

Sohag University
Faculty of Agriculture
Department of Genetics



جامعة سوهاج
كلية الزراعة
قسم الوراثة

المحاضرة الثامنة والتاسعة

وراثة الإنسان – الأمراض المرتبطة بالتغيرات الكروموسومية

المستوي الرابع لبرنامج التكنولوجيا الحيوية - وراثة

اعداد

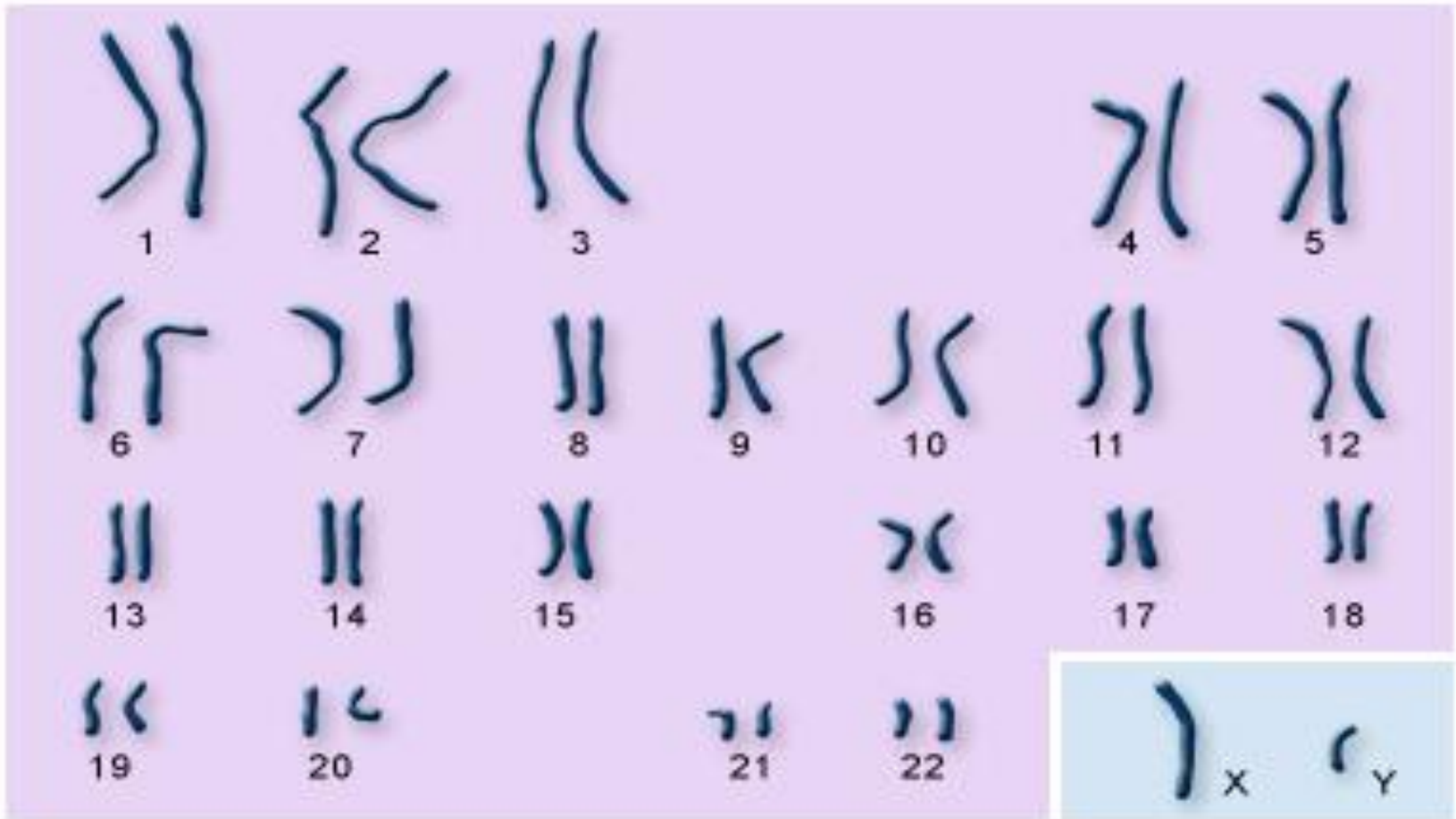
د. احمد يوسف محمد

قسم الوراثة – كلية الزراعة – جامعة سوهاج

Karyotype

- It is the set of chromosomes of an individual.
- It is the systematized arrangement of the chromosomes of a single cell.
- Chromosomes are arranged in groups A to G according to their shape & size.

Karyotype of a normal male

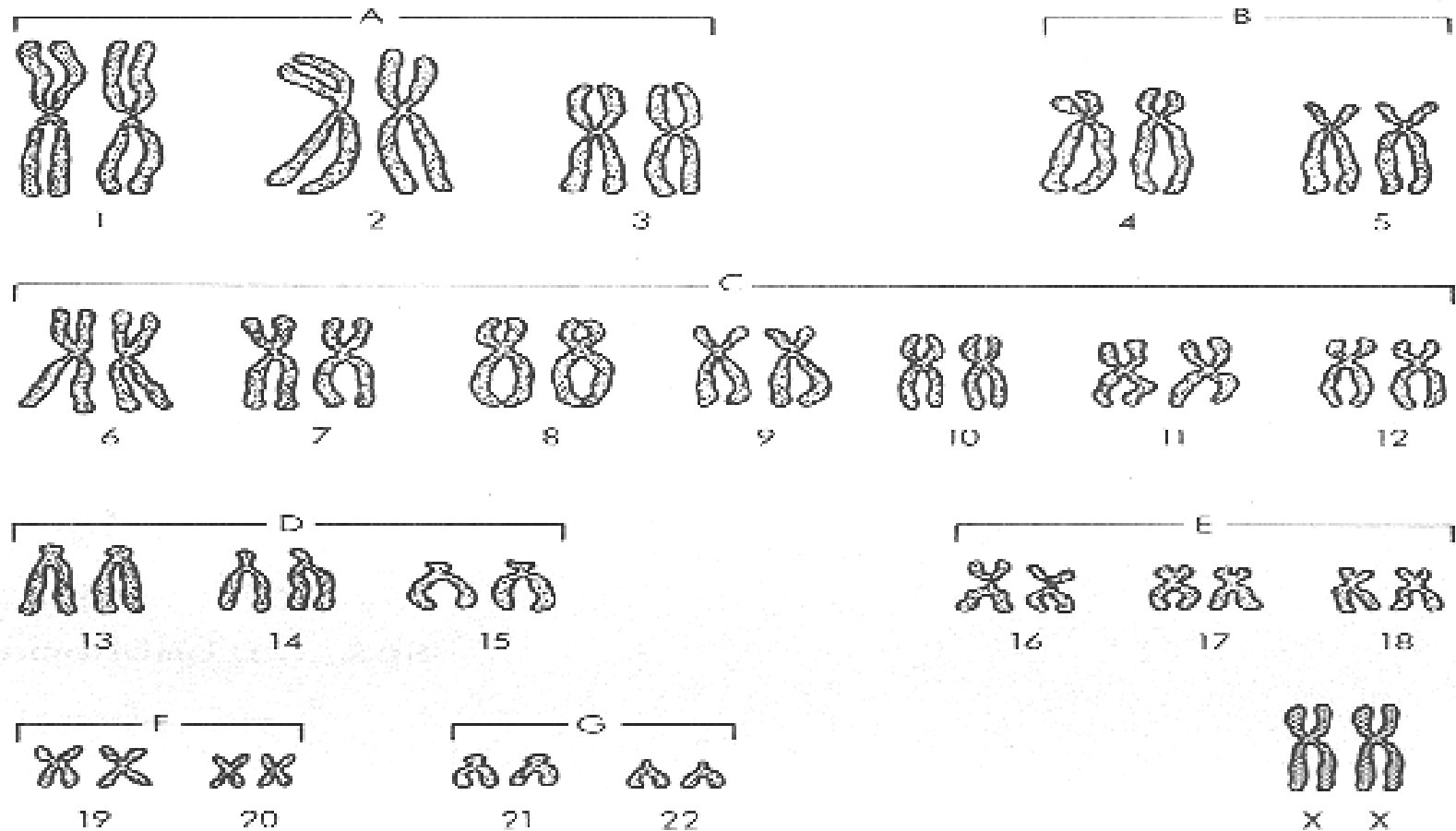


autosomes

sex chromosomes

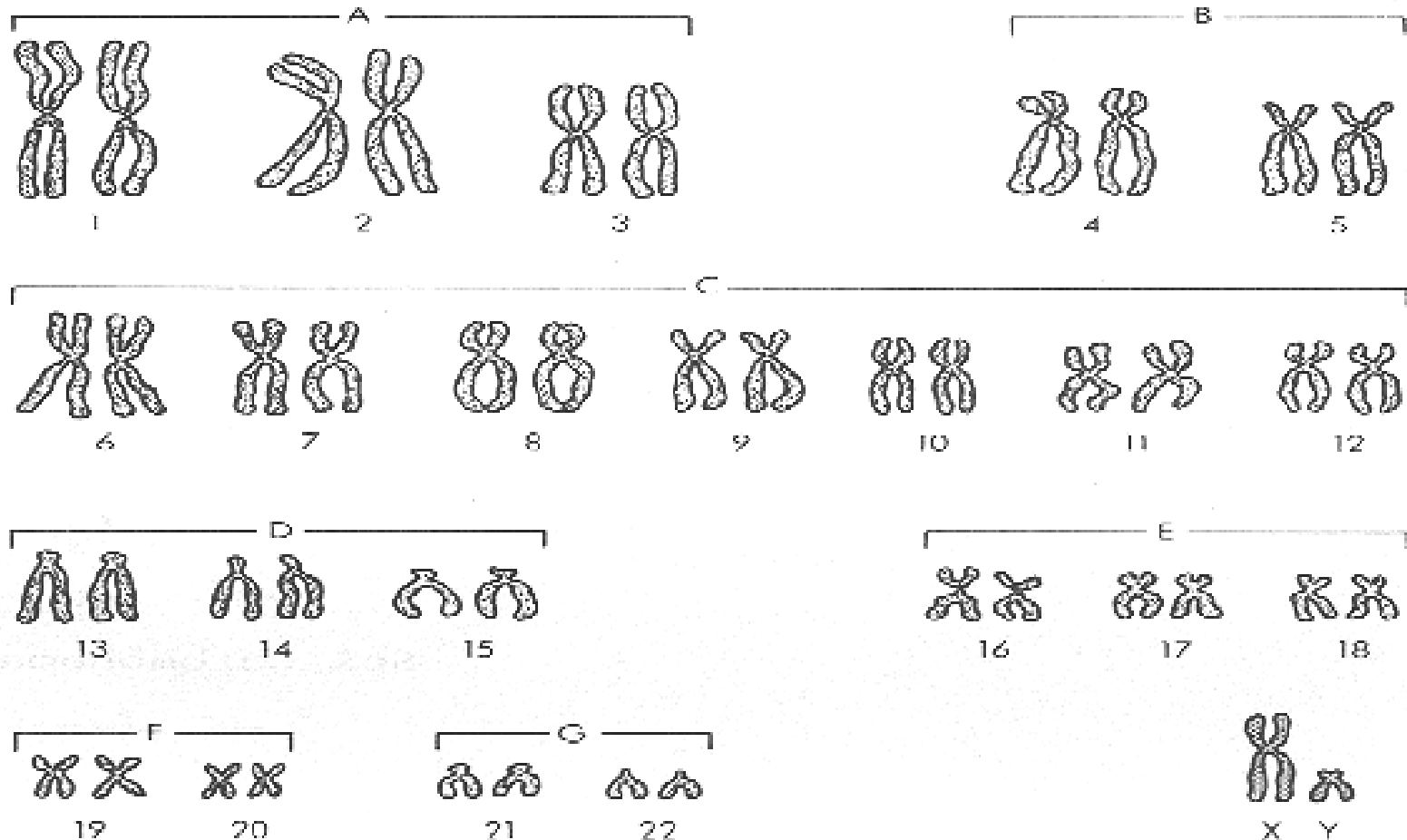
U.S. National Library of Medicine

Karyotype of a normal female



Normal Female

Karyotype of a normal male



Normal Male

Genetic Disorders

- **Chromosomal abnormalities**
- **Single gene disorders**
- **Multifactorial (polygenic) inheritance**
- **Unusual patterns e.g. mitochondrial inheritance**
- **Due to teratogens**

Chromosomal Abnormalities

Chromosomal Abnormalities

- Chromosomal abnormalities are either numerical or structural.
- They are a very common cause of early spontaneous miscarriage.
- Usually, but not always, cause multiple congenital anomalies and learning difficulties.

