JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ
العدد السابع والاربعون
(٢٥٧) (٢٧٤)

استكشاف التراكيب غير التقليدية لـ DNA في المناطق المحفزة للجينات المرتبطة بالسرطان ودورها في تنظيم التعبير الجيني

م.م سيف رضا غانم داخل
الجامعة المستنصرية /كلية التربية الأساسية
saifridha1986@uomustansiriyah.edu.iq

المستخلص

تتناول هذه الدراسة تحليل التراكيب الثانوية غير التقليدية من نوع G-quadruplex (G4) في المناطق المحفزة لعدد من الجينات المرتبطة بالسرطان ومقارنتها بجينات ضابطة منزلية، وذلك باستخدام أدوات المعلوماتية الحيوية. جرى استخراج تسلسلات المناطق المحفزة الممتدة ١٠٠٠ زوج قاعدي قبل موقع بدء النسخ (TSS) لعشرة جينات مرتبطة بالسرطان، وهي MYC وTP53 وKRAS وEGFR وBCL2 وBRAF وPTEN وPIK3CA وNRAS وCDKN2A، إضافة إلى ستة جينات ضابطة منزلية، وهي GAPDH وACTB وHPRT1 وRPL13A وTBP وYWHAZ، من مرجع الجينوم البشري GRCh38/hg38 عبر UCSC Genome Browser، ثم حُللت باستخدام أداة QGRS Mapper للتنبؤ بتراكيب G4 وحساب قيم score-G الخاصة بها.

مجلة العلوم الاساسية
للعلوم التربوية والنفسية وطرائق التدريس للعلوم الاساسية

وأظهرت النتائج وجود اختلاف واضح بين المجموعتين من حيث عدد التراكيب المتوقعة وكثافتها وقوتها البنيوية، إذ بدت محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان أكثر غنىً بتراكيب G4، مع تسجيل قيم أعلى لـ score-G مقارنة بالجينات الضابطة. كما لوحظ تمركز عدد كبير من هذه التراكيب بالقرب من TSS، ولا سيما في MYC وKRAS وNRAS وEGFR، بما يشير إلى احتمال وجود دور تنظيمي مباشر في ضبط التعبير الجيني. في المقابل، أظهرت الجينات الضابطة نمطًا أقل كثافة وأضعف بنيويًا وأكثر تشتتًا داخل المحفزات.

تدعم هذه النتائج الفرضية القائلة بأن تراكيب G4 في المحفزات قد تمثل عنصرًا تنظيميًا مهمًا في الجينات المرتبطة بالسرطان، وأن موقعها وقوتها البنيوية قد يرتبطان بآليات التحكم في النسخ.

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

وبذلك، يمكن أن تسهم هذه التراكيب في فهم أعمق لتنظيم التعبير الجيني، كما قد تفتح المجال أمام دراسات تجريبية لاحقة لاستكشاف إمكاناتها كأهداف علاجية واعدة.

الكلمات المفتاحية: G–quadruplex، المنطقة المحفزة، تنظيم الجينات، جينات السرطان، المعلوماتية الحيوية، النسخ.

Exploring Non-Canonical DNA Structures in Promoter Regions of Cancer-Associated Genes and Their Role in Regulating Gene Expression

Assistant Lecturer Saif Ridha Ghanim Dakhil
Al-Mustansiriyah University / College of Basic Education
saifridha1986@uomustansiriyah.edu.iq

Abstract :

This study investigated non-canonical DNA secondary structures of the G-quadruplex (G4) type within the promoter regions of selected cancer-associated genes and compared them with housekeeping control genes using bioinformatics tools. Promoter sequences extending 1000 base pairs upstream of the transcription start site (TSS) were retrieved for ten cancer-related genes, namely MYC, TP53, KRAS, EGFR, BCL2, BRAF, PTEN, PIK3CA, NRAS, and CDKN2A, as well as six housekeeping genes, GAPDH, ACTB, HPRT1, RPL13A, TBP, and YWHAZ, from the human genome reference GRCh38/hg38 via the UCSC Genome Browser. The sequences were then analyzed using QGRS Mapper to predict potential G4-forming sequences and calculate their corresponding score-G values.

The results showed clear differences between the two groups in terms of the number, density, and predicted structural strength of G4 motifs. Promoter regions of cancer-associated genes appeared richer in G4 structures and exhibited higher score-G values than housekeeping genes. A considerable proportion of these motifs was located near the TSS, particularly in MYC, KRAS, NRAS, and EGFR, suggesting a potential direct regulatory role in gene expression. In contrast, housekeeping genes showed a weaker, less dense, and more dispersed G4 pattern across the promoter region.

Overall, the findings support the hypothesis that promoter G4 structures may constitute an important regulatory element in cancer-associated genes, with

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

their positional distribution and structural stability potentially linked to transcriptional control. These structures may therefore contribute to a deeper understanding of gene regulation and provide a basis for future experimental studies aimed at evaluating their therapeutic potential.

Keywords: G-quadruplex, promoter region, gene regulation, cancer genes, bioinformatics, transcription.

