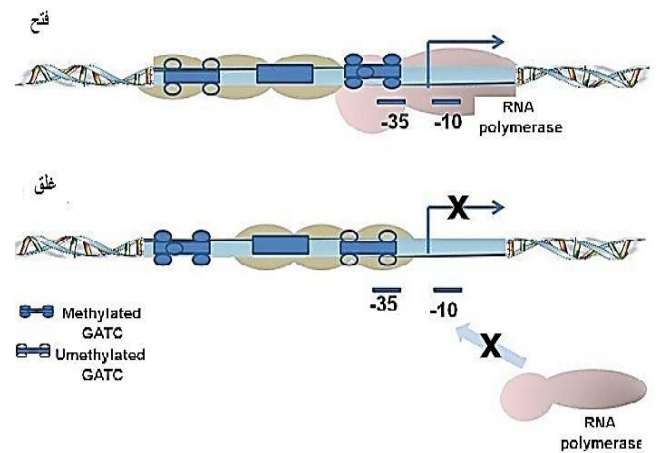
وإنزيم CcrM (Cell Cycle-Regulated Methylase) الذي يعمل في تنظيم تضاعف DNA واحتمال ان يكون مسؤولا عن تخليق وتنظيم عوامل الضراوة.

ويمكن ان يختلف نمط المثيلة في الجين الواحد، فمثلا يكون الجزء القريب Proximal من الممهد حاويا على المثل بين الجزء البعيد Promoter distal من الممهد خاليا من المثل.

وقد وجد ان اغلب المواقع التي تجري لها المثيلة هي ضمن التوالي GATC التي يضاف المثل الى الادنين وقد وجد انه في *E. coli* ان هناك مواقع مثيلة 1 لكل 233 قاعدة في حين في العاثي  $\lambda$  و *Salmonella* P22 تبلغ 6 بدلا من التكرار الطبيعي (لأربعة قواعد GATC) والتي يجب ان يكون بحدود 140 ويعتقد ان هذا يعود الى

بميز الأشرطة شبه الحاوية على المثل وتقطع الأشرطة غير الحاوية على المثل إي الأشرطة البنوية، وهذا يضمن ان الأشرطة الحاوية على المثل تبقى ثابتة وتستعمل كقوالب لعمليات التصحيح (6).

- توقيت عملية قفز العناصر القافزة وعناصر الإقحام وانتقال البلازميدات بالاقتران التي تكون حساسة جدا لمثيلة بعض المناطق الخاصة في DNA، وفي هذه الحالة تختلف التفاصيل الدقيقة وفقا للعنصر القافز.
  - إيقاف عمليات التضاعف والذي يكون بمساعدة البروتين SeqA للأشرطة غير الحاوية على المثل، ومثل هذا الارتباط يكون ضروريا لبدء عملية التضاعف، اذ يؤدي الارتباط الى غلق تخليق البروتين DnaA وذلك بالارتباط الى المواقع شبه الحاوية على المثل Hemimethylated GATC في مواقع dna A promoter. وفي البكتريا يكون هدف المثيلة في الغالب هو القاعدة النيتروجينية الأدينين وخاصة التوالي GATC.
- وبصورة عامة فان الأشرطة غير الحاوية على المثل لا تستورث ووجودها يكون بشكل عابر ووقتي ويحصل أثناء عملية تضاعف DNA والخلايا البكتيرية تستعمل واسمات تحوير DNA كواسمات للتمييز بين DNA الذاتي والجزيئات الغازية (8).
- ان ظاهرة توارث الأنماط اللاجينية موجودة في البكتريا ومن أهمها ظاهرة تغاير الطور Phase variation وفي هذه الظاهرة تتراوح الحالة بين حالة الفعالية وحالة الغلق كما في الشكل الآتي:



شكل 16: تأثير المثيلة في البكتريا (مصدر 6)

يكون تحديد نمط المثيلة في البكتريا تحت التأثير التنظيمي للبروتينات التي تتداخل Overlapping مع مواقع المثيلة مؤدية الى

*Helicobacter pylori* التي تسبب سرطان المعدة والأنسجة اللغافية المرتبطة بها، وكذلك الإصابات بـ *Streptococcus bovis* المسببة لسرطان القولون والإصابات بالبكتيريا *Salmonella typhi* المسببة لسرطان غدة الصفراء Gallbladder Cancer، وكذلك *Chlamydomphila pneumoniae* المسببة لسرطان الرئة وغيرها (15).

وأغلب الآليات المقترحة لتوليد السرطانات نتيجة الإصابة بالأحياء المجهرية هو حصول حالة الإصابات المزمنة ومراوغة الجهاز المناعي أو إحيائه (Immune suppression, Immune Evasion) وفضلا عن هذا فإن الإصابات مثل *Campylobacter rectus* و *Porphyromonas gingivalis* (التي تصيب الفم) وغيرها تؤدي إلى حدوث الالتهابات وحالات ضمور الأجنة في الأرحام أو الولادات المبكرة كل في موضع الإصابة. فالإصابة بـ *C. rectus* تؤدي إلى فرط مثيلة ممد ألبين IGF2 الذي تطمخ أحد صوره في المراحل الجنينية ويقل التعبير عنه، والتغيرات التي تحصل نتيجة الإصابة تؤدي إلى اضطراب برمجة التطور، ويكون ذلك من تأثير البكتيريا باستعمال مختلف آليات الوراثة اللاجينية سابقة الذكر، ولذلك تعد البكتيريا من المطفرات اللاجينية القوية Potential Epimutagens والتغيرات التي تحدثها قد تكون طويلة الأمد مظهرة ظاهرة الطمخ على خلايا المضيف والتي تكون لها علاقة بظهور ذاكرة الإصابة والتي تؤثر في الجهاز المناعي.