Chromosomal Abnormalities

- **Numerical** Aberrations (abnormalities)
 - Polyploidy: Multiple of the haploid ($>$ Diploid)
 - Aneuploidy: Abnormal number
- **Structural** abnormalities
 - Translocation
 - Deletion
 - Others

الأمراض المرتبطة بالطفرات الكروموسومية

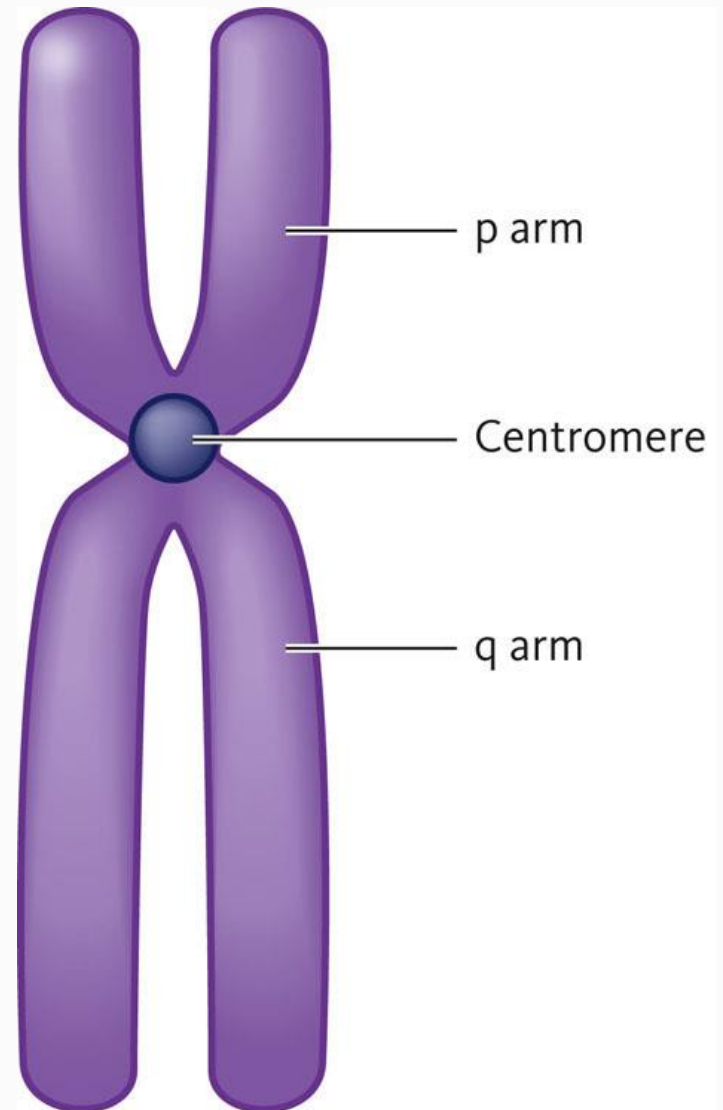
تحدث الأمراض المرتبطة بالتغيرات الكروموسومية بسبب الطفرات التي تظهر على الكروموسومات سواء كانت طفرات عددية Numerical mutations او تركيبية Structural mutations و أن هذه التغيرات يتزامن حدوثها على الاغلب مع الأحداث الجارية غير الطبيعية والتي تحصل اثناء الانقسام الخلوي الميتوزي او الاختزالي ويبين الجدول رقم ١ الرموز المستخدمة في وصف الهيئة الكروموسومية ومعانيها

جدول رقم (١) يبين الرموز المستخدمة في وصف الهيئة الكروموسومية ودلالاتها

الرمز	الدلالة
A الى G	المجاميع الكروموسومية
Y,X	كروموسومات الجنس
q ,p	p الذراع القصير ، q الذراع الطويل
Pter	قمة الذراع القصير
Qter	قمة الذراع الطويل
Cen	القطعة المركزية
Del	حذف
Dup	تضاعف
Der	اشتقاق الانتقال الكروموسومي
Dic	كروموسوم او قطعة كروموسومية تحتوي على قطعتين مركزيتين
Ins	ادخال
Inv	انقلاب
I	كروموسوم متماثل الاذرع
R	حلقي
Mat	من الام
Pat	من الاب
T	انتقال كروموسومي
S	تابع
H	كروموسومات من أب و ام
Upd	كروموسومات من اب واحد
-،+	+زيادة في عدد الكروموسومات & - نقص في عدد الكروموسومات
Tanxt	انتقال متكرر
Recpxt	انتقال متبادل
Robext	انتقال روبرتسوني

Chromosomes

- Thread-like structures in nucleus
- Carry genetic information
- Humans have 46
- Parts
 - Centromere
 - p arm
 - q arm
 - **Telomeres**

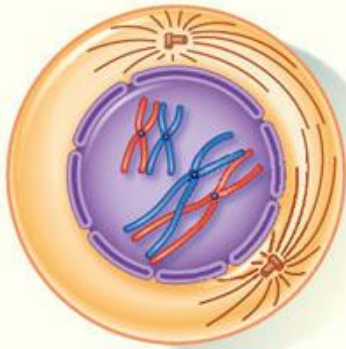


Changes in Chromosome Number

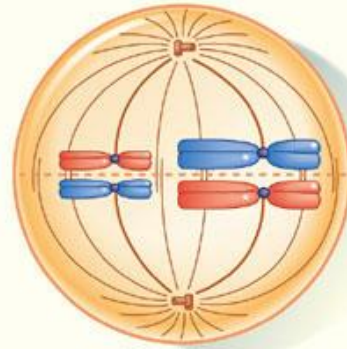
- Eggs and sperm are produced by **meiosis**
 - Begin with two copies of each chromosome (46)
 - Two divisions meiosis I and meiosis II
 - **Homologous chromosome pairs** separate
 - Produces **haploid** cells with one copy of each chromosome (23)
-

Meiosis: Produces Haploid Cells

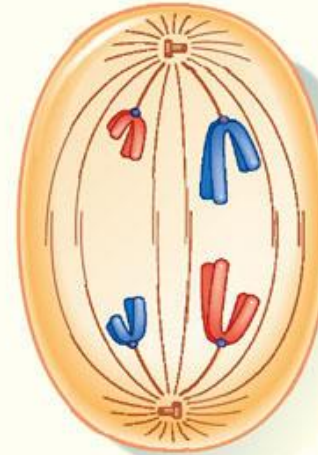
MEIOSIS I



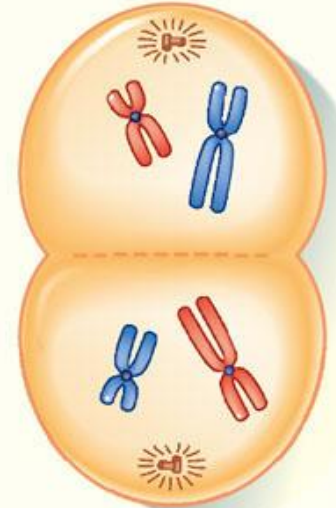
Before cells begin meiosis, the chromosomes duplicate. As meiosis begins, chromosomes coil and shorten, and become visible in the microscope. Each chromosome has a matching partner and the two chromosomes may exchange parts (cross over) during this stage, called **prophase I**.



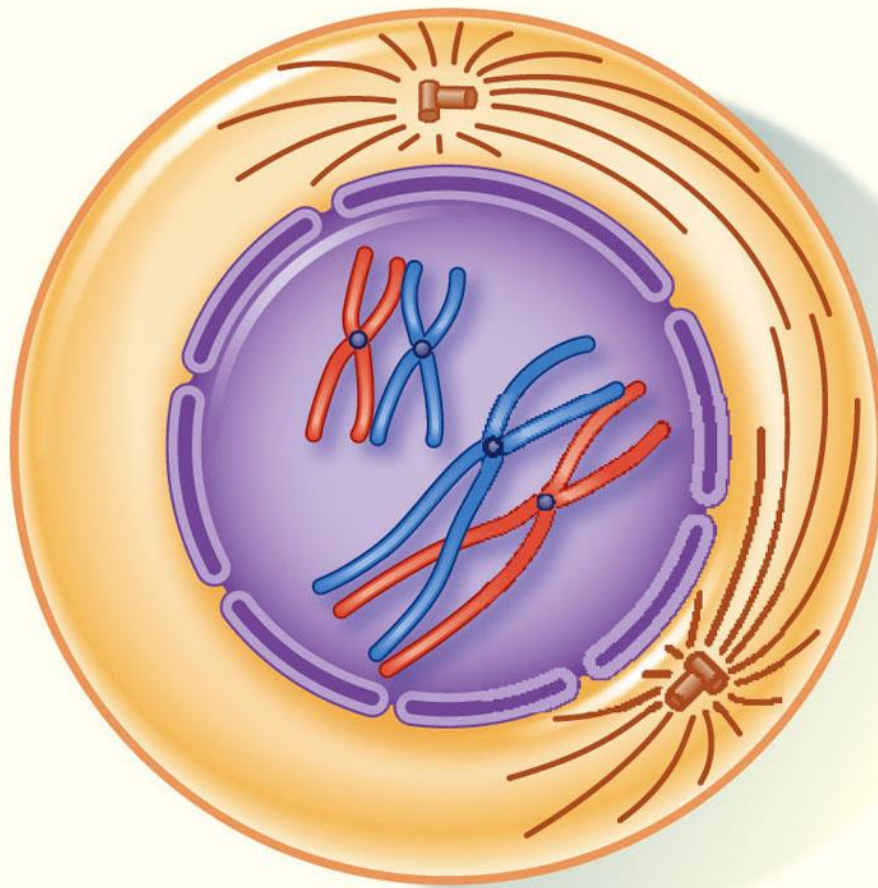
The chromosome pairs line up along the middle of the cell, and spindle fibers attach to the *centromere* of each pair. This stage is called **metaphase I**.



Members of each homologous pair separate and move toward opposite sides of the cell. This stage is called **anaphase I**.

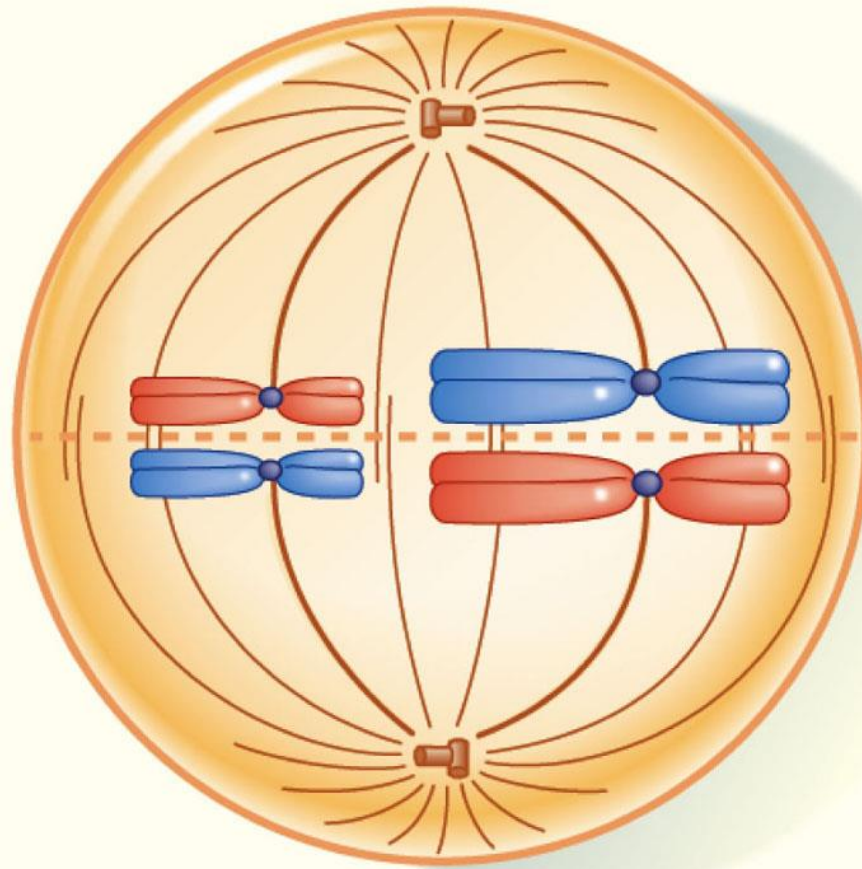


The chromosomes reach opposite poles of the cell, and the nuclei begin to re-form. This stage is called **telophase I**. The cytoplasm divides, and two cells are formed. These cells have half the number of chromosomes of the original cells and are called *haploid* cells.



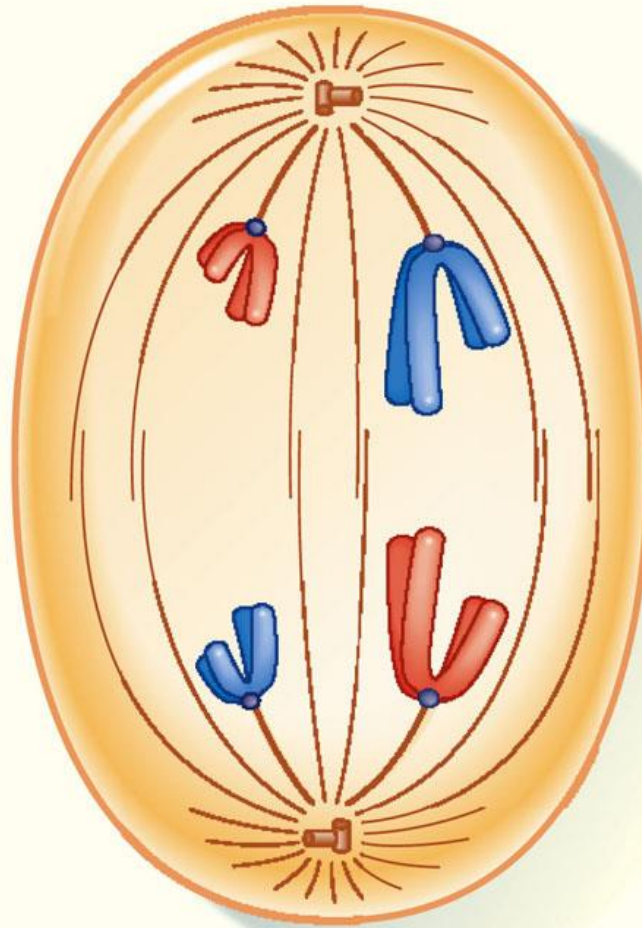
© Brooks/Cole, Cengage Learning

Before cells begin meiosis, the chromosomes duplicate. As meiosis begins, chromosomes coil and shorten, and become visible in the microscope. Each chromosome has a matching partner and the two chromosomes may exchange parts (cross over) during this stage, called prophase I.