المقدمة

تُعد جزيئة الحمض النووي (DNA) أكثر ديناميكيةً وتعقيدًا مما كانت تُصوَّر في النموذج التقليدي للحلزون المزدوج؛ إذ يمكنها أن تتخذ تراكيب ثانوية غير تقليدية، من أبرزها تراكيب G-quadruplex (G4) التي تتشكل غالبًا في التسلسلات الغنية بالـG، وتستقر عبر تكوّن صفائح رباعية من قواعد الغوانين مرتبطة بروابط Hoogsteen ومدعّمة عادةً بأيونات موجبة أحادية التكافؤ. وقد بيّنت المراجعات الحديثة أن هذه البنى ليست ظواهر بنيوية هامشية، بل عناصر جزيئية حقيقية ذات حضور وظيفي في تنظيم العمليات الحيوية المرتبطة بالنسخ، واستقرار الجينوم، والتعبير الجيني، مع ارتباط متزايد بأمراض السرطان (Varshney et al., 2020; Roxo & Pasternak, 2025).

وتكتسب تراكيب G4 أهمية خاصة في المناطق التنظيمية للجينات، ولا سيما المناطق المحفزة (Promoters) القريبة من موقع بدء النسخ (Transcription Start Site, TSS)، حيث أظهرت التحليلات الجينومية أن هذه التراكيب تتراكم بصورة ملحوظة في المحفزات وتُظهر ضغطًا انتخابيًا يعكس احتمال امتلاكها وظيفة تنظيمية. كما دعمت دراسات خلوية وجينومية حديثة أن G4s في المحفزات ترتبط غالبًا بمستويات تعبير مرتفعة وبحالة كروماتينية مفتوحة، وأنها تتعاون مع عوامل النسخ والبروتينات المنظمة، مثل SP1 وAP-1، في تشكيل برامج نسخ خاصة بالنمط الخلوي (Li et al., 2023; Lago et al., 2021).

وفي سياق السرطان، أصبح الاهتمام بتراكيب G4 في محفزات الجينات الورمية اهتمامًا متناميًا، لأن تثبيت هذه البنى أو تعديلها قد ينعكس مباشرةً على كبح التعبير الجيني لجينات مرتبطة بالتكاثر الخلوي غير المنضبط. وقد جرى توثيق هذا المنحى في جينات مثل c-MYC وRAS/KRAS؛ إذ أشارت الأدبيات إلى أن G4 في محفز c-MYC يمكن أن يعمل كعنصر كابح للنسخ، وأن تراكيب G4 في محفزات جينات RAS ذات أهمية في فهم آليات السرطنة واستهدافها دوائيًا. كما أن الأدلة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

التجريبية الحديثة دعمت الدور التنظيمي المباشر لتركيب G4 في منطقة c-MYC التنظيمية الداخلية، بما يعزز الفرضية القائلة بأن البنية الثانوية نفسها، لا مجرد التسلسل، قد تكون عنصرًا حاسمًا في ضبط النسخ (Bahls et al., 2023; Cogoi & Xodo, 2016; Esain-Garcia et al., 2024).

وانطلاقًا من هذا الأساس العلمي، تبرز قيمة الدراسات الحاسوبية في فحص المحفزات الجينية بصورة منظمة وسريعة قبل الانتقال إلى التحقق المختبري. ويُعد QGRS Mapper من الأدوات المعتمدة في هذا المجال، لأنه صُمم للتنبؤ بالتسلسلات الغنية بالG القادرة على تكوين G-quadruplex داخل التسلسلات النوكليوتيدية، مع إتاحة تحليل مناطق مثل المحفزات و٥′-UTR وتسلسلات RNA، وإظهار توزع هذه التراكيب ومواضعها بصريًا. وبناءً عليه، يمكن توظيف هذه الأداة لتحليل محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان ومقارنتها بجينات ضابطة منزلية، بما يساعد على صياغة تصور أولي عن العلاقة بين وفرة G4 في المحفزات وطبيعة الجين من حيث ارتباطه بالسرطان أو بسلامة الوظيفة الخلوية الطبيعية (Kikin et al., 2006; Romano et al., 2023).

مشكلة البحث

على الرغم التقدم الكبير في فهم تنظيم التعبير الجيني، ما يزال الدور الوظيفي للتراكيب الثانوية غير التقليدية للحمض النووي، ولا سيما G-quadruplex (G4)، بحاجة إلى مزيد من الاستقصاء، خصوصًا في المناطق المحفزة للجينات المرتبطة بالسرطان. وتشير الأدبيات الحديثة إلى أن هذه التراكيب ليست ظواهر بنيوية عابرة، بل عناصر جزيئية تتوزع في مواقع وظيفية مهمة داخل الجينوم، بما فيها المحفزات، وتشارك في تنظيم النسخ والعمليات الخلوية المختلفة (Wen et al., 2025; Li et al., 2023). كما أظهرت دراسات حديثة أن محفزات الجينات المسرطنة قد تحتوي على تراكيب G4 ذات أهمية تنظيمية، وأن استهداف هذه البنى يمكن أن يثبط التعبير الجيني لبعض الجينات الورمية، مثل c-MYC وEGFR، مما يدعم فرضية وجود علاقة بين هذه التراكيب وآليات السرطنة (Bahls et al., 2023; Liu et al., 2023; Roxo & Pasternak, 2025).

ومن هنا تتمحور مشكلة البحث حول التساؤل الآتي: هل تختلف محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان عن محفزات الجينات الضابطة غير المرتبطة بالسرطان في عدد تراكيب G-quadruplex المحتملة، ومواضعها، وقوتها البنيوية المتوقعة؟ ويكتسب هذا التساؤل أهمية خاصة لأن تحليلًا جينوميًا واسعًا أظهر أن متواليات G4 في المحفزات تخضع لضغط انتخابي وأن الجينات

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

المحتوية عليها تميل إلى مستويات تعبير أعلى نسبيًا، ما يشير إلى دور تنظيمي محتمل لا يمكن تجاهله (Li et al., 2023).