كل هذا يشير إلى أن الممرضات الناجحة قد طورت آليات لتخريب عمليات تنظيم التعبير الجيني على عدة مستويات مثل استعمال حيل وطرق مختلفة (4) منها:

1. التحايل على مسارات الإشارات الخلوية وذلك بحجز أو عزل عوامل الانتساخ من المحلول الخلوي
  2. تغير العمر النصفى Half Life لعوامل الانتساخ بتحويلات تجري بعد الترجمة
  3. إنتاج عوامل انتساخ تعمل مثل عمل عوامل الخلايا المضيفة، وبذلك تؤدي إلى اضطراب المعطيات.
- وفي وقفة قصيرة حول الإصابة ببكتيريا *H. pylori* التي تؤدي إلى أنواع متعددة من الأمراض، فالملاحظ أن هذه البكتيريا تغير نمط المثيلة لجينوم الخلايا الصيغ، فقد وجد أنها تؤدي إلى فرط مثيلة الجين CIMP الذي يكون مهما من حالة سرطان الأنسجة اللغافية MALT

نوع من الحماية توجد في العاثيات الضارية من مهاجمة Host Mut H endonucleases، وبعض العاثيات يكون فيها تكرار مشابه للمضيف التي تؤويها، فضلا عن أن بعض العاثيات لها جينات الخاصة بـ *Dam* التي تقوم بمثلية DNA أثناء دورة التحلل وبذا تحمي نفسها من مهاجمة إنزيمات المضيف أو العاثيات الأخرى (6) إما علاقة إنزيمات المضيف وخاصة *Dam* بضرارة البكتيريا فيكون مختلفا باختلاف الحالات والأوضاع:

- غياب أو نقصان *Dam* في البكتيريا يمكن أن يؤدي إلى إضعاف ضرورتها في النماذج الحيوانية، في حين تزداد الضرورة في البعض الآخر بزيادة إنتاج إنزيم *Dam*
- يمكن أن تعد فعالية *Dam* من وظائف الإدامة في الخلية House Keeping Function إذ تجعل الخلايا قادرة على البقاء في المضيف الذي يصب جام غضبه عليها بإنتاج العديد من المواد التي تؤدي إلى تدمير DNA العائد للبكتيريا وخاصة مكونات النظام Mut H، كما أنه يعمل في تنظيم عمليات الغزو وإفراز المواد وتكوين الخمل Fimbriae. فضلا عن توفيره نوع من الذاكرة اللاجينية، إذ تمر المعلومات من الخلايا إلى الأم إلى الخلايا الجديدة وتساعد في التنسيق والسيطرة الآتية في التعبير عن الجينات المشاركة في عملية توليد الأمراض.

ويمكن لنظام المثيلة العمل في مستوى المجموع البكتيري وليس على مستوى الخلية، فالمجموع البكتيري Bacterial Population يستعمل مثيلة DNA المستورثة كذاكرة قصيرة الأمد ويتطبع للظروف التي تعرضت لها الأجيال الماضية وقاومتها وتكاثرت. وبما أن عناصر الوراثة اللاجينية تعمل بشكل ملفت للنظر في الأمراض لذلك يتوقع أن تكون أهدافا دوائية ملائمة (6)

**الشرط الثاني:** هو ما يتعلق بالوراثة اللاجينية الخاصة بالمضيف الذي تدخله البكتيريا أو غيرها من الأحياء المجهرية سواء كانت ستؤدي أدوارا إيجابية كما في الأحياء المتعايشة، أو تؤدي أدوارا سلبية بحث أو توليد الأمراض. وعند دخول الخلايا البكتيريا إلى المضيف تعاني الأخيرة من تغيرات كبيرة في برامجها الانتساخية، وتحشد فعاليتها للجينات المشاركة في الدفاعات مثل المناعة أو تحديد موتها أو بقائها لغرض إعطاء استجابة ملائمة (4). ويقدر أن هناك 15% من الأمراض التي تظال الجوانب الوراثة نتيجة الإصابات الميكروبية (15). ولعل أهمها الإصابة بالبكتيريا

regions، وهذا يؤدي الى زيادة زعزعة الجينوم وتشجيعها إعادة تنظيم الكروموسومات وتشجيع قفز العناصر الى مناطق أخرى، فضلا عن ان قلة المثيلة تشجع جينات السرطان Proto-oncogenes اذ تقل عملية طمع هذه الجينات (13)

- تغير الهستونات في حالة السرطانات يمكن ان تساهم في حث المرض فمثلا هناك فقدان عام للاستيل المرتبط باللايسين H4K16ac وفقدان المثيل ايضا H4k20m3 مما يؤدي الى إحباط الجينات لذلك وجد ان إنزيمات نزع الاستيل HDACs تكون نشطة في معظم السرطانات وأصبحت أهدافا للأدوية المضادة للحالات اللاجينية، وكذلك اختلال فعالية الإنزيمات ازالة مثيلة اللايسين Lysine Demethylase (LSD1) (13)، ويمكن ان تشارك متغيرات او مناظرات الهستونات في هذه العملية (14).
- اشتراك البروتينات اللاهستونية مثل PcG التي تخمد تأثير مثيلة اللايسين H3K27m3 في الخلايا الطبيعية وعند اختلال الأخيرة فإنها تؤدي الى التسرطن.
- تحوير الجسيمات النووية Nucleosome Modeling وإعادة تشكيلها يؤدي الى تغير طوبوغرافية الكروماتين بشكل يعتمد على ATP ويؤدي الى الاختلال بتداخلات DNA مع الهستونات وهذا يساعد في انزلاق الجسيمات النووية وزيادة انتساخ DNA (14) وتعمل هذه الآلية مع آلية تحوير الهستونات ومثيلة DNA في إسكات بعض الجينات، فإسكات الجينات الكابحة للورم بالمثيلة يؤدي الى قلة ثبوت الجينوم وبالتالي تغير مواقع الجسيمات النووية.
- مشاركة miRNA هذه الجزيئات يمكن ان تعمل في منع الأورام او نشوءها اعتمادا على الجينات والمواقع التي تستهدفها، فمثلا miR-16 و miR-15 تستهدف كابتحات الورم مثل BCL2 وجزيئة let-7 تستهدف RAS.