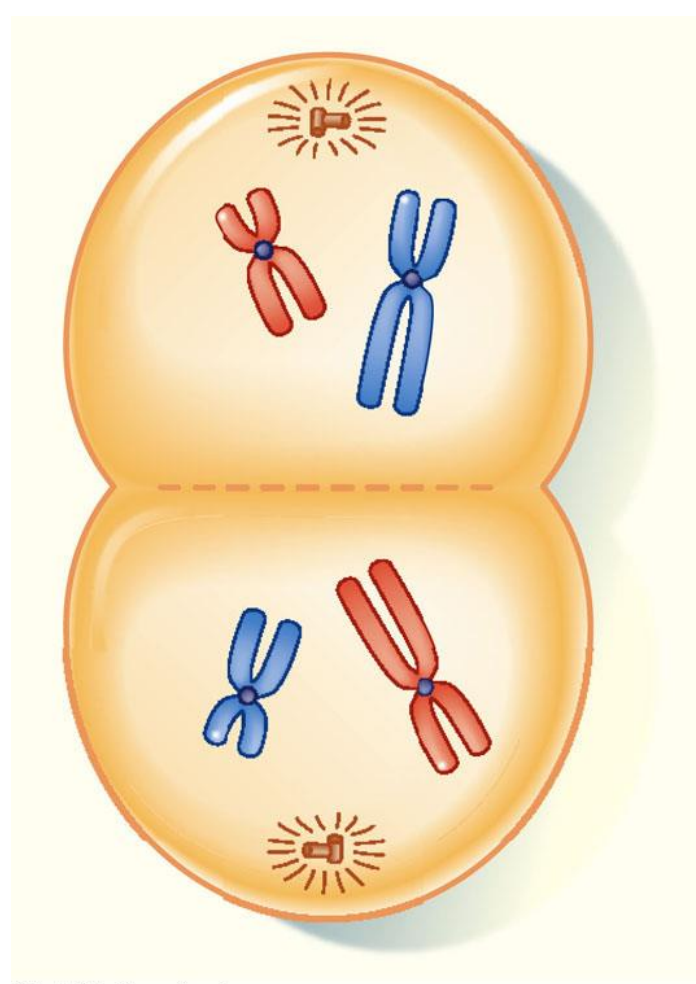
© Brooks/Cole, Cengage Learning

The chromosome pairs line up along the middle of the cell, and spindle fibers attach to the centromere of each pair. This stage is called metaphase I.



© Brooks/Cole, Cengage Learning

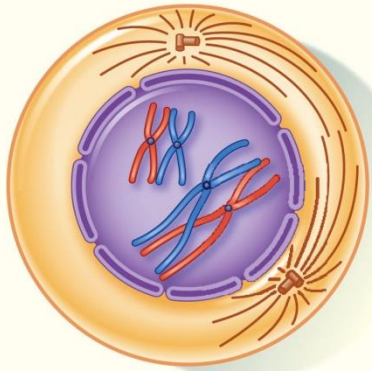
Members of each homologous pair separate and move toward opposite sides of the cell. This stage is called anaphase I.



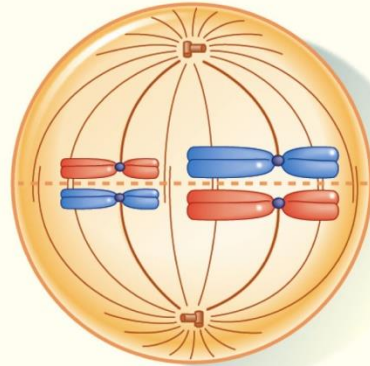
© Brooks/Cole, Cengage Learning

The chromosomes reach opposite poles of the cell, and the nuclei begin to re-form. This stage is called telophase I. The cytoplasm divides, and two cells are formed. These cells have half the number of chromosomes of the original cells and are called haploid cells.

MEIOSIS I

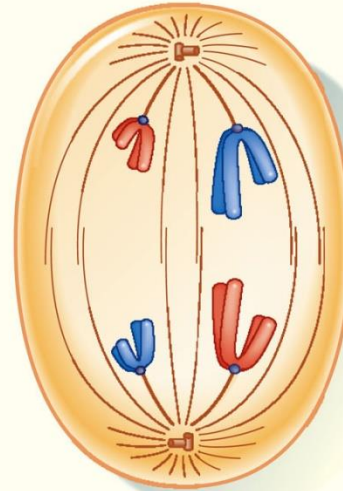


© Brooks/Cole, Cengage Learning



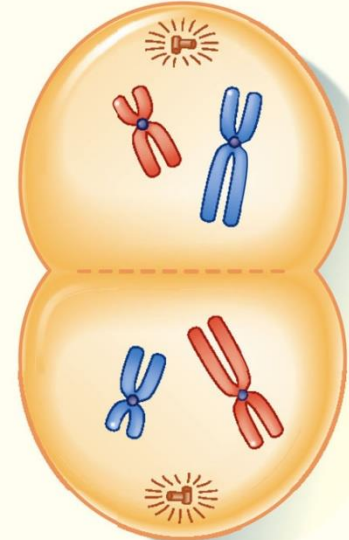
© Brooks/Cole, Cengage Learning

The chromosome pairs line up along the middle of the cell, and spindle fibers attach to the centromere of each pair. This stage is called metaphase I.



© Brooks/Cole, Cengage Learning

Members of each homologous pair separate and move toward opposite sides of the cell. This stage is called anaphase I.



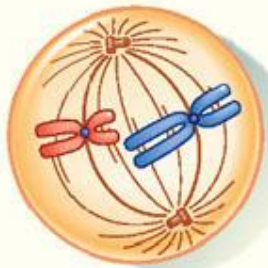
© Brooks/Cole, Cengage Learning

The chromosomes reach opposite poles of the cell, and the nuclei begin to re-form. This stage is called telophase I. The cytoplasm divides, and two cells are formed. These cells have half the number of chromosomes of the original cells and are called haploid cells.

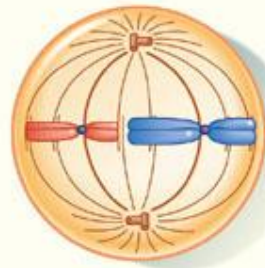
Before cells begin meiosis, the chromosomes duplicate. As meiosis begins, chromosomes coil and shorten, and become visible in the microscope. Each chromosome has a matching partner and the two chromosomes may exchange parts (cross over) during this stage, called prophase I.

Meiosis: Produces Haploid Cells

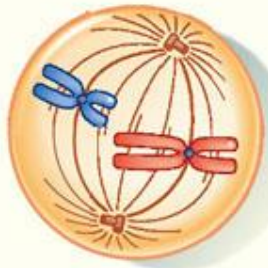
MEIOSIS II



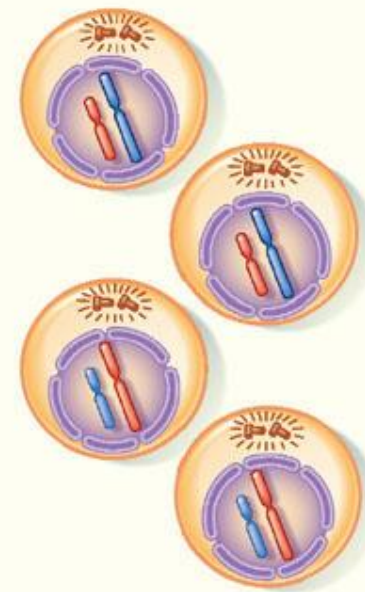
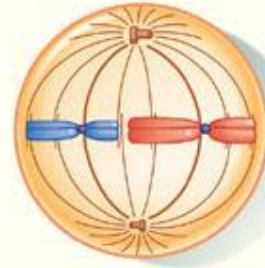
Two cells formed during meiosis I. In **prophase II**, the chromosomes of these cells become coiled, and move toward the center of the cell.



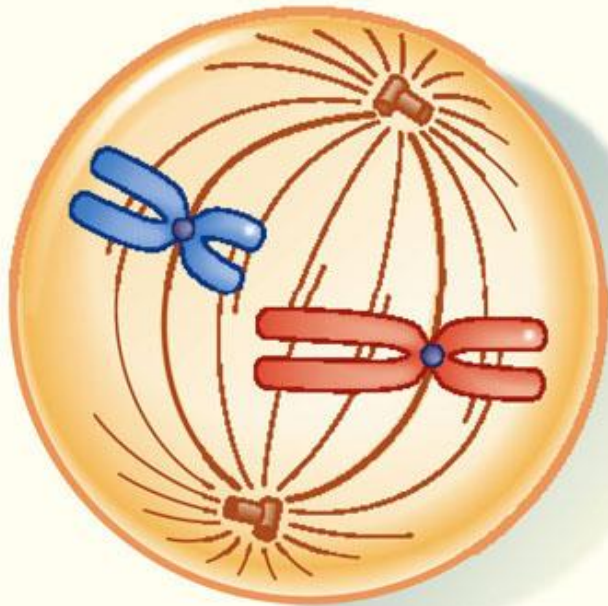
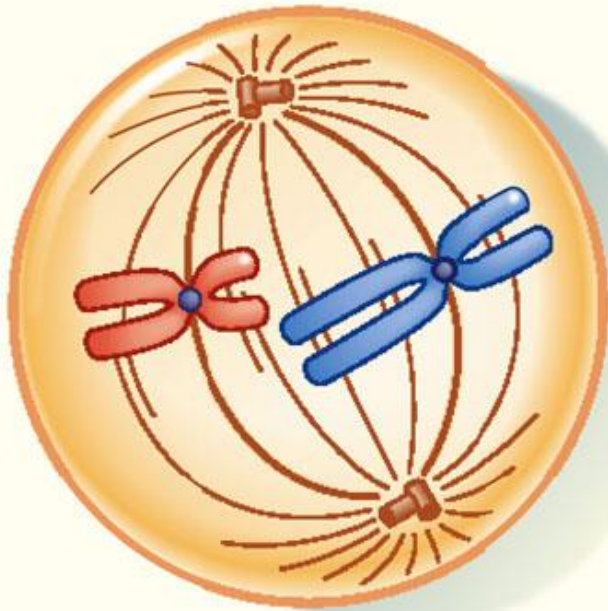
The 23 chromosomes in each cell attach to spindle fibers at their centromeres. This stage is called **metaphase II**.



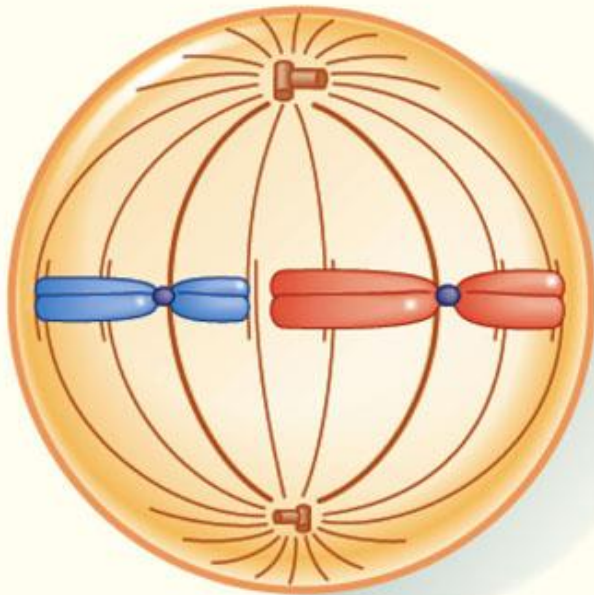
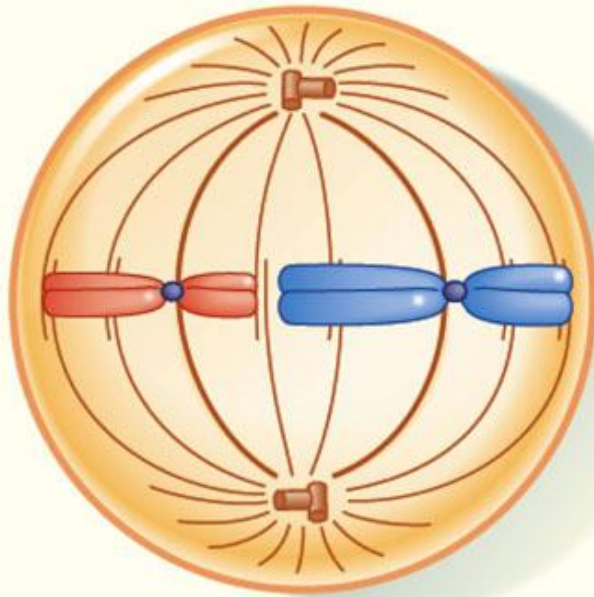
Each centromere divides, and the newly formed chromosomes (also called sister chromatids) move to opposite ends of the cell. This stage is called **anaphase II**.



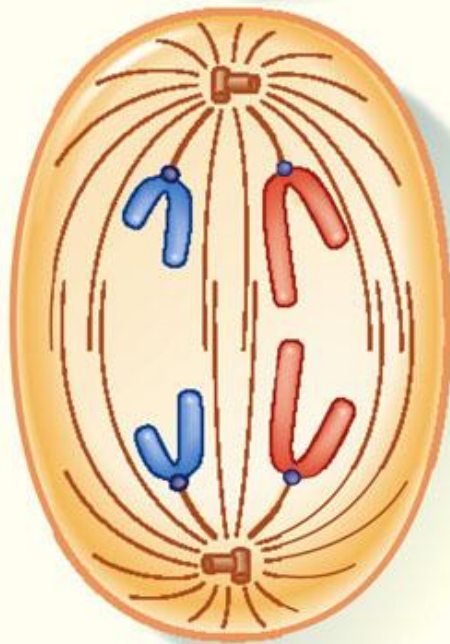
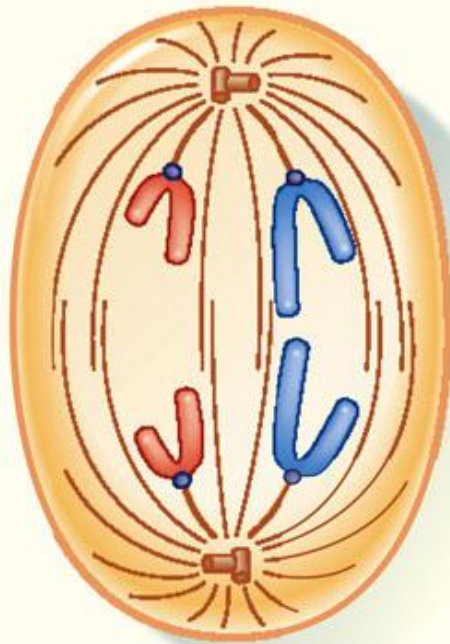
Finally, the chromosomes uncoil and the nuclear membrane re-forms. This stage is called **telophase II**. After the cytoplasm divides, the result is four cells, each with the haploid number of chromosomes. Meiosis is now completed.