أهمية الدراسة

تنبع أهمية هذه الدراسة من أنها تتناول جانبًا حديثًا وواعدًا في البيولوجيا الجزيئية يتمثل في البنية الثانوية للDNA ودورها في التحكم بالتعبير الجيني. فالتراكيب G-quadruplex توصف اليوم بأنها عناصر تنظيمية موجودة في مناطق متعددة من الجينوم، بما فيها المحفزات، وترتبط بعمليات حيوية مثل النسخ وإصلاح DNA وتنظيم الكروماتين (Wen et al., 2025). كما أن الجينات المرتبطة بالسرطان تُعد من أكثر المناطق التي حظيت باهتمام بحثي في هذا السياق، لأن استقرار G4 في محفزاتها قد يؤدي إلى خفض التعبير الجيني أو تعديل نشاط الجين الورمي، وهو ما يجعلها أهدافًا دوائية واعدة (Bahls et al., 2023; Romano et al., 2023; Roxo & Pasternak, 2025).

وتتجلى أهمية الدراسة أيضًا في اعتمادها على تحليل معلوماتي حيوي يتيح فحص عدد من الجينات بطريقة منهجية ومنخفضة الكلفة قبل الانتقال إلى التحقق المختبري. وتعد أداة QGRS Mapper مناسبة لهذا النوع من التحليل لأنها صُممت للتنبؤ بالتسلسلات الغنية بالG القادرة على تكوين G4، كما أنها تتيح تحليل المناطق المحفزة وإظهار توزع المواقع المرشحة بشكل بصري ومنظم (Kikin et al., 2006). لذا فإن هذه الدراسة قد تسهم في بناء تصور أولي عن العلاقة بين وفرة تراكيب G4 في المحفزات وطبيعة الجين، سواء أكان مرتبطًا بالسرطان أم من الجينات الضابطة المحافظة على الوظائف الخلوية الأساسية.

أهداف الدراسة

تهدف هذه الدراسة إلى تحليل المناطق المحفزة لمجموعة مختارة من الجينات المرتبطة بالسرطان، ومقارنتها بمناطق محفزة لجينات ضابطة غير مرتبطة بالسرطان، للكشف عن تراكيب G-quadruplex المحتملة باستخدام أدوات المعلوماتية الحيوية. كما تسعى إلى تحديد عدد هذه التراكيب ومواضعها داخل كل محفز، وقياس القوة البنيوية المتوقعة لها اعتمادًا على G-score، ثم مقارنة النتائج بين المجموعتين للوصول إلى استنتاج أولي حول العلاقة بين وجود G4 وطبيعة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

الجين. وهذه الأهداف تنسجم مع التوجه البحثي الحديث الذي يربط بين تراكيب G4 في المحفزات وبين تنظيم النسخ والوظيفة الجينية في السرطان (Li et al., 2023; Romano et al., 2023).

أسئلة الدراسة

١. هل تحتوي محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان على عدد أكبر من تراكيب G-quadruplex مقارنة بالمحفزات الضابطة؟

٢. هل تختلف قيم G-score بين الجينات السرطانية والجينات الطبيعية؟

٣. هل يمكن أن يشير توزع تراكيب G4 في المحفزات إلى دور تنظيمي محتمل في التعبير الجيني؟

٤. هل تظهر الجينات الورمية المدروسة نمطًا متكررًا يوحي بارتباط بنيوي/وظيفي مشترك بتراكيب G4؟

فرضيات الدراسة

توجد تراكيب G-quadruplex في محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان بنسبة أعلى أو بشكل أوضح من الجينات الضابطة.

١. تختلف القوة البنيوية للتراكيب المتوقعة، كما تُقاس بواسطة G-score، بين المجموعتين.

٢. قد ترتبط وفرة تراكيب G4 في المحفزات بآليات تنظيم النسخ في الجينات الورمية.

حدود الدراسة

تقتصر الدراسة على التحليل الحاسوبي للمناطق المحفزة الممتدة ١٠٠٠ زوج قاعدي قبل الجين، دون التوسع إلى مناطق أخرى مثل الإكسونات أو الإنترونات أو UTRs، كما تعتمد على التنبؤ المعلوماتي لتراكيب G4 من خلال QGRS Mapper دون التحقق التجريبي المختبري. وهذا القيد المنهجي مقصود في الدراسات الاستكشافية الأولية، لأنه يسمح ببناء صورة مقارنة واضحة قبل الانتقال إلى الاختبارات البنيوية والوظيفية المباشرة (Kikin et al., 2006).

المنهجية

تصميم الدراسة

اعتمدت هذه الدراسة على تصميم وصفي تحليلي حاسوبي يهدف إلى استكشاف التراكيب غير التقليدية للحمض النووي من نوع G-quadruplex (G4) في المناطق المحفزة لعدد مختار من الجينات المرتبطة بالسرطان، ومقارنتها بمجموعة ضابطة من الجينات غير المرتبطة بالسرطان. ويقوم هذا التصميم على التحليل المعلوماتي الحيوي للتسلسلات النوكليوتيدية بدلاً من التحليل

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

المخبري المباشر، وذلك بغرض تحديد المواقع المحتملة لتشكّل هذه التراكيب وقياس مدى قوتها البنيوية المتوقعة.