وبما ان الآليات متعددة فيلاحظ ان الأغذية يمكن ان تحل بعض المشكلة ولو انه حتى في حالة تحديد الأغذية فان طبع الإنسان ميل للتنوع، كما ان فرط وجود بعض الكيماويات الغذائية لم يحدد دوره لذلك فان التأثيرات قد تكون غير متوقعة (7) وعليه فان التسرطن عملية معقدة تحصل نتيجة لتوازن العديد من المؤشرات الموضح بعضها في الشكل (17):

Lymphoma، كما انها تؤثر في مثيلة الجينات الكابحة للورم. والتخلص منها باستعمال المضادات الحيوية لا يكون كاملا وتعود الإصابة في 70% من الحالات وتشاركها في هذه الفعالية أي فرط المثيلة بكتريا أخرى وكذلك عدد من الفيروسات الأخرى التي تكون متخصصة في مثيلة بعض الجينات (15)

وفضلا عن ذلك تؤدي *H.pylori* الى اضطراب مثيلة المناطق التي لا تحوي على الجينات مثل التواليات المتكررة Repetitive sequences مؤدية الى زعزعة وعدم استقرار الكروموسومات وبالتالي حث السرطان.

### الوراثة اللاجينية والأمراض

نظرا للعلاقة الوثيقة بين التغيرات اللاجينية والأمراض سينحصر التالي من المقالة على أهم الأمراض لان تأثير الوراثة اللاجينية يطول جوانب متعددة مثل التأثير في الجهاز المناعي، اذا وجد ان تحوير الكروماتين لة علاقة وثيقة مع Lumpus-like symptom في الفئران (2) وكذلك علاقة هذه الوراثة في الهرم Aging وقد وجد تغير نمط المثيلة مع تقدم العمر في كل من المعدة والمريء والكبد والكلية والمثانة وكذلك حدوث تصلب الشرايين (2)، وسيتم تناول العلامات الفارقة لكل حالة دون الدخول في التفاصيل، لان كل حالة تحتاج الى الحيز الكبير من الشرح.

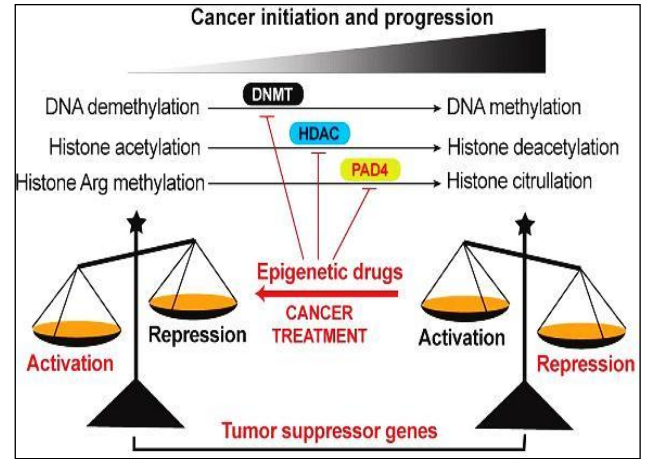
### السرطان

كان يعتقد ان هذا المرض هو وراثي ولكن تبين ان التغيرات اللاجينية تلعب أدوارا مهمة وفي كافة مراحل تطور المرض فضلا عن ما معروف من ان المرض متعدد الأسباب وتمتاز معظم الحالات

- مثيلة DNA وهي اولى التغيرات التي سجلت في حالات السرطان عام 1983 (13، 2) ويمتاز Cancer Epigenome بانخفاض مثيلة DNA وتكون غير منظمة او متساوية .
- قد تكون حالة إفراط في مثيلة مهادت الجينات الكابحة للورم نتيجة اضطراب فعالية الإنزيمات المسؤولة عن المثيلة (15). وكذلك تحصل عملية فرط مثيلة الجينات المسؤولة عن الإصلاح لإحباطها والأخرى المسؤولة عن الاستماتة (13).
- انخفاض المثيلة وهي الحالة العامة وتشمل مناطق عدة منها الجينات القافزة الارتدادية Retrotransposons والمهادت الفقيرة لجزر CpG والانترونات والمناطق الخالية من الجينات Gene desert



- احتواء الغذاء على كميات كبيرة من الحامض الاميني الميثايونين الذي يؤدي الى حصول زيادة في مستويات Homocysteine (Demethylated Methionine) في مصلى المصابين.
- استعمال الأدوية ضد الأمراض النفسية وان كان بعضها يقلل من المثلية الا انه يزيد من أعراض الانفصام.
- زيادة المركبات المعطية للمثيل.
- وقد وجد ان التوائم المتماثلة المصابة بالانفصام تكون التركيبة الوراثية بطبيعة الحال متماثلة ولكنها مختلفة من حيث المثلية في عدد الجينات مثل DRD2 (احد الجينات المسؤولة عن انفصال الشخصية).
- ولذلك فان نمط المثلية العام (Methylome) يمكن ان يتأرجح بين الإفراط والانخفاض الا ان الإفراط هو الآلية المرجحة (20).



شكل 17: الموازنات الحاصلة أثناء حث السرطانات (مصدر 13)

### تأثير الوراثة اللاجينية في الجهاز العصبي

الأمراض العصبية المتأثرة بالوراثة اللاجينية متعددة، وتلعب البيئة الاجتماعية دورا مهما في تحديد الاضطرابات العصبية والنفسية، فمسائى البيئة الاجتماعية تترك تأثيرها في خلايا الدماغ مؤدية الى اعتلال الصحة العقلية والنفسية، اذ تترجم الاجهادات او الكروب الخارجية الى أمراض نفسية Psychopathology ومعطياته ومنها الاكتئاب الذي يعقب الصدمات وفقدان الشهية العصبي Anorexia nervosa وانفصام الشخصية.