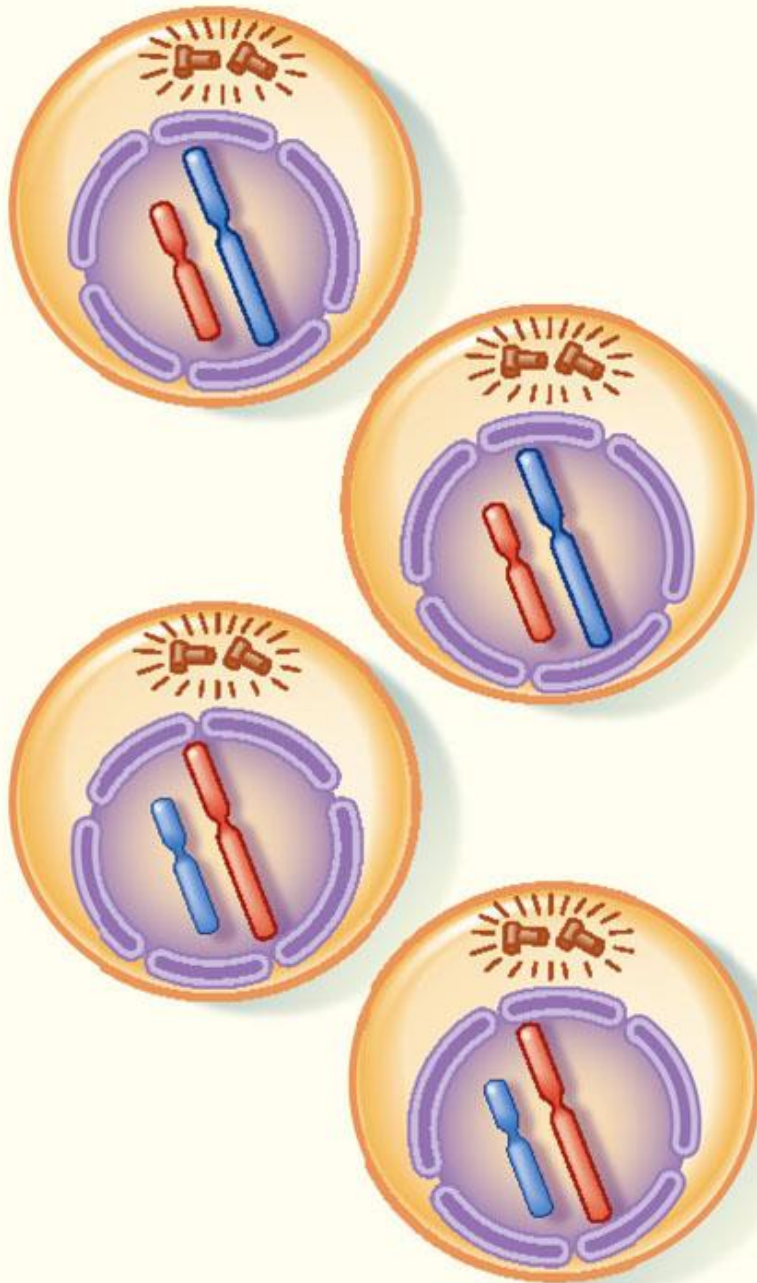
Two cells formed during meiosis I. In prophase II, the chromosomes of these cells become coiled, and move toward the center of the cell.



The 23 chromosomes in each cell attach to spindle fibers at their centromeres. This stage is called metaphase II.

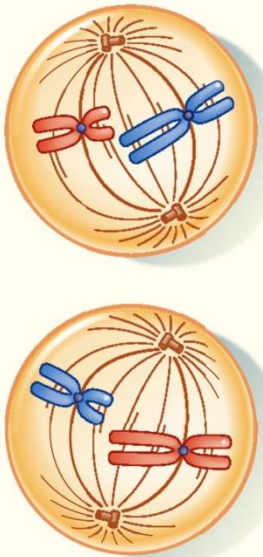


Each centromere divides, and the newly formed chromosomes (also called sister chromatids) move to opposite ends of the cell. This stage is called anaphase II.



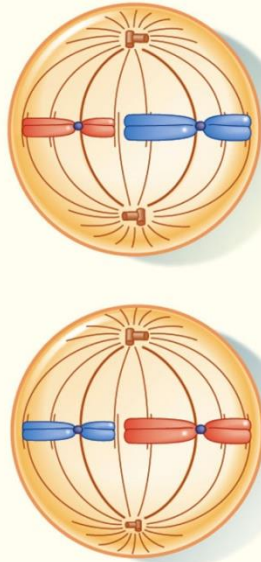
Finally, the chromosomes uncoil and the nuclear membrane re-forms. This stage is called telophase II. After the cytoplasm divides, the result is four cells, each with the haploid number of chromosomes. Meiosis is now completed.

MEIOSIS II



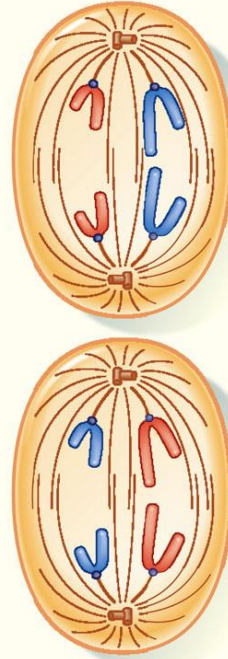
© Brooks/Cole, Cengage Learning

Two cells formed during meiosis I. In prophase II, the chromosomes of these cells become coiled, and move toward the center of the cell.



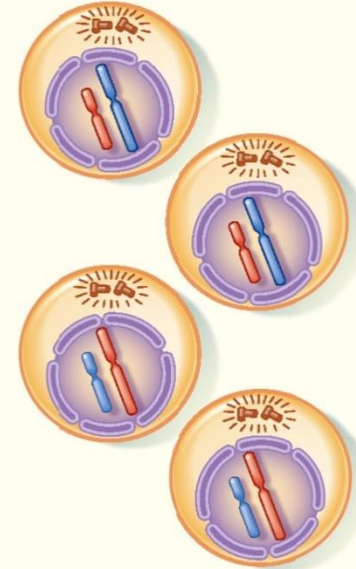
© Brooks/Cole, Cengage Learning

The 23 chromosomes in each cell attach to spindle fibers at their centromeres. This stage is called metaphase II.



© Brooks/Cole, Cengage Learning

Each centromere divides, and the newly formed chromosomes (also called sister chromatids) move to opposite ends of the cell. This stage is called anaphase II.



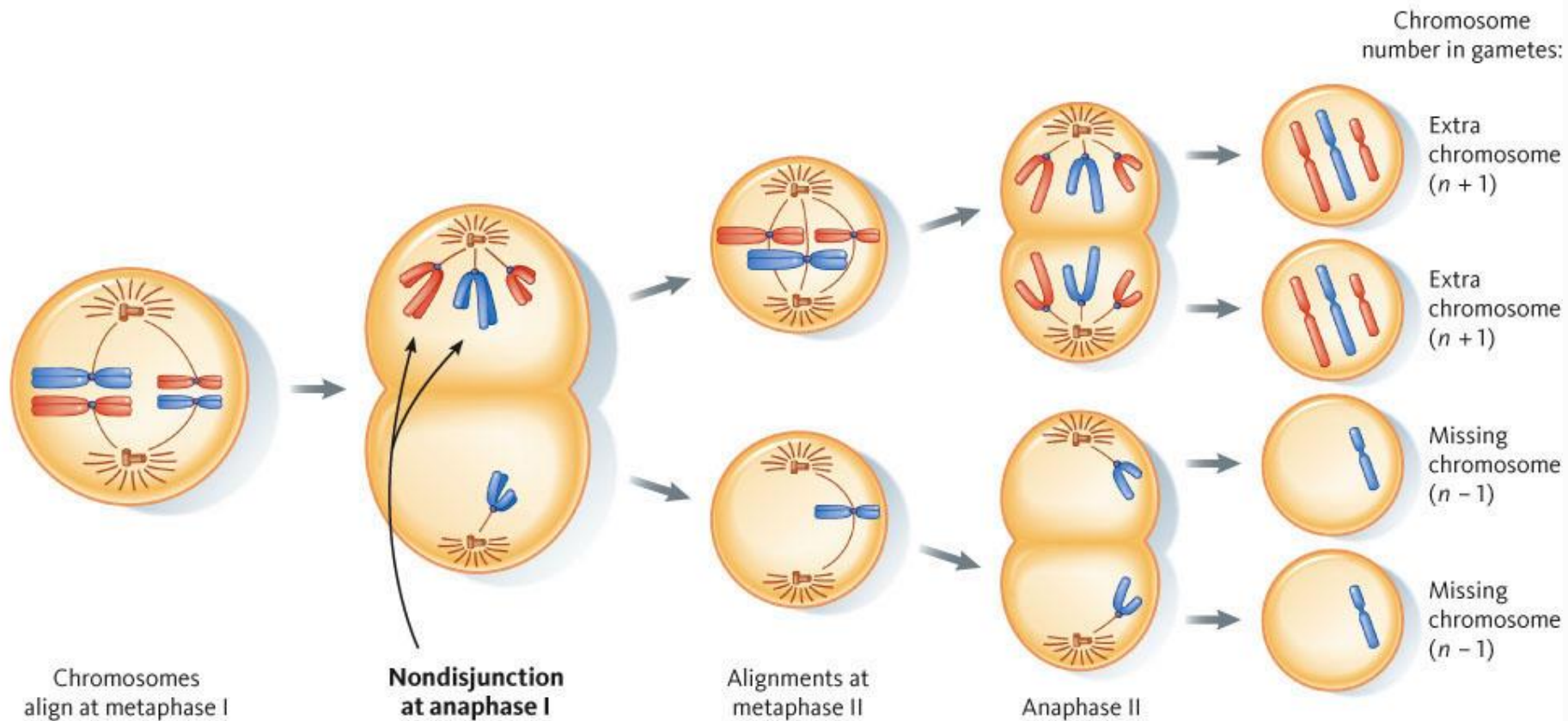
© Brooks/Cole, Cengage Learning

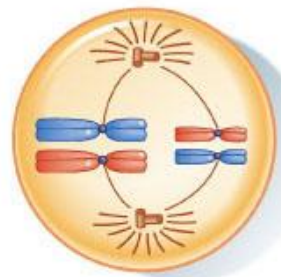
Finally, the chromosomes uncoil and the nuclear membrane re-forms. This stage is called telophase II. After the cytoplasm divides, the result is four cells, each with the haploid number of chromosomes. Meiosis is now completed.

Nondisjunction

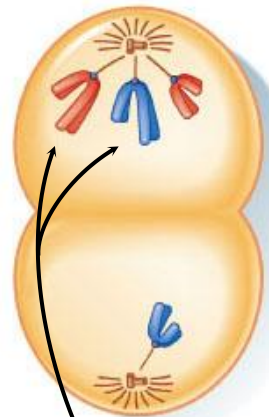
- Chromosomes fail to separate
 - Results in gametes and zygote with an abnormal chromosome number
 - **Aneuploidy** is variations in chromosome number that involve one or more chromosomes
 - Most aneuploidy from errors in meiosis
-

Nondisjunction

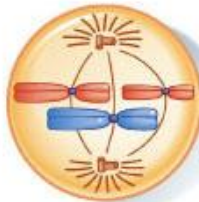




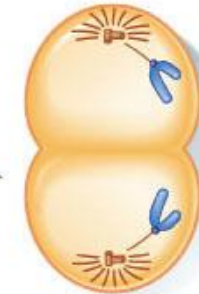
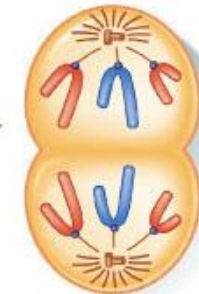
Chromosomes align at metaphase I



Nondisjunction at anaphase I



Alignments at metaphase II



Anaphase II



Extra chromosome ($n + 1$)



Extra chromosome ($n + 1$)

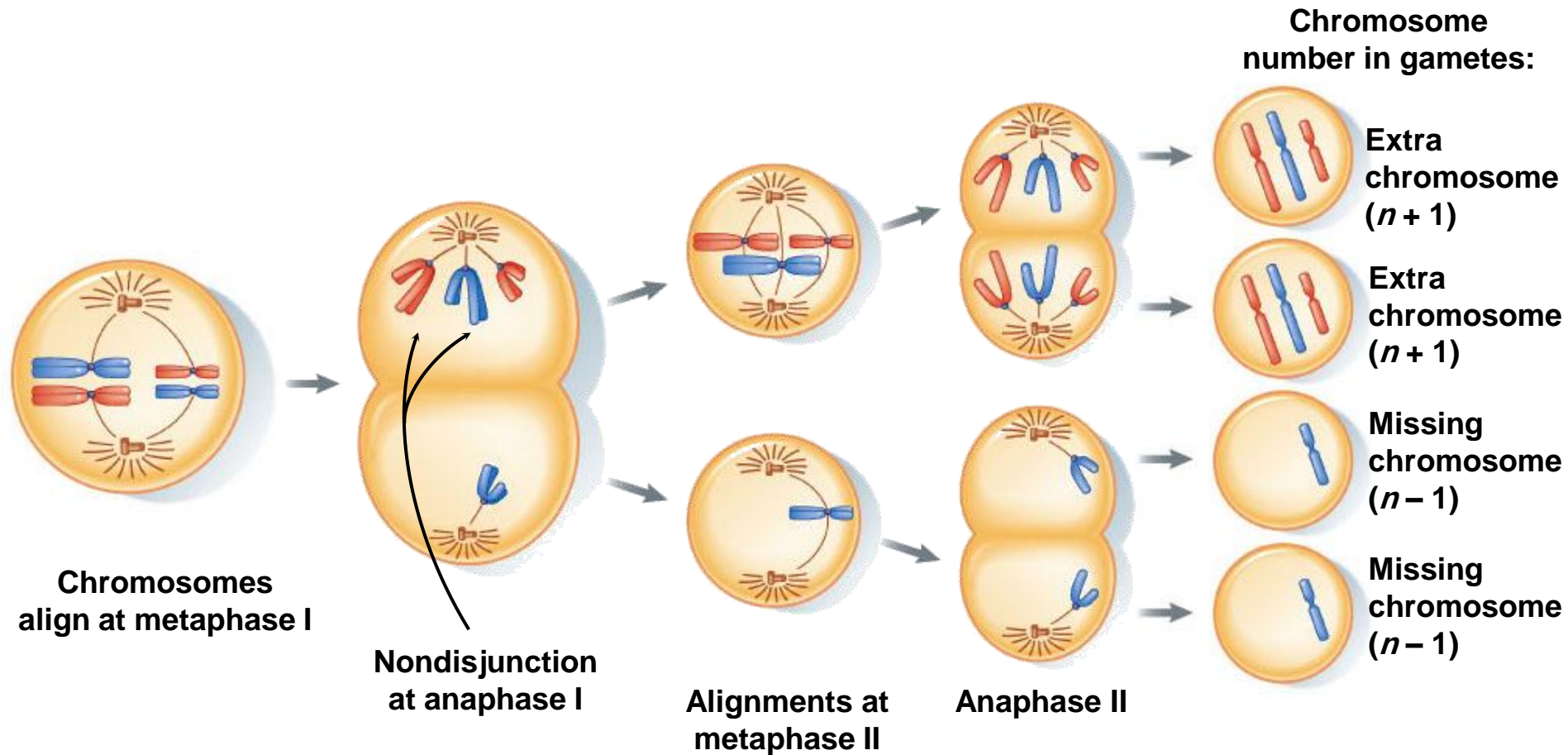


Missing chromosome ($n - 1$)