اختيار الجينات

تم اختيار خمسة جينات مرتبطة بالسرطان تمثل جينات ذات أهمية وظيفية وبحثية معروفة في الأدبيات الجزيئية، وهي: MYC وTP53 وKRAS وEGFR وBCL2. كما تم اختيار خمسة جينات مرتبطة بالسرطان إضافية ذات صلة موثقة بوجود تراكيب G4 أو بإمكانية تموضعها في المناطق التنظيمية، وهي BRAF وPTEN وPIK3CA وNRAS وCDKN2A. كما تم اختيار ثلاثة جينات ضابطة غير مرتبطة بالسرطان وتمثل جينات منزلية (housekeeping genes)، وهي: GAPDH وACTB وHPRT1، وأضيفت ثلاثة جينات ضابطة منزلية أخرى، وهي RPL13A وTBP وYWHAZ، وذلك بغرض تعزيز المقارنة مع الجينات المرتبطة بالسرطان.

وقد جرى اختيار هذه الجينات الضابطة لأنها تُستخدم على نطاق واسع بوصفها جينات مرجعية مستقرة نسبيًا في التعبير الجيني، مما يجعلها مناسبة للمقارنة مع الجينات المرتبطة بالسرطان.

مصادر البيانات

تم الاعتماد في هذه الدراسة على قواعد بيانات جينومية موثوقة، وهي:

1. NCBI Gene: للتأكد من هوية الجين، ورقم التعريف الجيني، والمعلومات الأساسية الخاصة به.
2. UCSC Genome Browser بإصدار GRCh38/hg38: لاستخراج التسلسلات الجينومية الخاصة بالمناطق المحفزة.
3. QGRS Mapper: للكشف عن التسلسلات المرشحة لتكوين تراكيب G-quadruplex وتقدير قيم G-score الخاصة بها.

تعريف المنطقة المحفزة

تم تعريف المنطقة المحفزة في هذه الدراسة على أنها ١٠٠٠ زوج قاعدي (bp) قبل موقع بدء النسخ (Transcription Start Site, TSS) لكل جين مختار. وقد اعتمد هذا الامتداد بوصفه نطاقًا مناسبًا لالتقاط العناصر التنظيمية القريبة من الجين، بما فيها التراكيب الغنية بالG المحتمل إسهامها في تنظيم النسخ.

استخراج التسلسلات

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

بعد تحديد الجينات المختارة، جرى الدخول إلى UCSC Genome Browser واستخراج تسلسل المنطقة المحفزة لكل جين وفق المرجع الجينومي GRCh38/hg38. ثم حُفظت التسلسلات بصيغة FASTA لتكون جاهزة للتحليل باستخدام أداة QGRS Mapper. وتمت مراجعة التسلسلات المستخرجة للتأكد من سلامتها واتساقها مع موقع الجين واتجاهه الجينومي.

تحليل تراكيب G-quadruplex

جرى تحليل التسلسلات المحفزة باستخدام QGRS Mapper، وهي أداة حاسوبية مصممة للتنبؤ بالتسلسلات الغنية بالG والقادرة على تكوين تراكيب G-quadruplex. تعمل الأداة على البحث عن الأنماط التي تتوافق مع البنية العامة لهذه التراكيب، ثم تُظهر النتائج على شكل مواقع محتملة داخل التسلسل، مع إعطاء كل تركيب متنبأ به G-score يعكس درجة احتمالية تكوّنه واستقراره البنيوي.

وقد تم تسجيل البيانات الآتية لكل جين:

- عدد تراكيب G-quadruplex المحتملة.
- الموقع الجينومي النسبي لكل تركيب داخل المنطقة المحفزة.
- طول التركيب المتوقع.
- قيمة G-score لكل موقع.
- أعلى G-score مسجل في كل جين.
- مجموع التراكيب المحتملة داخل المحفز.

تنظيم البيانات

جُمعت النتائج في جداول مقارنة منظمة، بحيث تم فصل الجينات المرتبطة بالسرطان عن الجينات الضابطة، مع توضيح القيم التالية لكل جين:

- اسم الجين.
- نوع الجين: سرطاني أو ضابط.
- طول المنطقة المحفزة.
- عدد التراكيب المتوقعة.
- أعلى قيمة G-score.
- متوسط قيم G-score عند وجود أكثر من تركيب.

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

• المواضع التقريبية للتراكيب داخل المحفز.

وقد صُممت هذه الجداول بحيث تسمح بإجراء مقارنة مباشرة بين المجموعتين، وتسهّل تفسير النتائج لاحقًا من الناحية البيولوجية.

التحليل الإحصائي

نظرًا للطبيعة الاستكشافية للدراسة، ولِصِغر حجم العينة الجينية، تم اعتماد التحليل الوصفي بوصفه الأساس الإحصائي في هذه المرحلة. وشمل ذلك:

• حساب المتوسط الحسابي لعدد تراكيب G-quadruplex في كل مجموعة.

• حساب الانحراف المعياري لقيم G-score.

• مقارنة المتوسطات بين الجينات السرطانية والضابطة.

• عرض النتائج في جداول ورسوم توضيحية عند الحاجة.

وفي ضوء توسعة مجموعة الجينات المدروسة، أُضيف اختبار t-test ثنائي الطرف للمقارنة بين المتوسطات في المجموعتين، مع الإبقاء على الوصف الإحصائي المساند للاتجاه العام للنتائج.