**انفصام الشخصية Schizophrenia** يعد من اعقد الأمراض من حيث الأسباب سواء الوراثة (80% من الحالات ) وغيرها وتراكماتها الواقعة وراءه، ومنها الوراثة اللاجينية (20، 22) وتمثل نموذج واضحا لدراسة تأثير البيئة وتداخلها مع الوراثة (G×E). ويمكن ان يكون وراء انفصام الشخصية مئات الجينات التي تنتوزع على كروموسومات مختلفة تتباين بين المصابين وتتباين في تأثيرها منها التداخل في وظائف الجينات Epistasis (أي E×E) كما ان أكثرها له علاقة بالقطع المتباينة في الجينوم اي تكون هناك High CNV وبالنتيجة يكون معطى الانفصام هو تراكمي كما أقرت الجهات المعنية (20). ويأتي التأثير اللاجيني من حصول طفرات Epimutations او تأثير البيئة او الاثنين معا. في الحالة الأولى تحدث أخطاء في مثلية DNA وبرمجتها أثناء تكون الأمشاج والأجنة وهذه يمكن ان تحدث في مراحل أخرى، اما تأثير البيئة فيمكن ان يساعد في نشوء مثل هذه الطفرات.

ومن العوامل البيئة الخارجية التي تؤدي الى سوء حالة انفصام الشخصية:

- الأسباب المساعدة في تطور الانفصام:  
ذكر أعلاه ان العوامل البيئة أساسية في حدوث انفصام الشخصية ضمن مبدأ التداخل (G×E) وهي أكثر تداخلا من حالات السرطان وهناك أسباب تزيد من حدوث حالة الانفصام ومستوياتها:  
**قبل الولادة**
- مثل الإصابات الفيروسية خاصة الأنفلونزا والإصابة بداء القطط Toxoplasmosis وإصابة القنوات التناسلية خاصة في الثلثين الأولى من الحمل
- الإجهاد او الكرب التي تتعرض له إلام وحدث الاكتئاب خاصة في الثلث الأول من الحمل
- فقر تغذية إلام وقلة حامض الفوليك و فيتامين B12.
- وهذه التأثيرات قبل الولادة تكون على مستويات مختلفة فهي تقلل من تنظيم الجينات الخاصة بالمشيمة والجنين وكذلك تأثيرها في Microglia Cells الموجودة في دماغ الجنين وتأثيرها في السابتوكاينات التي يكون بعضها ساما أثناء تطور الجهاز العصبي، فالإصابات بالبكتريا خاصة السالبة لصبغة كرام وعبور LPS المشيمة تؤثر في دماغ الجنين. ومن العوامل الأخرى المؤثرة قبل الولادة الكحول، وحصول تخريب في العلاقة بين إلام والجنين والتي عند أسوء حالتها تؤدي الى الإجهاد (20).

### بعد الولادة

هنا الأسباب يمكن ان تشمل الأمراض الاجتماعية Social Pathogenesis المتمثلة ب حياة التمدن او الريف او الهجرة،

وفي هذه الحالة عد التوحد (وهو احد افراد المجموعة ) بانه Synaptic Autism وسمي ايضا Synaptogenesis Disorder. وقد وجد ان هذا يتطور بعد فصل الطفل عن إلام أثناء مدة الحضانه مما يؤدي الى تغير الحالة اللاجينية للمستلم Glucocorticoid Receptor في Hippocampus في الفئران، وهذا يؤدي الى تغير التعبير الجيني واضطرابه والذي يمكن ان يستمر طول حياته الفرد (16). ومن جهة اخرى فان ظاهرة الطمع الجينومي يمكن ان تشارك في التوحد اذ تحصل التحويلات اللاجينية وتؤدي الى جعل الأفراد الناتجة تعبر عن الأليلات الآتية من إلام، فهناك بعض المناطق الخاصة على الكروموسوم السابع 7q والكروموسوم 15q وكذلك هناك مناطق ساخنة فعالة في حالة التوحد على الكروموسوم الجنسي X. وقد لوحظ ان هناك انحياز في مدى الإصابة في الإنسان اعتمادا على الجنس، اذ يكون الذكور أكثر إصابة وبمعدل يصل الى أربعة إضعاف ما يحصل في الإناث وربما كان ذلك لان بعض الجينات موجودة على الكروموسومات X ولكن هذا الظاهر وربما توجد تعقيدات اكبر وراء هذه الظاهرة (25). ومن الأمراض المعقدة المنضوية تحت ظاهرة التوحد هو Rett Syndrome الذي يتصف بالتوحد والصرع والارتجاج وهو مرض ولادي يبدأ بعد عمر 1-3 سنوات، ويكون مرتبط بـكروموسوم الجنس لذا فانه يكون مميت في الذكور والمرضى كلهم في الإناث (16). ويعود المرضى الى غياب او اضطراب أليجين المسئول عن MeCP2 الذي يكون مسئولاً عن نضج الأعصاب وليس تخليقها ويساعد في ثبوت DNA الجينومي وذلك بكبحه تحرك العناصر القافزة الارتدادية (L1 retrotransposon) خاصة الى المناطق منخفضة المثيلة اذ يرتبط الى ثمالات DNA الحاوية على المثل مع معقدات أخرى لإعادة تشكيل الكروماتين وتكوين تراكيب خاصة (25)، كما وجد ان بعض المرضى لا تحتوي خلايا دماغهم على أليجين المسئول عن تخليق MeCP2 (16) ومن الجدير بالذكر ان الطفرات التي تحصل في MeCP2 التي تؤدي مرض Rett لا يبدو ان لها علاقة بالسرطان (14). وتختلف علاجات حالة مرض Rett ولكنها بصورة عامة تكون بعد الولادة بمدة وتعتمد علة توفير بيئة ملائمة لتنشيط الوراثة اللاجينية مثل توفير اللعب المنشطة للدماغ (25).