Missing chromosome ($n - 1$)

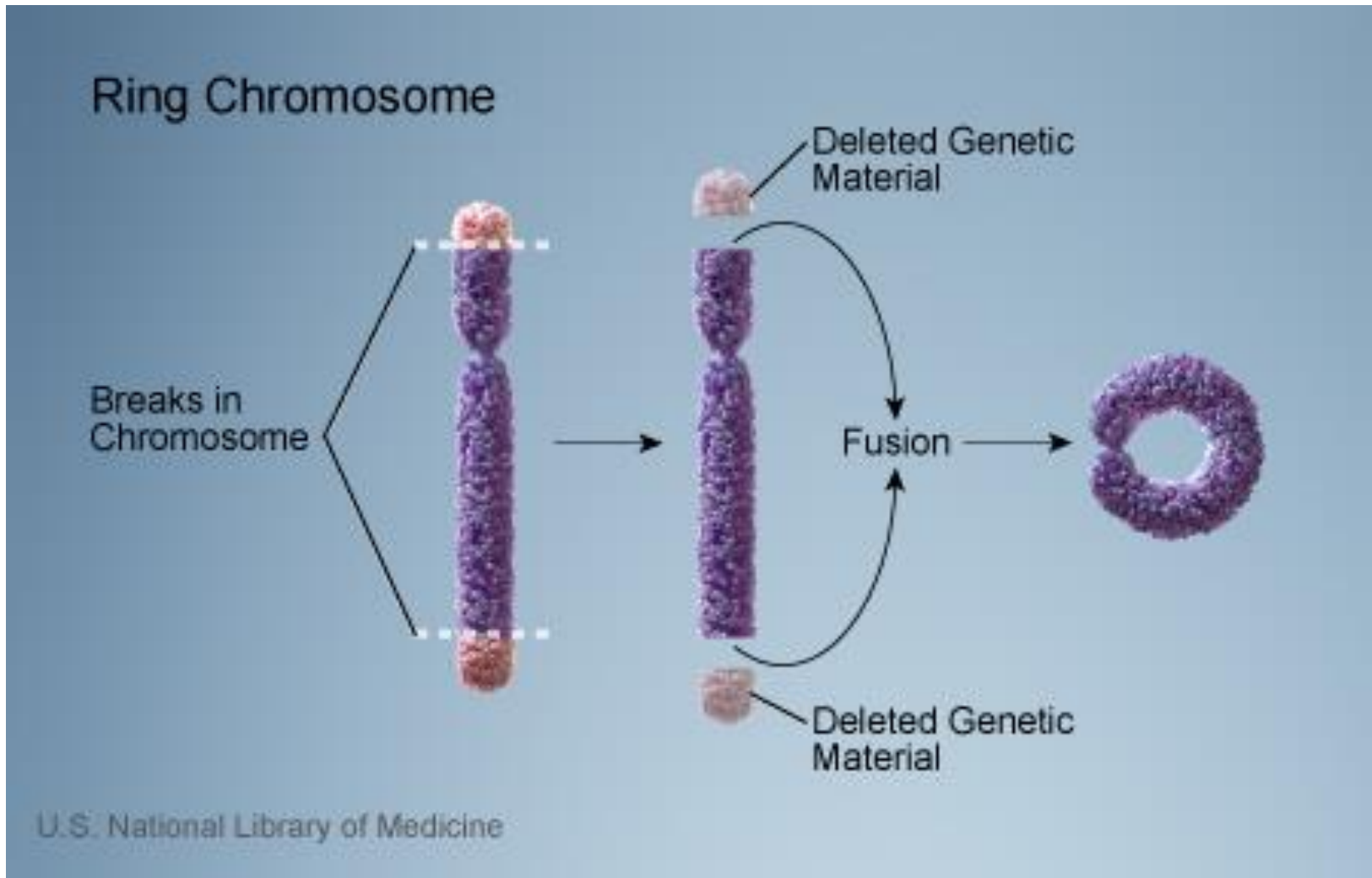
Chromosome number in gametes:



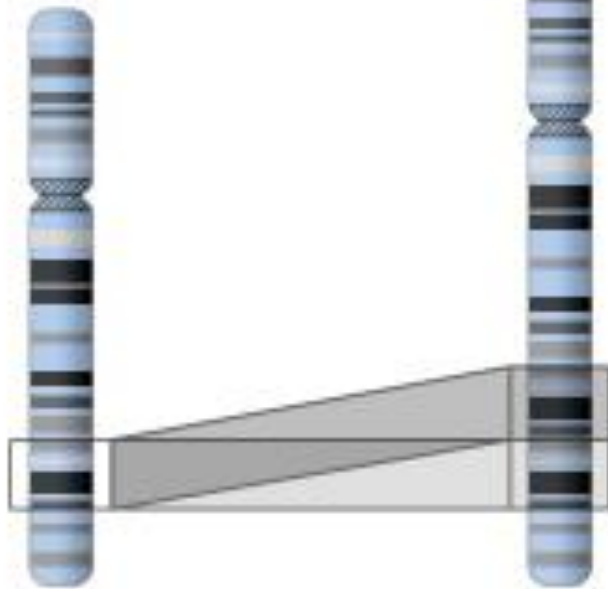
Other Chromosomal Variations

- **Polyploidy:** multiple sets of chromosomes
 - **Euploid:** normal two copies of each chromosome
 - **Trisomy:** three copies of one chromosome
 - **Monosomy:** only one copy of a chromosome
 - Structural changes: duplication, deletion, inversion, translocation
-

Structural abnormalities



Structural abnormalities



Normal chromosome 10

Duplicated chromosome 10q

© Clinical Tools, Inc.



Normal chromosome 5

© Clinical Tools, Inc.



Deleted chromosome 5p

Structural abnormalities

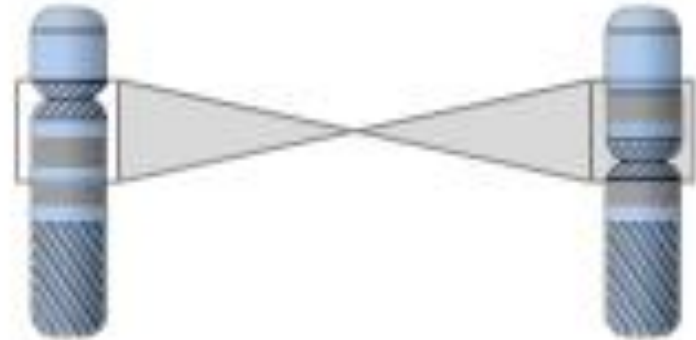


Normal
X chromosome

© Clinical Tools, Inc.



isochromosome
i(Xq)

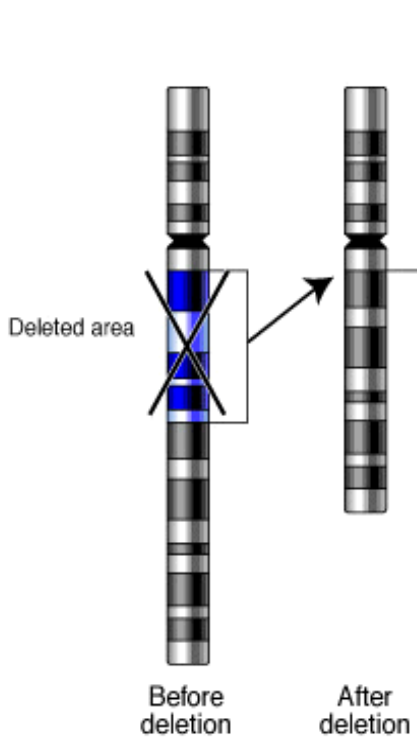


Normal
Y chromosome

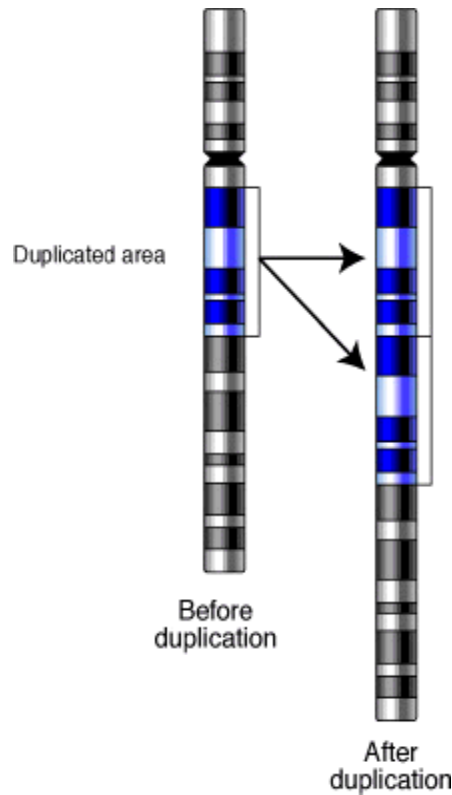
Y chromosome
with inversion

© Clinical Tools, Inc.