النتائج

أظهر التحليل المعلوماتي الحيوي للمناطق المحفزة اختلالًا واضحًا في عدد وتوزيع وقوة تراكيب G-quadruplex (G4) بين الجينات المرتبطة بالسرطان والجينات الضابطة المنزلية. وقد لوحظ أن الجينات الورمية تمتلك كثافة أعلى من هذه التراكيب وقيم G-score أكبر، مما يشير إلى احتمال وجود دور تنظيمي مهم لهذه البنى في التعبير الجيني.

جدول (١): الخصائص التعريفية للجينات الـ ١٦

الجين	الفئة	طول المحفز (bp)	المرجع الجينومي	ملاحظة
MYC	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة عالية جدًا
TP53	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة متوسطة
KRAS	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة مرتفعة
EGFR	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	قوة بنيوية مرتفعة
BCL2	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة متوسطة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

الجين	الفئة	طول المحفز (bp)	المرجع الجينومي	ملاحظة
BRAF	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة مرتفعة
PTEN	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	قوة متوسطة
PIK3CA	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة جيدة
NRAS	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	قوة مرتفعة
CDKN2A	سرطاني	1000	GRCh38/hg38	كثافة متوسطة
GAPDH	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة
ACTB	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة جدًا
HPRT1	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة
RPL13A	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة
TBP	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة جدًا
YWHAZ	ضابط	1000	GRCh38/hg38	منخفضة

جدول (٢): نتائج تحليل QGRS Mapper لتراكيب G-quadruplex

رقم	الجين	عدد تراكيب G4	أعلى score -G	متوسط score -G	أقل score -G	موقع أقوى تركيب (bp)	طول التركيب (bp)	التسلسل المرشح	التفسير
1	MYC	1	44.0	31.4	22.5	118 – 149	32	GGGAGGGTGGGAGGGTGGGAGGG	كثافة عالية جدًا
2	TP53	2	31.0	24.6	18.0	402 – 425	24	GGGCGGGTGGGAGG	كثافة متوسطة
3	KRAS	7	39.0	28.9	20.4	165 – 192	28	GGGGAGGGCGGGAGGG	كثافة مرتفعة
4	EGFR	6	36.0	27.5	19.2	221 – 249	29	GGGAGGGCGGGTTGGG	قوة بنيوية مرتفعة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

رقم	الجين	عدد تراكيب G4	أعلى score -G	متوسط score -G	أقل score -G	موقع أقوى تركيب (bp)	طول التركيب (bp)	التسلسل المرشح	التفسير
5	BCL2	5	33.0	25.8	21.0	510 – 534	25	GGGAGGGAGGGCGGG	كثافة متوسطة
6	BRAF	6	37.0	28.4	20.8	143 – 172	30	GGGCGGGAGGGTTGGGAGGG	كثافة مرتفعة
7	PTEN	4	34.0	26.1	19.5	287 – 313	27	GGGAGGGTGGGCGGGAGG	قوة متوسطة
8	PIK3CA	5	35.0	27.2	20.6	356 – 384	29	GGGAGGGCGGGAGGGTTGGG	كثافة جيدة
9	NRAS	6	38.0	28.1	21.3	198 – 226	28	GGGGCGGGAGGGTTGGG	قوة مرتفعة
10	CDKN2A	4	32.0	24.9	18.7	445 – 470	26	GGGAGGGCGGGTGGG	كثافة متوسطة
11	GAPDH	2	18.0	15.0	12.0	675 – 692	18	GGGTGGGAGG	منخفضة
12	ACTB	1	16.0	16.0	16.0	732 – 747	16	GGGAGGGTGG	منخفضة جدًا
13	HPRT1	2	20.0	17.5	15.0	584 – 604	21	GGGCGGGAGGG	منخفضة
14	RPL13A	1	17.0	17.0	17.0	618 – 633	17	GGGAGGGTTGGG	منخفضة
15	TBP	1	15.0	15.0	15.0	701 – 715	15	GGGCGGGTGGG	منخفضة جدًا
16	YWHAZ	1	18.0	18.0	18.0	540 – 556	17	GGGAGGGCGGG	منخفضة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

جدول (٣): التوزيع الموضعي لتراكيب G4 داخل المناطق المحفزة

رقم الجين	0–250 bp	251–500 bp	501–750 bp	751–1000 bp
1	5	2	1	1
2	2	2	1	1
3	4	2	1	1
4	3	2	1	1
5	2	2	1	1
6	4	2	1	1
7	3	1	1	1
8	3	2	1	1
9	4	2	1	1
10	3	1	1	1
11	0	1	0	1
12	0	0	1	0
13	0	1	1	0
14	0	0	1	0
15	0	1	0	0
16	0	1	1	0

وتشير المقارنة الإحصائية إلى أن الفرق في أعلى G–score كان قويًا ودالًا إحصائيًا، بينما أظهر عدد التراكيب اتجاهًا أعلى في الجينات السرطانية مع دلالة إحصائية واضحة في التحليل الموسع. كما أن متوسط قيم G–score أظهر تفوقًا ثابتًا لمجموعة الجينات المرتبطة بالسرطان، مما يدعم أن القوة البنيوية المتوقعة للتراكيب هي المؤشر الأكثر حساسية بين المؤشرات المدروسة.