وهناك أمراض عصبية عديدة تدخل وراثة اللاجينية فيها كلابع أساسي.

والممرضات النفسية Psychological Pathogenesis مثل الاجهادات والممرضات الكيماوية مثل الكحول والمخدرات والتدخين، وهذه كلها لها علاقة بمثيلة DNA وبالتالي التفاعلات التي تؤدي الى تغيرات في Dopamine في الدماغ (20).

وتحت هذا المجال وتأثير الوراثة اللاجينية في التصرفات أشارت إحدى الدراسات ان الجرذان التي تتعرض الى حضانه ملائمة كانت بعد ذلك مقاومة للاجهادات وقليلة القلق ومنسجمة أكثر من الأفراد التي حرمت من حنان أمهاتها، ووجد ان نمط المثيلة Hippocampus يختلف بشكل كبير عن المجموعة الثانية (23)، واعيدت التجربة عام 2010 على الإنسان بشكل موسع ووجد التأثير نفسه، فتأثير إلام خاصة أثناء الثمانية أشهر الأولى كان مرتبط بانخفاض القلق وتوازن الأفراد (24).

من المتوقع ان تكون العلاجات الغذائية هي الأفضل وتعتمد حالة الانفصام مع المستويات التي تسببها، وقد وجد ان من الدراسات الميدانية ان قلة حامض الفوليك تؤدي الى الاكتئاب والجنون وان في ثلث المرضى النفسية يعود السبب الى نقص الفوليك، لذلك فان العلاج الغذائي هو الأنجع، ومن الجينات الأخرى التي تؤثر في المثيلة COMT (Catechol-O-methyltransferase) الذي يعمل في أيض الدوبامين وأي خلل ي هذا أليجين يؤدي الى خلل في مستوى الدوبامين في قشرة الدماغ وبالتالي التأثير في وظائف الدماغ مثل الذاكرة (22).

#### ظاهرة التوحد

الظاهرة تضم عدة أنواع من الأمراض منها التوحد Autism و Syndrome Rett وغيرها وتعد من الظواهر متعددة الأسباب (1)، وتتسم الأنماط المظهرية لها الإعاقة في تعلم اللغة وصعوبة التواصل الاجتماعي وبعض الأحيان حدوث الصرع والنوم وغيرها من الأحداث. وتشارك فيها النواحي الوراثة حيث وجدت الطفرات في الجينات المسؤولة عن إنتاج بروتينات الاشتباك Synaptic Proteins والبروتينات الناقلة تؤدي الى اضطرابات في نمو الأعصاب وملحقاتها بشكل طبيعي مثل MeCP2 وغيره من الجينات مسؤولة عن نضج الجهاز العصبي ومن الجينات الأخرى هو Early Growth Response gene-2 (EGR2) الذي يكون مسئولاً عن تطور الجهاز العصبي ومرونة اشتباكاتة Synaptic Plasticity (25)

## الوراثة اللاجينية وعلاقتها بالجهاز التنكاري في الإنسان

تتعلق الوراثة اللاجينية بنواحي مختلفة مع الجهاز التناسلي التنكاري في الإنسان، بدأ من عمق الرجال الى ولادة المواليد.

### • العمق في الرجال

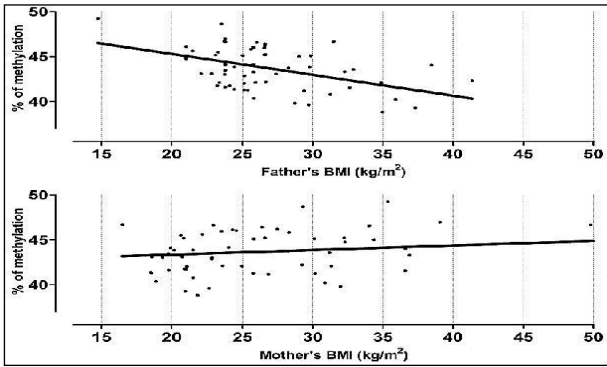
تدخل الأحداث اللاجينية بقوة في هذا المجال، ونظرا لضيق المجالات يمكن إجمالاً بالشكل (18). وتدخل في الظاهرة العديد من المؤثرات البيئية التي تساهم في استبدال الأدوار بين الأمينات المتعددة Polyamines والهستونات (3).

### • التأثيرات في المشيمة

تعد المشيمة Placenta من العوامل والأعضاء المؤثرة في حياة الفرد سواء قبل الولادة ومن بدأ عملية التلقيح والحياة داخل الرحم ويمتد تأثيرها الى ما بعد الولادة ضمن ظاهرة التأثير عبر الأجيال Transgenerational effect (17، 26). واضطراب تكوين المشيمة يمكن ان يؤدي الى نتائج مؤثرة لكل من إلام والجين. والتنظيم الذي يحصل وكما ذكر أنفا يشمل من بدا التلقيح وتكوين البيضة المخصبة الى مرحلة الانغراس في جدار الرحم وفيها يعاد تنظيم عملية الطمع للجينات أي إعادة برمجة لتكون ملائمة لنشوء مشيمة سليمة. وعمليات التنظيم تشمل كل الآليات اللاجينية المذكورة سابقا، وتتأثر بعدد من العوامل منها التغذية والكحول والتدخين وغيرها (17). ويجب ان يكون التنظيم على مستوى عال من الإتقان لان حالة تكوين المشيمة تشبه في بعض جوانبها حالة تكوين الاورام لذا يتم التعبير عن بعض الجينات المسؤولة عن الأورام (17).