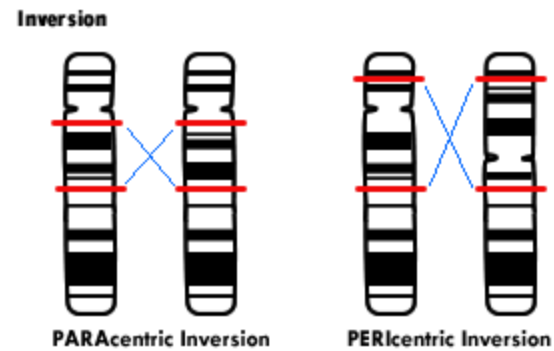
Structural Abnormalities



Deletion

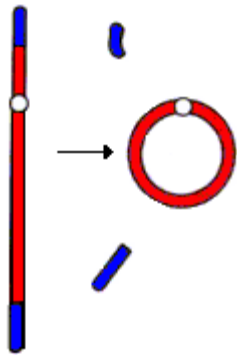


Duplication

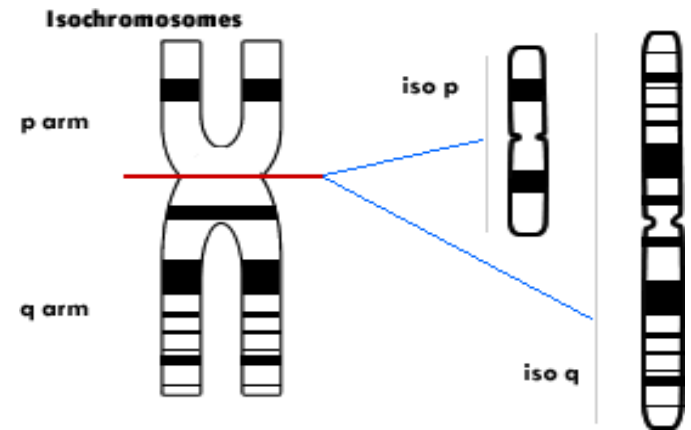


Inversion

Structural Abnormalities

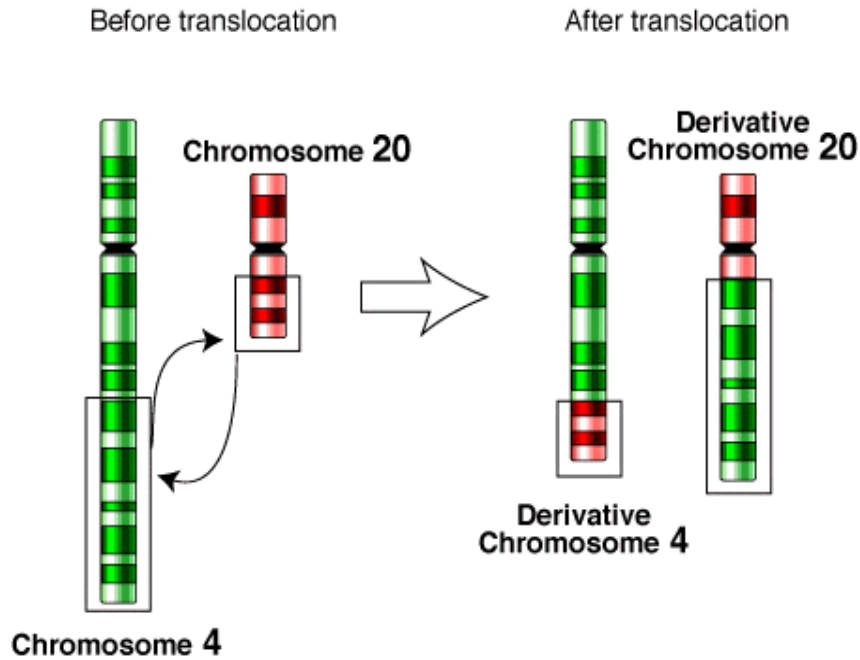


Ring chromosome

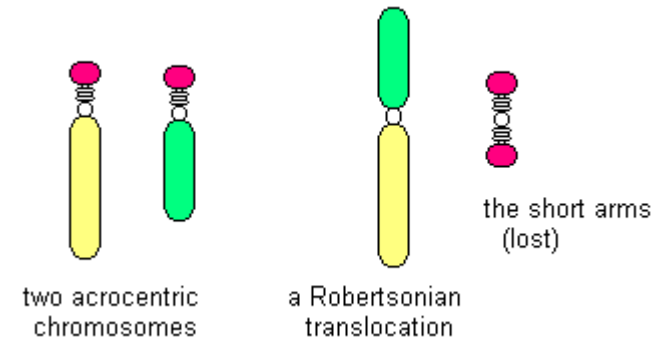


Isochromosome

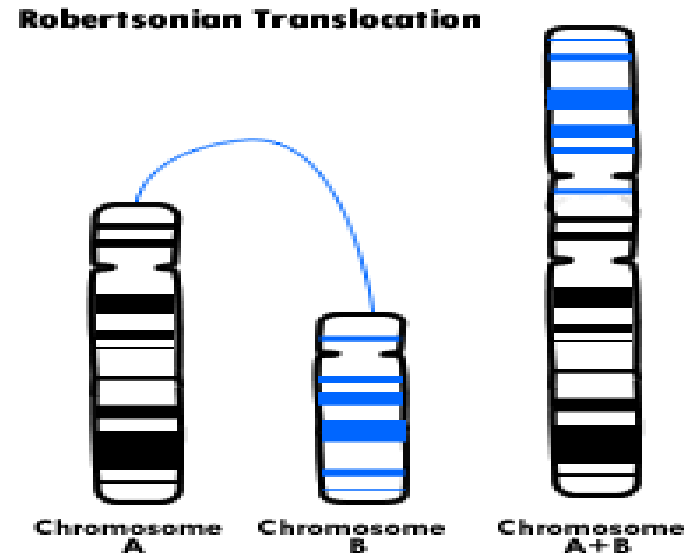
Structural abnormalities



Reciprocal Translocation



Robertsonian Translocation



Reciprocal translocations

- An exchange of material between two different chromosomes is called a reciprocal translocation. When this exchange involves no loss or gain of chromosomal material, the translocation is 'balanced' and has no phenotypic effect.
- Balanced reciprocal translocations are relatively common, occurring in 1 in 500 of the general population.

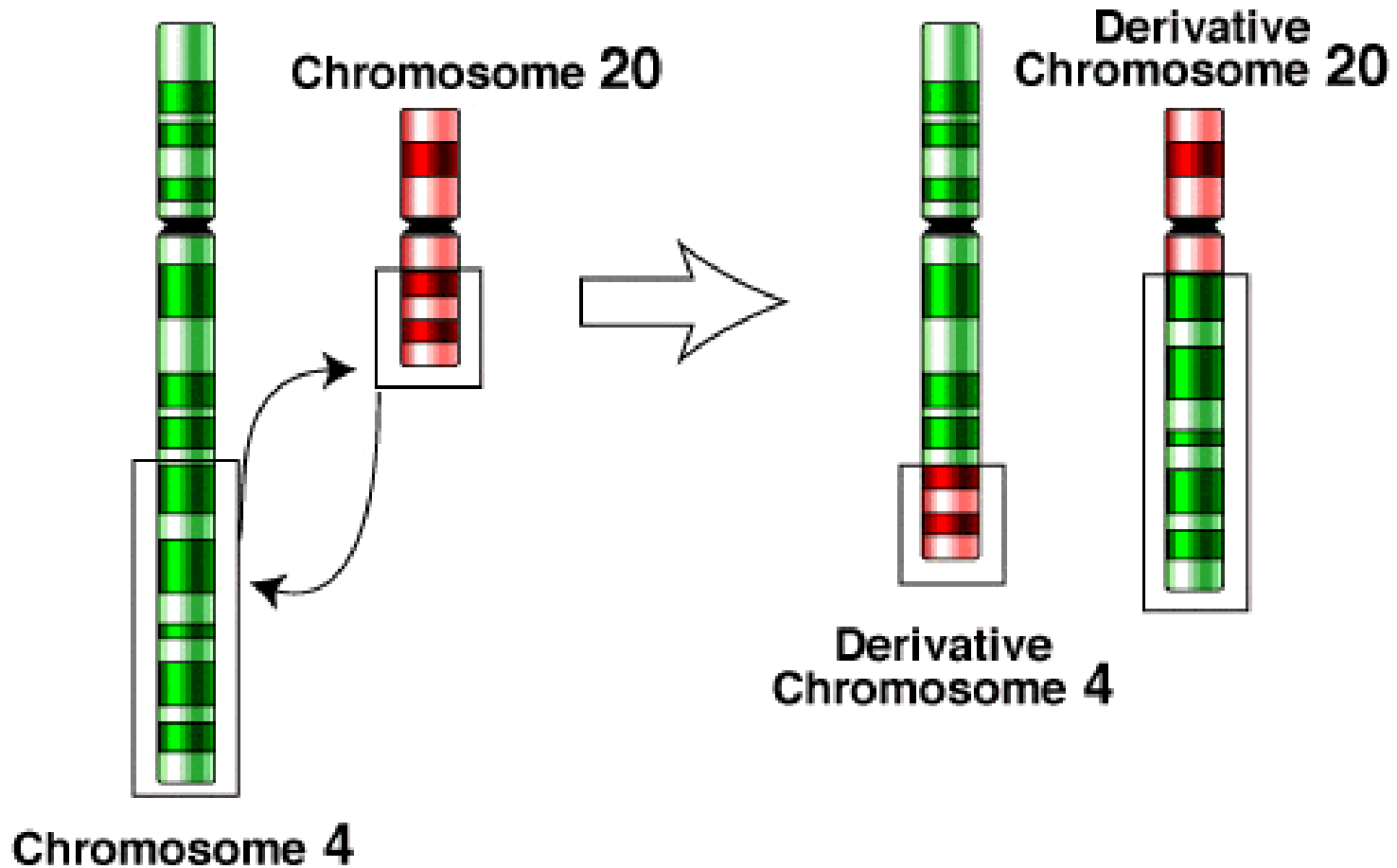
Reciprocal translocations

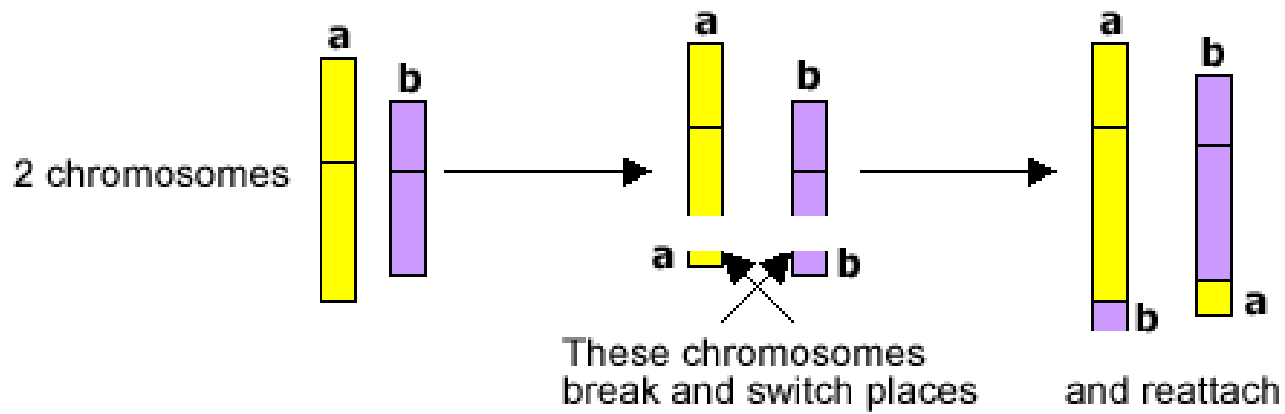
- Finding a balanced translocation in one parent indicates a recurrence risk for future pregnancies and antenatal diagnosis by chorionic villus sampling or amniocentesis should be offered as well as testing of relatives.

Reciprocal Translocation

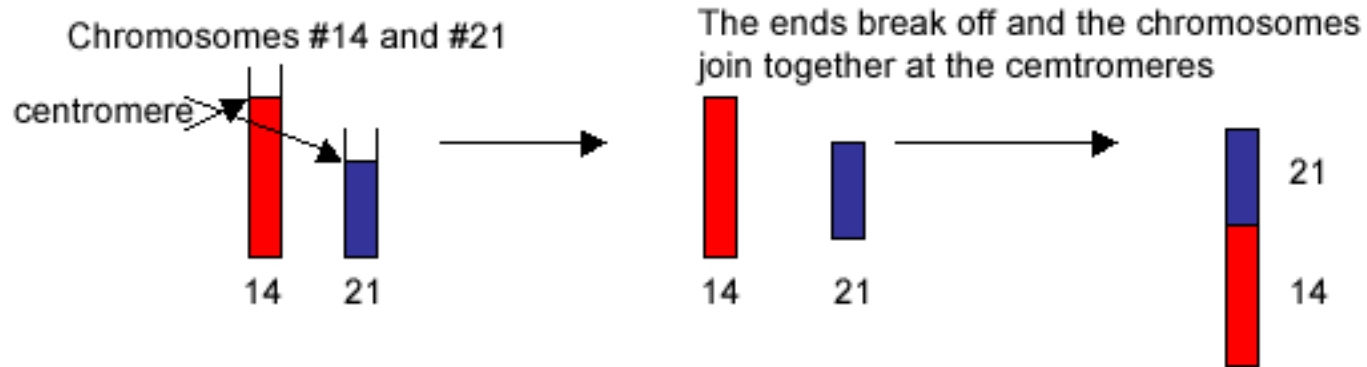
Before translocation

After translocation



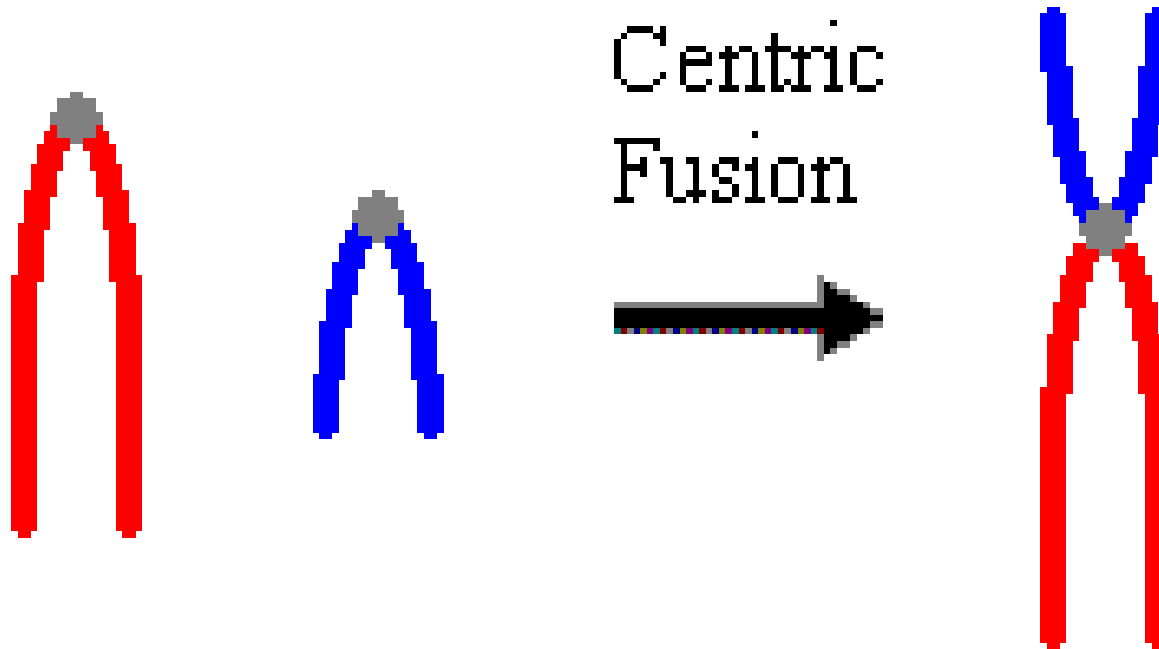


Reciprocal Translocation



Robertsonian Translocation

Robertsonian Translocation

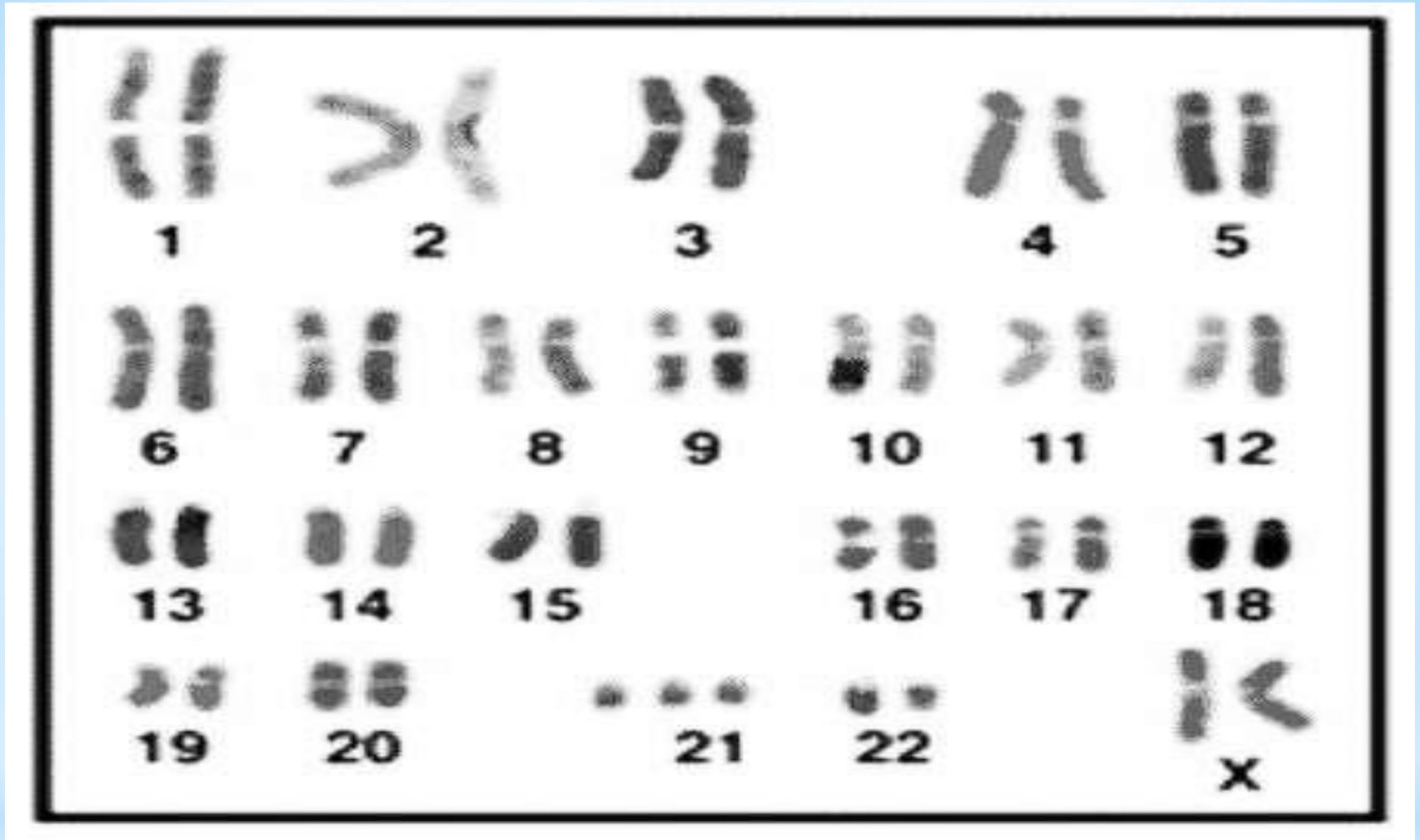


بعض الأمثلة علي التغيرات الكروموسومية في الإنسان

اولا : الأمراض المرتبطة بالتغيرات في الكروموسومات الجسمية:

١. متلازمة داون (المنغولي) (Down's syndrome (Mongolism)

وصفت هذه الحالة لأول مرة من قبل الطبيب Seguin عام ١٨٤٨ وفي العام ١٨٦٠م عرفت حالة المرض من قبل داون Down والذي اقترن اسمه بهذه المتلازمة يبلغ تكرار هذه الحالة الكل ٧٠٠ حالة وان الاجهاض يحصل في ٦٠ % من الاجنة المصابة بالمرض قبل اكتمال نموها . تنتج هذه الحالة المرضية بسبب زيادة كروموسوم واحد في الزوج الحادي والعشرين ، والذي يصبح بثلاثة كروموسومات بدلا من الحالة الثنائية شكل رقم (١) والزيادة هذه ناتجة عن عدم انفصال زوج الكروموسومات الجسمية رقم ٢١ انفصالا طبيعيا في احد الابوين اثناء الانقسام الاختزالي.



شكل (١) الهيئة الكروموسومية لطفل منغولي

ويشير بعض الباحثين الى ان السبب في ذلك يعود الى تقدم الام في السن، وان ٥ % من حالات الاصابة بهذه المتلازمة تعود الى اسباب وراثية كروموسومية اخرى . اذ وجد ان للام علاقة لظهور هذه المتلازمة في ٨٥ % من الحالات اما علاقة الاب فكانت في ١٥ % منها . يمكن تشخيص اطفال هذه الثلاثية عن طريق تحليل الهيئة الكروموسومية Karyotype. يتصف المصاب بهذا المرض بالتخلف العقلي وقصر القامة وذا وجه متسع دائري وجبهة بارزة وانف مضغوط وتكون جفونه كجفون المنغوليين شكل رقم (٢)



شكل (٢) يبين صفات طفل مصاب بمتلازمة داون (المنغوليا)

٢. متلازمة باتو (Trisomy 13) Patau's syndrome

تنتج هذه الحالة بسبب وجود كروموسوم رقم ١٣ بثلاث نسخ مما يؤدي إلى حصول زيادة في عدد الكروموسومات إلى ٤٧ ، يؤدي وجود هذه الزيادة إلى حصول تشوهات جسمية للأعضاء الداخلية والخارجية وتخلف عقلي .فقد وصفت هذه المتلازمة من قبل الطبيب K. Patau عام ١٩٦٠ ويبلغ تكرار هذه المتلازمة ١ لكل ٢٠٠٠٠ كما ويتميز المصابون من الاطفال حديثي الولادة بهذه المتلازمة بظهور الجبهة العريضة وضيق في فتحات العينين وقد تغيب الاعين تماماً في الحالات الشديدة فضلاً عن تشوه شكل الاذنين وشقوق في الشفة العليا وسقف الفم وظهور اصابع زائدة في اليدين والقدمين وان معظم الاجنة الحاملة لهذه المتلازمة تتعرض للاجهاض التلقائي مبكراً ، كما ويموت نصف المواليد المصابين بها بعد شهر من الولادة اما النصف الاخر فيموتون خلال سنة من الولادة شكل رقم (٣ و ٤)



شكل رقم (٣) يبين المظاهر الشكلية لطفل مصاب بمتلازمة باتو



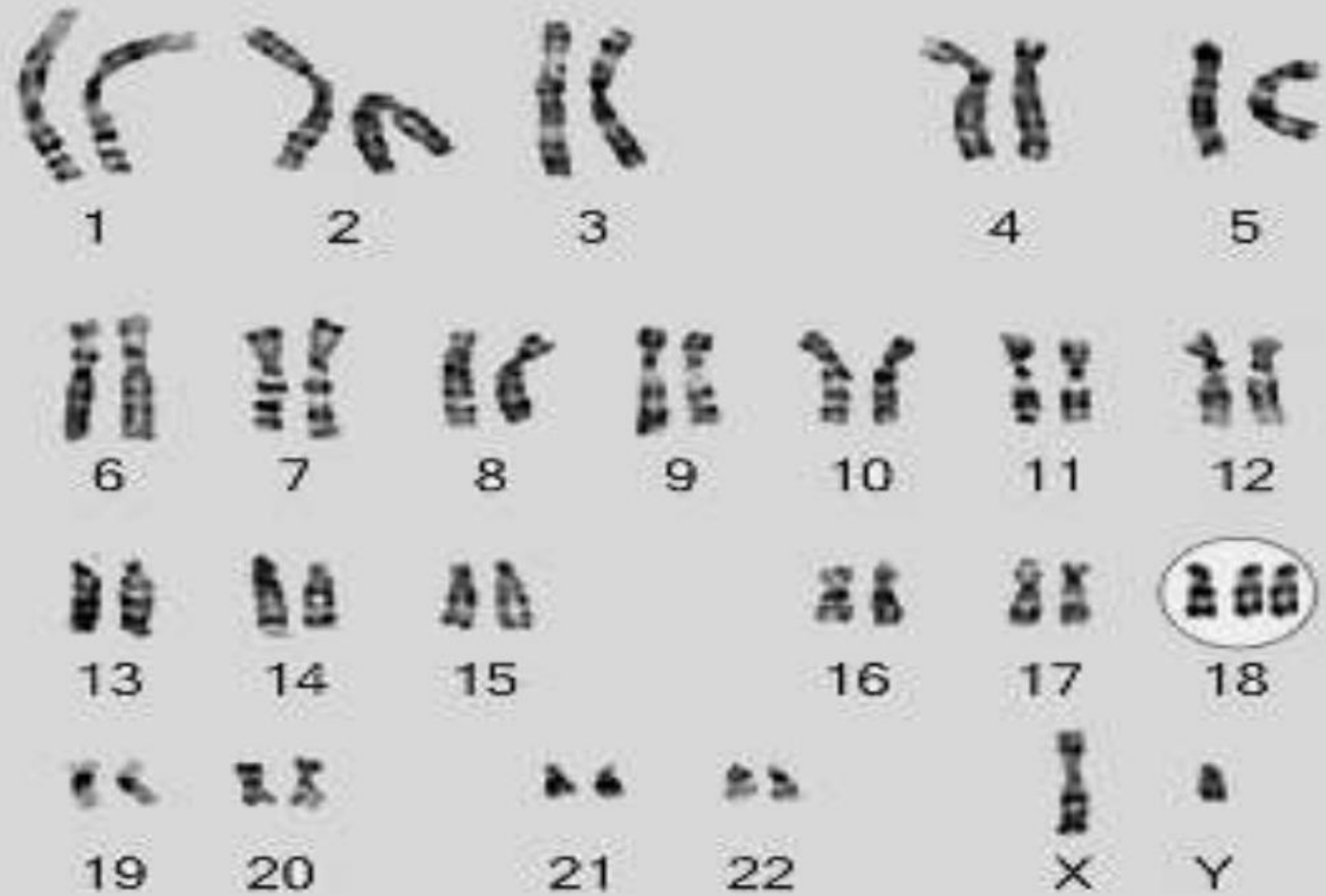
شكل رقم (٤) يبين الزيادة في عدد أصابع طفل مصاب بمتلازمة باتو

تنشأ هذه المتلازمة نتيجة عدم انفصال زوج الكروموسومات ١٣ اثناء الانقسام الاختزالي في ٦٥ % لانتاج البويضات وعندما تخصب بحيوانات منوية طبيعية تنشأ هذه المتلازمة او قد تنشأ بسبب عدم انفصال الزوج الكروموسومي ١٣ في الانقسام الاختزالي في ١٠ % من انتاج الحيوانات المنوية ، وتعود ٢٠ % من الحالات لوجود انتقال كروموسومي عند احد الابوين اما ٥ % المتبقية فتعود الى وجود موزائكية عند احد الابوين.

٣. متلازمة ادوارد (Edward's syndrome (Trisomy18)

وصفت هذه المتلازمة من قبل الطبيب البريطاني ادوارد واخرون عام ١٩٦٠ م ويبلغ تكرار هذه الحالة ١ لكل ٥٠٠٠ من المواليد وتنتج هذه الحالة بسبب وجود كروموسوم ١٨ بثلاث نسخ بدل الحالة الثنائية مما يؤدي إلى حصول زيادة في عدد الكروموسومات إلى ٤٧ شكل رقم (٥)

يتميز افراد هذه الحالة بتخلف عقلي وتشوهات في الهيكل العظمي اذ يكون الرأس متجه نحو الخلف وصغير الحجم والاذان منخفضة وحنك صغير وقد يكون الاصبع الخامس والثاني فوق باقي الاصابع كما ويعاني المصابون بهذه المتلازمة بتشوهات ولادية في القلب والكلى كما ويحصل في ٩٥ % من الاجنة اجهاض تلقائي ويموت ٣٠ % من المولودين الاحياء منهم خلال اشهر قليلة بعد الولادة بينما ١٠ % المتبقية منهم يعيشون حتى السنة الاولى . تنشأ هذه المتلازمة نتيجة عدم انفصال الزوج الكروموسومي ١٨ في الانقسام الاختزالي في ٩٥ % من المبايض مما يؤدي الى انتاج بويضات ثنائية كروموسوم ١٨ وبعد اخصابها بحيوان منوي تصبح ثلاثية الكروموسوم ١٨ ، أما ٥ % المتبقية فان السبب يعود للأب في ظهور هذه المتلازمة.



شكل رقم (٥) يبين الهيئة الكروموسومية لفرد مصاب بمتلازمة ادوارد

٤ . متلازمة صراخ القطط Cri du cat syndrome

وصفت هذه المتلازمة من قبل العالم ليجون وآخرون ١٩٦٣م ويبلغ تكرارها ١ لكل ٧٠٠٠ حالة . تحصل هذه الحالة نتيجة حصول فقدان لقطعة صغيرة من الذراع القصير لكروموسوم رقم ٥ شكل رقم (٦) مما يؤدي إلى أن الأطفال المصابين بهذه المتلازمة يصرخون بشكل يشبه مواء القطط ويتميزون بصغر الرأس وعيون ضيقة وفك صغير سفلي واذان منخفضة وتخلف عقلي وتغيرات واضحة في خطوط الكف والقدم شكل رقم (٧)

يموت معظم الأطفال المصابين بهذه المتلازمة عند الولادة أو في مرحلة الطفولة المبكرة وقد تنشأ هذه المتلازمة أيضاً بسبب انتقال كروموسومي لدى أحد الآباء إذ وجد أن هناك انتقال للذراع القصير للكروموسوم الخامس إلى الكروموسوم الخامس عشر لذلك يؤدي الانقسام الاختزالي لدى الأب الحامل لهذا الانتقال أو الحامل للحذف لقطعة صغيرة من الكروموسوم الخامس إلى تكوين خلايا جنسية تمتلك كروموسوم ٥ خالي من الذراع القصير وعندما تخصب هذه الخلايا تحصل هذه المتلازمة.



شكل رقم (٦) يبين الهيئة الكروموسومية لطفل مصاب بمتلازمة مواء القطط



شكل رقم (٧) المظاهر الشكلية لطفل مصاب بمتلازمة مواء القطط

٥. متلازمة وليام William's syndrome

وصفت هذه الحالة من قبل الاخصائي النيوزلندي H.William عام ١٩٦١ م حيث شاهد ان مرضاه يتميزون بخصائص معينة مثل الملامح الوجهية المتماثلة كالأنف المرفوعة نحو الاعلى والذقن الصغير والتخلف العقلي ولو بشكل بسيط او متوسط وكانوا يتميزون بالقابلية اللغوية والعاطفية العالية ويتمتعون بروح الخيال والسرد الخيالي شكل رقم (٨)

تنشأ هذه المتلازمة عن حذف في قطعة صغيرة من الذراع الطويل للكروموسوم السابع ويتم توارث هذا الحدث عن اب حامل لانتقال كروموسومي ويكون الانتقال متوازن او لوجود حذف لدى احد الابوين او نتيجة ظهور طفرات تركيبية جديدة لدى الابناء واثناء النمو الجنيني . ان الاطفال المصابين بهذه المتلازمة يعانون في مرحلة الرضاعة من آلام معوية وامسك وتأخرالنمو ويكونون قصار القامة ويشيخون قبل الاوان.