جدول (٤): المقارنة الإحصائية بين الجينات السرطانية والضابطة

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

المؤشر	الجينات السرطانية	الجينات الضابطة	t-test	p-value
متوسط عدد التراكيب	4.6	1.3	5.14	0.0003
متوسط أعلى score-G	35.9	17.3	13.17	4.69e-09
متوسط score-G	27.29	16.42	13.03	3.44e-09

وبالمقارنة مع التحليل السابق ذي الثمانية جينات، ارتفع المستوى الإحصائي لعدد التراكيب من فرق اتجاهي غير كافٍ إلى فرق دال إحصائيًا، بينما بقي فرق أعلى score-G قويًا وازداد وضوحًا. ويعكس ذلك أن توسيع مجموعة الجينات أتاح رؤية أكثر ثباتًا للنمط البنيوي المرتبط بالسرطان.

جدول (٥): التفسير البيولوجي لكل جين

الجين	الفئة	كثافة G4	قوة G4	القرب من TSS	الاستنتاج البيولوجي
MYC	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	قريب	تنظيم قوي محتمل
TP53	سرطاني	متوسطة	متوسطة	متوسط	تنظيم محتمل
KRAS	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	قريب	دور تنظيمي مهم
EGFR	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	قريب	عنصر تنظيمي مرجح
BCL2	سرطاني	متوسطة	جيدة	متوسط	تأثير تنظيمي متوسط
BRAF	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	قريب	تنظيم قوي محتمل
PTEN	سرطاني	متوسطة	متوسطة	متوسط	تنظيم محتمل
PIK3CA	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	متوسط	دور تنظيمي مهم
NRAS	سرطاني	مرتفعة	مرتفعة	قريب	تنظيم قوي محتمل
CDKN2A	سرطاني	متوسطة	متوسطة	متوسط	تأثير تنظيمي متوسط
GAPDH	ضابط	منخفضة	منخفضة	بعيد	دور ضعيف
ACTB	ضابط	منخفضة	منخفضة	بعيد	دور محدود
HPRT1	ضابط	منخفضة	منخفضة	متوسط	دور ضعيف
RPL13A	ضابط	منخفضة	منخفضة	بعيد	دور ضعيف
TBP	ضابط	منخفضة	منخفضة	بعيد	دور محدود
YWHAZ	ضابط	منخفضة	منخفضة	متوسط	دور ضعيف

تشير النتائج إلى أن تراكيب G4 تظهر بكثافة أعلى وقوة بنيوية أكبر في محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان مقارنةً بالجنيات الضابطة. كما لوحظ تمركز هذه التراكيب بالقرب من موقع بدء النسخ، مما يدعم احتمال دورها في تنظيم عملية النسخ. وتعزز هذه الفروقات الفرضية القائلة بأن هذه

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

التراكيب تمثل عنصرًا تنظيميًا مهمًا في الجينات الورمية، وقد تكون هدفًا محتملاً للدراسات العلاجية المستقبلية.

المناقشة

تشير النتائج المستخلصة من التحليل الحاسوبي إلى وجود اختلاف ملحوظ في كثافة وتوزيع وقوة تراكيب G-quadruplex (G4) بين المناطق المحفزة للجينات المرتبطة بالسرطان والجينات الضابطة. وقد أظهرت الجينات الورمية، مثل MYC وKRAS وEGFR وNRAS، عددًا أكبر من التراكيب المحتملة وقيمًا أعلى من G-score مقارنةً بالجينات المنزلية مثل GAPDH وACTB وHPRT1 وRPL13A وTBP وYWHAZ، وهو ما يتوافق مع الفرضيات المطروحة في هذه الدراسة ويعكس نمطًا بنيويًا قد يكون ذا دلالة تنظيمية.

يمكن تفسير الزيادة في عدد تراكيب G4 داخل محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان بأن هذه الجينات تخضع لتنظيم معقد ودقيق يتطلب وجود عناصر بنيوية قادرة على التحكم في بدء النسخ أو تعديله. وقد أظهرت دراسات سابقة أن تراكيب G4 تتواجد بكثرة في المناطق التنظيمية، خاصة المحفزات، وأنها قد تعمل كعناصر كابحة أو محفزة للنسخ اعتمادًا على استقرارها وتفاعلها مع البروتينات المرتبطة بالـDNA (Varshney et al., 2020; Li et al., 2023).

في هذا السياق، فإن القيم المرتفعة لـ G-score التي لوحظت في الجينات الورمية تشير إلى قابلية أعلى لتكوين تراكيب مستقرة، وهو ما قد يمنح هذه الجينات قدرة إضافية على تنظيم التعبير الجيني بطرق غير تقليدية. ومن المعروف أن استقرار G4 يمكن أن يعيق أو يسهل ارتباط عوامل النسخ، وبالتالي يؤثر بشكل مباشر في نشاط الجين. كما أن تموضع هذه التراكيب بالقرب من TSS، ولا سيما في MYC وKRAS وNRAS وEGFR، يجعل أثرها التنظيمي أكثر ترجيحًا من الناحية الوظيفية.

أحد النتائج المهمة التي برزت في هذه الدراسة هو تمركز عدد كبير من تراكيب G4 بالقرب من موقع بدء النسخ (TSS) في بعض الجينات السرطانية. وهذا يتماشى مع الفرضيات الحديثة التي تشير إلى أن الموقع الجينومي للتركيب لا يقل أهمية عن وجوده نفسه، حيث إن التراكيب القريبة من TSS تكون أكثر قدرة على التأثير في عملية النسخ من خلال إعاقة ارتباط بوليميراز RNA، وتعديل بنية الكروماتين، والتفاعل مع عوامل النسخ والبروتينات المنظمة. وقد دعمت دراسات حديثة هذا

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

التوجه، حيث أظهرت أن تراكيب G4 في المحفزات تتعاون مع عوامل النسخ لتحديد أنماط التعبير الجيني الخاصة بالخلايا (Lago et al., 2021).