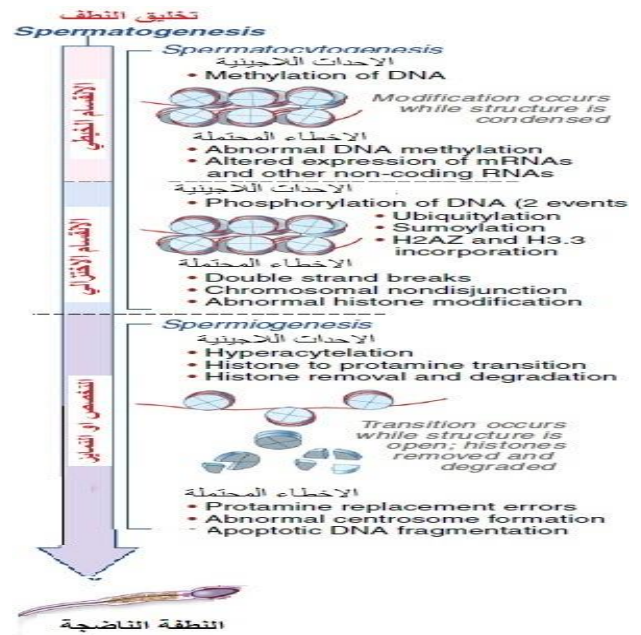
## السمنة Obesity

هناك عدة أسباب تقف وراء تطور السمنة وزيادة الوزن منها التغذية المفرطة، عدم انتظام تناول الطعام من حيث المكونات وكذلك نمط الحياة الكسول (26). ودرست السمنة بتتبع حالات الجين IGF2 الذي يكون محاطا بمنطقتين Differentially Methylated Regions (DMRs) تؤثر في فعالية المنطقة الأولى المجاورة له من جهة اليسار (Upstream) ومجاورة لـ H19 (DMR H19) والأخرى IGF2 DMR المنطقة الأخيرة تكون واطئة المثيلة ولها علاقة بسمنة إلام والجين المذكور يكون فعالا أثناء تكوين الجنين ونموه، ففي الحالة العادية يكون أليل الجين الآتي من الأب الفعال، وتجري عمليات الطمع على المناطق المجاورة بمثلتها والشكل التالي يوضح علاقة سمنة الإباء المعبر عنه بـ BMI (Body Mass Index) مع درجة مثيلة أليلين.



شكل 19: تأثير المثيلة في وزن الجسم (مصدر 26)

ومن جهة ثانية فان انخفاض مثيلة المناطق IGF2 DMR، يمكن ان يزيد من الإصابة ببعض أنواع السرطان مثل القولون والمبايض والأمراض المزمنة والتي تكون مرافقة وتزداد عند التدخين واستعمال الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض النفسية أثناء الحمل. كما ان السمنة ترتبط بزيادة مستويات IGF2 الدائرة في الدم والذي يزيد من مستوى هرمون الاستروجين Estrogen، وانخفاض مستويات مثيلته تزيد من مستويات الهرمون في الأفراد الناتجة وهذا التأثير يكون أقوى في الأمهات البدينات، اذ وجد ان انخفاض 5% من مثيلة أليلين تؤدي الى زيادة IGF2 الدائر بنسبة 10%، ومن جهة أخرى فقد وجد في النماذج الحيوانية ان مثيلة الموقع IGF2 / H19 في النطف يكون تحت سيطرة الاستروجين الذي ينتج من الخلايا الدهنية Adipocytes (26) ومن الشائع انه اذا كانت إلام بدينة أثناء الحمل فان ذلك يؤثر في وزن المولود ويؤدي الى حدوث السمنة وظهور مرض السكري في

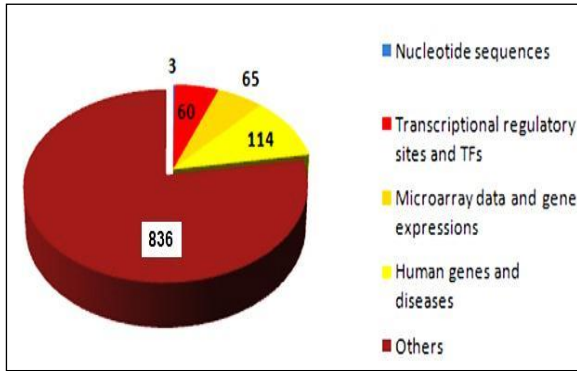


شكل 18: التطورات اللاجينية أثناء توليد النطف (مصدر 3)

(22,13). ولعل هذه الأدوية تكون الأمل في علاج أكثر الحالات قلما وهي العقم (3).

### الوراثة اللاجينية الحاسوبية: Computational Epigenetics

نظرا لكثرة البيانات والمعلومات، احتاج حقل الوراثة اللاجينية الى استعمال الحاسوب لان ما متوفر من البيانات يكون تصنيفها واستثمارها فوق القدرات البشرية، فمثلا يحتوي الجينوم البشري على أكثر من 25000 جين يكون بعضها فعالا في بعض الخلايا تحت ظروف معينة والآخر صامت فضلا عن تداخلها بشكل معقد جدا، وفهم هذه الشبكات وتقسيمها الى مجاميع سواء الجينات العاملة فيها او البروتينات والمواد الكيماوية المشتركة فيها ودراستها من النواحي الإحصائية تعد الأساس في بحوث الوراثة اللاجينية(1). ويوضح الشكل (20) بعض ما احتوته قواعد البيانات التي جمعت عام 2009.