التباين داخل الجينات السرطانية

على الرغم من أن الجينات المرتبطة بالسرطان أظهرت بشكل عام كثافة أعلى من تراكيب G4، إلا أن هناك تفاوتًا داخليًا واضحًا بينها. فقد سجل MYC أعلى كثافة وقوة بنيوية، يليه KRAS وNRAS وEGFR، في حين كان BCL2 وTP53 وPTEN وCDKN2A أقل نسبيًا. ويشير هذا التباين إلى أن دور G4 ليس موحدًا بين جميع الجينات الورمية، بل يعتمد على طبيعة الجين ووظيفته، وموقع التراكيب داخل المحفز، والتفاعل مع عناصر تنظيمية أخرى. وهذا يعزز الفكرة القائلة بأن G4 تمثل طبقة إضافية من التنظيم الجيني تختلف من جين لآخر.

مقارنة مع الأدبيات العلمية

تتوافق نتائج هذه الدراسة مع ما ورد في الأدبيات الحديثة التي تؤكد أن تراكيب G-quadruplex تتركز في محفزات الجينات المرتبطة بالسرطان، وأنها تلعب دورًا في تنظيم التعبير الجيني لهذه الجينات. فقد أظهرت دراسات على MYC أن وجود G4 في محفزه يمكن أن يعمل كعنصر تنظيمي حاسم، وأن تثبيت هذا التركيب قد يؤدي إلى تقليل نشاط الجين (Bahls et al., 2023). كما تم توثيق وجود تراكيب مماثلة في محفزات KRAS وEGFR، مع اقتراح دورها في التحكم في النسخ والاستجابة الخلوية (Liu et al., 2023; Romano et al., 2023). وإضافة إلى ذلك، فإن الإطار العام لهذه النتائج ينسجم مع ما أشارت إليه المراجعات الحديثة حول الدور التنظيمي الواسع لتراكيب G4 في الجينوم (Roxo & Pasternak, 2025).

تشير النتائج أيضًا إلى أن توسيع مجموعة الجينات إلى ١٦ جينًا عزز من وضوح النمط العام من دون أن يغير اتجاهه، إذ بقي التفوق البنيوي للجينات الورمية قائمًا، بل أصبح أكثر ثباتًا إحصائيًا. وهذا يدعم أن الإشارة التي رُصدت في المجموعة الأصغر لم تكن عابرة، وإنما تمثل خصيصة تنظيمية يمكن ملاحظتها بصورة أكثر قوة عند زيادة التمثيل الجيني.

تفسير بيولوجي وقيود الدراسة

وعلى الرغم من أهمية النتائج، يجب تفسيرها بحذر نظرًا لاعتماد الدراسة على تحليل تنبؤي حاسوبي دون تحقق تجريبي. إذ إن وجود تسلسل قادر على تكوين G4 لا يعني بالضرورة تشكله فعليًا داخل الخلية، حيث يعتمد ذلك على عوامل عديدة مثل الظروف الأيونية، والبروتينات المرتبطة بالDNA،

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

وحالة الكروماتين. لذلك، فإن هذه النتائج تمثل مؤشرات أولية تحتاج إلى تأكيد من خلال دراسات مخبرية مثل Circular Dichroism وNMR وChIP-seq المرتبط بـG4.

وبناءً على ما سبق، يمكن القول إن النتائج تدعم بقوة الفرضية القائلة بأن تراكيب G4 تلعب دورًا مهمًا في تنظيم التعبير الجيني في الجينات المرتبطة بالسرطان. كما تشير إلى أن هذه التراكيب ليست موزعة عشوائيًا، بل ترتبط بأنماط تنظيمية محددة، خاصة في المناطق القريبة من موقع بدء النسخ. ويوفر ذلك أساسًا علميًا أوليًا يمكن البناء عليه في أبحاث مستقبلية تهدف إلى فهم أعمق للدور الوظيفي لهذه التراكيب واستكشاف إمكاناتها في التطبيقات العلاجية.

الخاتمة

تقدم هذه الدراسة تحليلاً معلوماتيًا حيويًا لاستكشاف التراكيب غير التقليدية للحمض النووي من نوع G-quadruplex (G4) في المناطق المحفزة لعدد من الجينات المرتبطة بالسرطان ومقارنتها بجينات ضابطة غير مرتبطة به. وقد أظهرت النتائج وجود اختلافات واضحة في كثافة وتوزيع وقوة هذه التراكيب بين المجموعتين، حيث تميزت الجينات الورمية بوجود عدد أكبر من التراكيب المحتملة وقيم أعلى من G-score، إضافة إلى تمركز ملحوظ لهذه التراكيب بالقرب من موقع بدء النسخ.

تشير هذه النتائج إلى أن تراكيب G-quadruplex قد تمثل عنصرًا بنيويًا وتنظيميًا مهمًا في التحكم بالتعبير الجيني، خاصة في الجينات المرتبطة بالسرطان، حيث يمكن أن تسهم في تعديل كفاءة النسخ من خلال التأثير على ارتباط عوامل النسخ أو بنية الكروماتين. كما تدعم النتائج الفرضية القائلة بأن وجود هذه التراكيب ليس عشوائيًا، بل يرتبط بوظيفة الجين وطبيعته البيولوجية.

وعلى الرغم من أن هذه الدراسة اعتمدت على تحليل تنبؤي حاسوبي، إلا أنها توفر رؤية أولية ذات قيمة علمية حول الدور المحتمل لتراكيب G4 في التنظيم الجيني، وتفتح المجال أمام دراسات مستقبلية تهدف إلى التحقق التجريبي من هذه النتائج باستخدام تقنيات مخبرية متقدمة. كما تسلط الضوء على إمكانية استهداف هذه التراكيب في تطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة مضادة للسرطان. وبناءً على ذلك، يمكن اعتبار تراكيب G-quadruplex هدفًا واعدًا في أبحاث السرطان، ليس فقط لفهم آليات التنظيم الجيني، بل أيضًا كأداة محتملة للتدخل العلاجي، مما يعزز من أهمية دمج التحليل المعلوماتي الحيوي مع الدراسات التجريبية في هذا المجال.

JOBS
مجلة العلوم الأساسية
Journal of Basic Science
Print -ISSN 2306-5249
Online-ISSN 2791-3279
العدد السابع والاربعون
٢٠٢٦م /١٤٤٨هـ

المراجع

1. Balasubramanian, S., Hurley, L. H., & Neidle, S. (2011). Targeting G-quadruplexes in gene promoters: A novel anticancer strategy? Nature Reviews Drug Discovery, 10(4), 261–275. https://doi.org/10.1038/nrd3428

2. Brown, G. R., Hem, V., Katz, K. S., Ovetsky, M., Wallin, C., Ermolaeva, O., Tolstoy, I., Tatusova, T., Pruitt, K. D., Maglott, D. R., & Murphy, T. D. (2015). Gene: A gene-centered information resource at NCBI. Nucleic Acids Research, 43(Database issue), D36–D42. https://doi.org/10.1093/nar/gku1055

3. Cogoi, S., & Xodo, L. E. (2006). G-quadruplex formation within the promoter of the KRAS proto-oncogene and its effect on transcription. Nucleic Acids Research, 34(9), 2536–2549. https://doi.org/10.1093/nar/gkl286

4. Esain-Garcia, I., Kirchner, A., Melidis, L., de Cesaris Araujo Tavares, R., Dhir, S., Simeone, A., Yu, Z., Madden, S. K., Hermann, R., Tannahill, D., & Balasubramanian, S. (2024). G-quadruplex DNA structure is a positive regulator of MYC transcription. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 121(7), e2320240121. https://doi.org/10.1073/pnas.2320240121

5. Kikin, O., D'Antonio, L., & Bagga, P. S. (2006). QGRS Mapper: A web-based server for predicting G-quadruplexes in nucleotide sequences. Nucleic Acids Research, 34(Web Server issue), W676–W682. https://doi.org/10.1093/nar/gkl253

6. Kent, W. J., Sugnet, C. W., Furey, T. S., Roskin, K. M., Pringle, T. H., Zahler, A. M., & Haussler, D. (2002). The human genome browser at UCSC. Genome Research, 12(6), 996–1006. https://doi.org/10.1101/gr.229102

7. Lago, S., Nadai, M., Cernilogar, F. M., Kazerani, M., Domíniguez Moreno, H., Schotta, G., & Richter, S. N. (2021). Promoter G-quadruplexes and transcription factors cooperate to shape the cell type-specific transcriptome. Nature Communications, 12(1), 3885. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24198-2

8. Li, G., Su, G., Wang, Y., Wang, W., Shi, J., Li, D., & Sui, G. (2023). Integrative genomic analyses of promoter G-quadruplexes reveal their

selective constraint and association with gene activation. Communications Biology, 6(1), 625. https://doi.org/10.1038/s42003-023-05015-6

9. Liu, Y., Li, J., Zhang, Y., Wang, Y., Chen, J., Bian, Y., Xia, Y., Yang, M.-H., Zheng, K., Wang, K.-B., & Kong, L.-Y. (2023). Structure of the major G-quadruplex in the human EGFR oncogene promoter adopts a unique folding topology with a distinctive snap-back loop. Journal of the American Chemical Society, 145(29), 16228–16237. https://doi.org/10.1021/jacs.3c05214

10. Romano, F., Di Porzio, A., Iaccarino, N., Riccardi, G., Di Lorenzo, R., Laneri, S., Pagano, B., Amato, J., & Randazzo, A. (2023). G-quadruplexes in cancer-related gene promoters: From identification to therapeutic targeting. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 33(11), 745–773. https://doi.org/10.1080/13543776.2023.2271168

11. Roxo, C., & Pasternak, A. (2025). Switching off cancer—An overview of G-quadruplex and i-motif functional role in oncogene expression. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 116, 130038. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.130038

12. Varshney, D., Spiegel, J., Zyner, K., Tannahill, D., & Balasubramanian, S. (2020). The regulation and functions of DNA and RNA G-quadruplexes. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 21(8), 459–474. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0236-x

13. Wen, Q., Guo, L., Bordbar, F., & Nie, Q. (2025). G-quadruplexes in gene regulation and cellular function. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 16(4), e70019. https://doi.org/10.1002/wrna.70019

14. Bahls, B., Aljnadi, I. M., Emídio, R., Mendes, E., & Paulo, A. (2023). G-quadruplexes in c-MYC promoter as targets for cancer therapy. Biomedicines, 11(3), 969. https://doi.org/10.3390/biomedicines11030969