شكل 20: واقع الوراثة اللاجينية في عالم المعلوماتية الحيوية

ومن أهم مقومات المعلوماتية الحيوية Bioinformatics

حتى تدخل حقل الوراثة اللاجينية هو

1. توفير قواعد البيانات (وقد ذكرت في موقعها سلفا)
2. توفير البرامج وفي هذا المجال هناك برامج الأمور العامة مثل برامج Clustal و BLAST و TreeView ووسائل أخرى للبحث عن الجينات المرشحة للعمل في مجال الوراثة اللاجينية في قواعد البيانات مثل KEGG و GENES . وتوجد برامج لتحديد درجة مثيلة DNA وأخرى لتصميم البودائ لتضخيم المناطق المعرضة للمثيلة وأخرى لحسد الممهدات Promoter Prediction، وبرامج لحسد شمالات اللايسين المرشحة للتحويل، فضلا عن وجود مواقع مرسومة توضح جزر CpG، وهناك مواقع وبرامج تتناول تحويل الهستونات وحدها من تواليات DNA لإيجاد مواقع الفسفرة والمثيلة وغيرها، فضلا عن وجود برامج لحسد التراكيب الثانوية والمجسمة

السنوات المتأخرة ويكون ذلك من تأثير انتقال الصفات عبر الأجيال (12)

### الأدوية المستعملة في علاج الحالات الناتجة عن اضطراب الوراثة اللاجينية

يعول في هذا المجال على ان الاضطرابات اللاجينية تكون قابلة للرجوع وانها أكثر طواعية للتغير من الجوانب الوراثية فضلا عن ان لها تأثيرات كبيرة ومتسعة في حياة الخلايا والإفراد (14، 22). ونظرا لاتساع قاعدتها فهي تحدث بتكرار أكثر فقد قدر بان معدل الخطأ في مثيلة DNA يصل الى  $10^3$  اموقع الانقسام خلوي، في حين ان الطفرات الوراثية تكون بتكرار واطئ جدا ( $10^8$  زوج من القواعد الانقسام).

الشفرات اللاجينية تكون أهدافا دوائية ملائمة ويكون إرجاعها أسهل من إرجاع التغيرات الجينية، ويهدف العلاج اللاجيني Epigenetic Therapy الى عكس التغيرات المضطربة بكافة انواعها وفعاليتها (13،15،17) والتي يمكن ان يكون بعضها نتيجة لاستعمال بعض الأدوية ضمن المؤثرات البيئية (2،22). وتقع معظم الأدوية المستعملة ضمن مثبطات إنزيمات مثيلة DNA بأنواعها ففي عام 1975 وجد ان إضافة مجموعة المثل الى DNA يمكن ان تعطل نشاط الجينات في الخلية، وعند إضافة مواد أخرى تدمر مجموعة المثل أمكن من إعادة نشاط الجينات مرة أخرى (5) وكذلك مثبطات إنزيمات إزالة الاستيل من الهستونات (HDAC) وغيرها من الإنزيمات. والعالمون في وكالة FDA يحاولون دراسة حالات ما بعد استعمال الدواء، فمثلا دواء Azacitidine المستعمل لمعالجة انواع سرطان الدم يعمل على فتح الجينات التي أغلقت بالمثيلة المفرطة، له تأثيرات جانبية عديدة اذ انه يمنع تضاعف DNA والاستماتة، فضلا عن ان هذا الدواء يمكن ان يفتح مئات من الجينات ولكنه في الوقت نفسه يغلق مئات أخرى (2) ومن هنا تاتي الصعوبة في التعامل مع الأدوية اللاجينية.

ومن جهة ثانية فان البروتينات اللاهستونية وجزئيات miRNAS يمكن ان تشكل أهدافا واعدة للعلاج. وعلى العموم يكون من الأفضل استهداف أكثر من هدف بدلا من استعمال النهج الواحد، وألان هناك بعض الأدوية المسوقة والأخرى في مراحل التجارب السريرية



الذي يساعد العاملين من وضع الجينوم البشري (الذي لم يتكامل بشكل كامل)، اما حيز الوراثة اللاجينية فانه غير متاهي الحدود والأطراف وان تحديد المكنون اللاجيني Epigenome سيكون بعيد المنال.

#### المصادر

1. Bock, C and Lengauer, T. (2008). Computational epigenetics. *Bioinformatics*, 24: 1–10.
2. Dada, R., Kumar, M., Jesudasan, R., Fernández, J., Gosálvez, J. and Agarwal, A. (2012). Epigenetics and its role in male infertility. *The Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29:213–223.
3. Bierne, H. Hamon, M. and Cossart, P. (2012). Epigenetics and Bacterial Infections. *Cold Spring Harb Perspective Medicine*. 2:a010272.
5. Williams, S. (2013). Epigenetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110: 3209 .
6. Casadesu, J. and Low, D. (2006). Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 70: 830–856.
7. Henikoff, S. and Grosfeld, F. (2013). Epigenetics and chromatin: interactions and Processes. *Epigenetics & Chromatin*, 6:1-2.
8. Lomberk, G.( 2007). Epigenetics. *Pancreatology*,7: 396–397.
9. Duan, J., Zhang, J., Deng, H. and Wang, Y. .(2013). Comparative studies of copy number variation detection methods for next-generation sequencing technologies. *PLoS ONE*, 8: e59128 .
10. Estivill, X. and Armengol, L. (2007). Copy number variants and common disorders: filling the gaps and exploring complexity in genome-wide association studies. *PLoS Genetics*, 3: e190.
11. Sætrom, P. Snøve jr, O. and Rossi, J. (2007). Epigenetics and microRNAs. *Pediatric Research*, 61,: 17R- 23R.
12. Fung, C., McKnight, R. and Lane, R. 2013. Environmental Influences on Epigenetic Gene Regulation. *NeoReviews*, 14: e121.
13. Sharma, S., Kelly, T. and Jones, P. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31:27–36.
14. Lund, A. and Lohuizen, M.( 2004). Epigenetics and cancer. *Genes & Development*, 18: 2315-2335

وبرامج Homology Modeling لدراسة الإنزيمات المشتركة في التحويرات اللاجينية والتي تكون مهمة في تصميم الأدوية. مما ذكر أعلاه يلاحظ ان البنى التحتية للتعامل مع الوراثة اللاجينية باستعمال الحاسوب قد وضعت ولكنها تحتاج كما هو الحال مع الحقول الأخرى الى المزيد من قواعد البيانات المتخصصة والبرامج او البرمجيات Software الكفوءة والقول ان الحاسوب سجل مجمل التجارب المختبرية (1) قد يكون صحيحا الى حد ما ولكن لا يزال في الأفق البعيد.

#### مساحات البحث

المتتبع للدراسات والبحوث في هذا مجال الوراثة اللاجينية يلاحظ ان الطريق مفتوح ولا اعتقد ان توجد نهاية له، فبعد ان انشغل العالم بالوراثة وشفراتها في الوراثة التقليدية جاءت فكرة الشفرة اللاجينية وبشكل أدق مفهوم الشفرة الهستونية ودخل مفهوم الطفرات اللاجينية، جاءت الوراثة اللاجينية بما تحويه من مفاهيم لاجينية، أصبح مجال الوراثة اللاجينية مثيرا للاهتمام ويشهد تطورات سريعة تعد أكثر المجالات تحركا في التوسع البايولوجي الجزئي(1)، وفي البداية كان يركز على مثيلة DNA ثم امتد الى دايمنيكية الهستونات ودراسة البروتينات اللاهستونية.

وشاركت تقنية ChIP-on chip و ChIP-seq و Bisulfite sequencing وطرق الدراسة السريعة Hig-Throughput (1) في إنتاج كم هائل في البيانات تحتاج الى التحليل والاستنتاج ولذلك يمكن ان يكون للدراسات اللاجينية مشاركة مهمة في

- تحديد مفاهيم الوراثة السريرية Clinical Genetics والتي تكون الأساس في النواحي الصحية.
- دراسة CNVs (Copy Number Variants) التي اتضح انها أكثر أهمية وعلاقة من SNPs في حدوث الأمراض وخاصة الأمراض النفسية (16)
- دراسة الواسمات اللاجينية في تحديد الأمراض والاهم في متابعتها لأنها عرضة للتغير (15).
- ولذلك يتوقع ان تظهر حقول أخرى متخصصة مثل Population Epigenetics على غرار وراثة العشائر، والوراثة اللاجينية التطورية Evolutionary Epigenetics والاهم من هذا Medical Epigenetics وان كان بعضها انضوى تحت حقول مقارنة. وكلمة أخيرة يمكن طرحها هو ان المجال الوراثي يقع ضمن حيز محدود

• **Methylation:**

<http://www.methdb.de/ MethDB:>

<http://www.methylogix.com/genetics/database.shtml.htm>

<http://202.97.205.78/diseasemeth/ DiseaseMeth>

• **Tools: EpiBrowser**

<http://www.epidesigner.com:8080/MBrowser/MBrowser.html>

• **Online tools for methylation study:**

<http://www.protocol-online.org/biology-forums/posts/4589.html>

HHMD <http://202.97.205.78/hhmd>

• **Epigenetic modifications data and tools:**

<http://generegulation.info/index.php/epigenetic-modifications>

**Histones:**

**Histome**

<http://www.iiserpune.ac.in/~coee/histome/>

**ChromatinDB:**

[http://www.bioinformatics2.wsu.edu/cgi-bin/ChromatinDB/cgi/visualize\\_select.pl](http://www.bioinformatics2.wsu.edu/cgi-bin/ChromatinDB/cgi/visualize_select.pl)

**RNA:**

ncRNA: <http://www.ncrna.org/>

ncRNAimprint:

<http://rnaqueen.svsu.edu.cn/ncRNAimprint/>

**Rfam:** <http://rfam.sanger.ac.uk/>

**miRBase:** <http://www.mirbase.org/>

**Noncoding RNA database:**

<http://biobases.ibch.poznan.pl/ncRNA/>

• **Cancer databases**

**COSMIC:**

<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>

**NCI:**

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase>

• **Imprinting**

Geneimprint:

<http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>

**Imprinted genes** [http:// www.otago.ac.nz/IGC](http://www.otago.ac.nz/IGC)

15. Oka, T., Sato, H., Ouchida, M., Utsunomiya, A. and Yoshino, T. (2011). Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers*, 3: 568-581.
  16. Kubota, T., Miyake, K. and Hirasawa, T.( 2012). Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: a new concept of clinical genetics. *Clinical Epigenetics*, 4: 1- 8.
  17. Nelissen, E., Montfoort, A., Dumoulin, J. and Evers, J. (2011). Epigenetics and the placenta. *Human Reproduction Update*, 17: 397-417
  18. Huh, I. Zeng, V. Park, V and Yi, V. (2013). DNA methylation and transcriptional noise. *Epigenetics & Chromatin*, 6:9-18.
  19. Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*, 16: 6-21.
  20. Maric, N. and Svrakic, D.( 2012). Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatria Danubina*. 24: 2-18.
  21. Sato, F., Tsuchiya, S., Meltzer, S. and Shimizu, K.( 2011). MicroRNAs and epigenetics. *FEBS Journal* , 278: 1598-1609.
  22. Peedicayil, J. (2012). Role of epigenetics in pharmacotherapy, psychotherapy and nutritional management of mental disorders. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37: 499-501.
  23. Weaver, I., Cervoni, N., Champagne, F., D'Alessio, A., Sharma, S., Seckl, J., Dymov, S., Szyf, M., and Meaney, M. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7: 847-854
  24. Maselko, J. (2011) "Mother's affection at 8 months predicts emotional distress in adulthood." *Journal of Epidemiology and Community Health*, 65:621-625.
  25. Schanen, N. (2006). Epigenetics of autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, 15: R138-R150.
  26. Soubry, A., Schildkraut, J., Murtha, A., Wang, F., Huang, Z., Bernal, A., Kurtzberg, J., Jirtle, R., Murphy, S. and Hoyo, C. (2013). Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Medicine*, 11: 29 - 38.
- قواعد بيانات ومواقع الالكترونية ذات علاقة بالوراثة اللاجينية