شكل رقم (٨) المظاهر الشكلية لطفلة مصابة بمتلازمة وليام

٦. متلازمة برادر - ويلي Prader-Willi syndrome

تنشأ هذه المتلازمة عن وجود حذف صغير في الذراع الطويل للكروموسوم رقم ١٥ ويعود هذا الحذف لوجود انتقال كروموسومي لدى احد الابوين . يبلغ تكرار هذه المتلازمة ١ لكل ٢٠٠٠٠ حالة يؤدي الى اعاقه عقلية وضمور في الاعضاء التناسلية وانتفاخ في البطن كما ويكون الوجه مسطحاً وتكون الشفة العليا متضخمة اما اليدين والقدمين فيكونان صغيرتين

شكل رقم ٩



شكل رقم (٩) المظاهر الشكائية لطفلة مصابة بمتلازمة برادر ويلي

٧. متلازمة أنجلمان Angelman syndrome

عرفت عام ١٩٦٥ م من قبل الطبيب Harry Angelman نسبة تكرارها ١ لكل ٣٠٠٠٠ ولادة حية تنتج اما عن قطع او نقص في طرف الكروموسوم رقم (١٥) او نقص المورث UBE3A اذ غالباً ما يكون النقص في الكروموسوم المورث من الام ويتميز المصابون بهذا المرض بالتخلف العقلي ونوبات افراط في الضحك ونوبات الصرع وطريقة خاصة في المشي أما اذا كان النقص في المورث القادم من الاب فانه يؤدي لمتلازمة برادر - ويلي مع وجود اختلاف بسيط في مكان المورث كما في الشكل رقم (١٠)



شكل رقم (١٠) طفلة مصابة بمتلازمة انجلمان

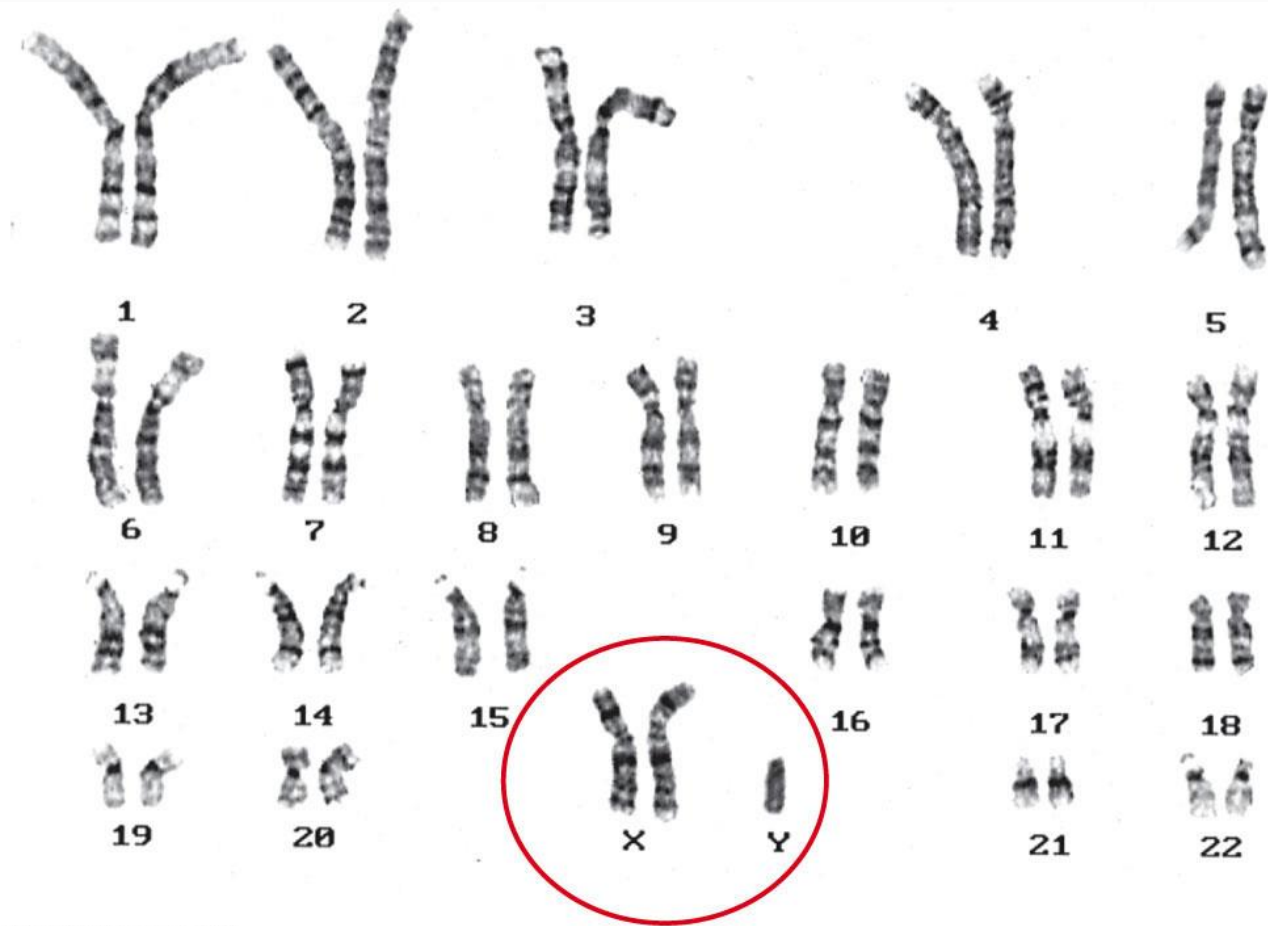
Turner Syndrome (45,X)

- Survival to adulthood
 - Female, short, wide-chested, undeveloped ovaries, possible narrowing of aorta
 - Normal intelligence
 - 1/10,000 female births, 95–99% of 45,X conceptions die before birth
-

Klinefelter Syndrome (47,XXY)

- Survival to adulthood
 - Male
 - Features do not develop until puberty, usually sterile, may have learning disabilities
 - 1/1,000 males
-

Klinefelter Syndrome

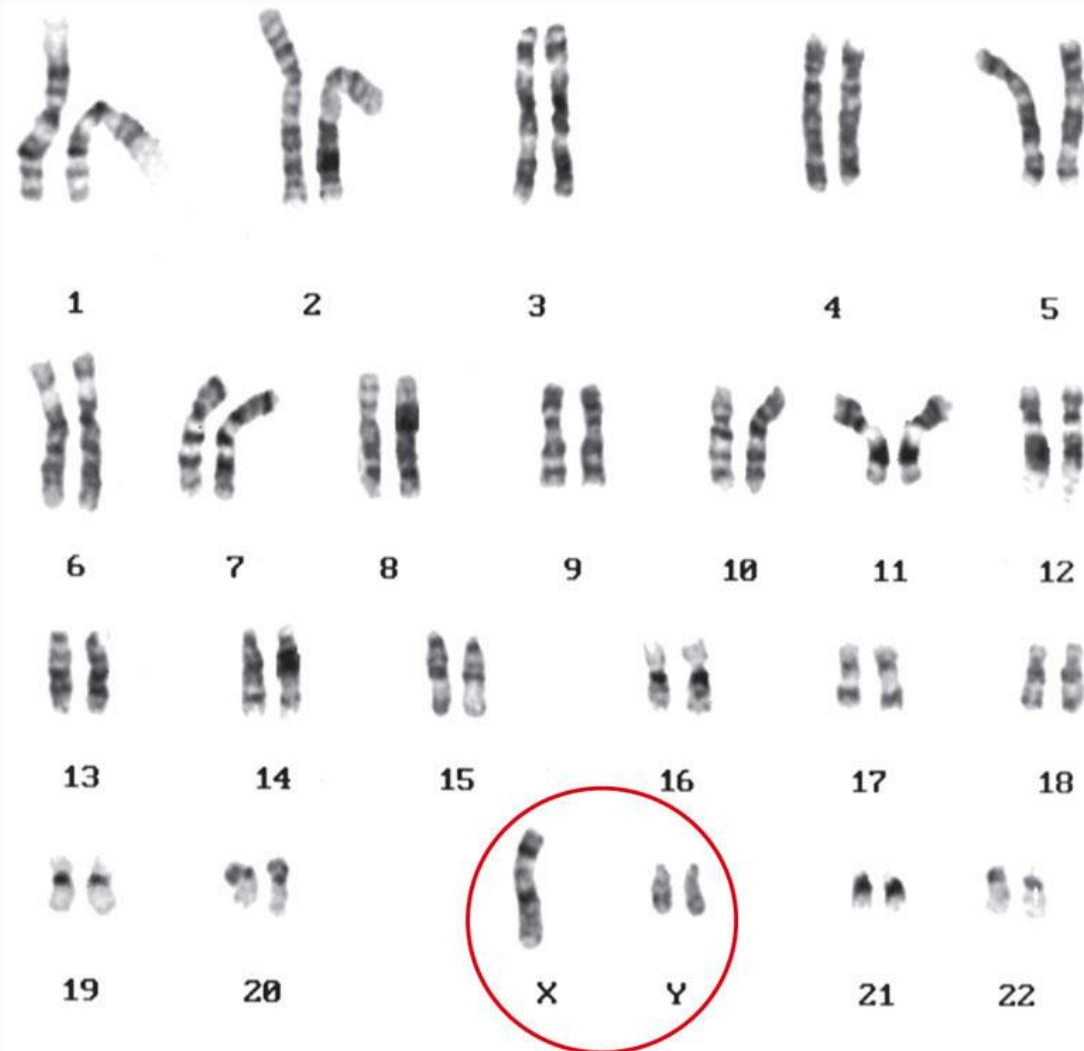


© Brooks/Cole, Cengage Learning

XYY or Jacobs Syndrome (47,XYY)

- Survival to adulthood
 - Average height, thin, personality disorders, some form of mental disabilities, and adolescent acne
 - Some may have very mild symptoms
 - 1/1,000 male births
-

XYY Syndrome

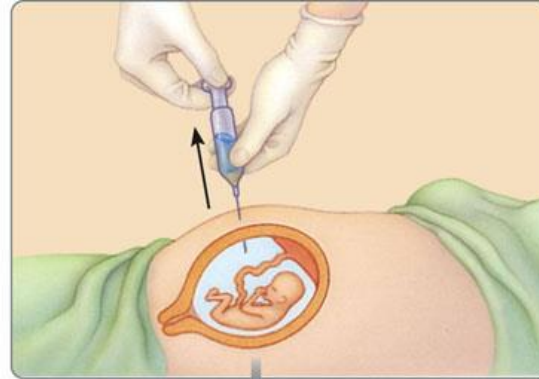


Ways to Evaluate Risks

- **Genetic counselors** are part of the health care team
 - In nondirective way, they assist understanding of:
 - Risks
 - Diagnosis
 - Progression
 - Possible treatments
 - Management of disorder
 - Possible recurrence
-

Amniocentesis

Removal of about 20 ml of amniotic fluid containing suspended cells that were sloughed off from the fetus



Biochemical analysis of the amniotic fluid after the fetal cells are separated out



Centrifugation

Analysis of fetal cells to determine sex



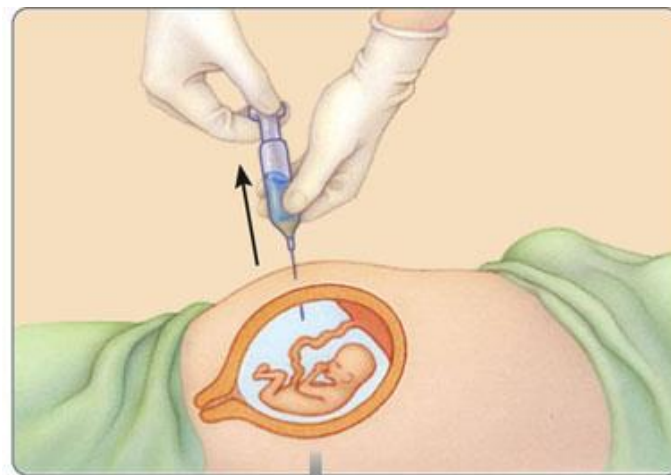
Fetal cells are removed from the solution



Cells are grown in an incubator

Karyotype analysis

Removal of about 20 ml of amniotic fluid containing suspended cells that were sloughed off from the fetus



Biochemical analysis of the amniotic fluid after the fetal cells are separated out



Centrifugation

Analysis of fetal cells to determine sex



Fetal cells are removed from the solution

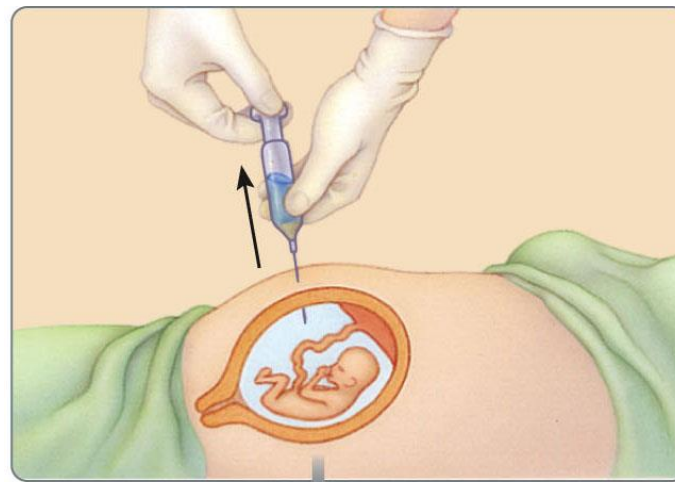


Cells are grown in an incubator

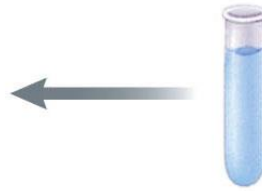
© Brooks/Cole, Cengage Learning

Karyotype analysis

Removal of about 20 ml of amniotic fluid containing suspended cells that were sloughed off from the fetus



Biochemical analysis of the amniotic fluid after the fetal cells are separated out

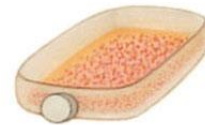


Centrifugation

Analysis of fetal cells to determine sex



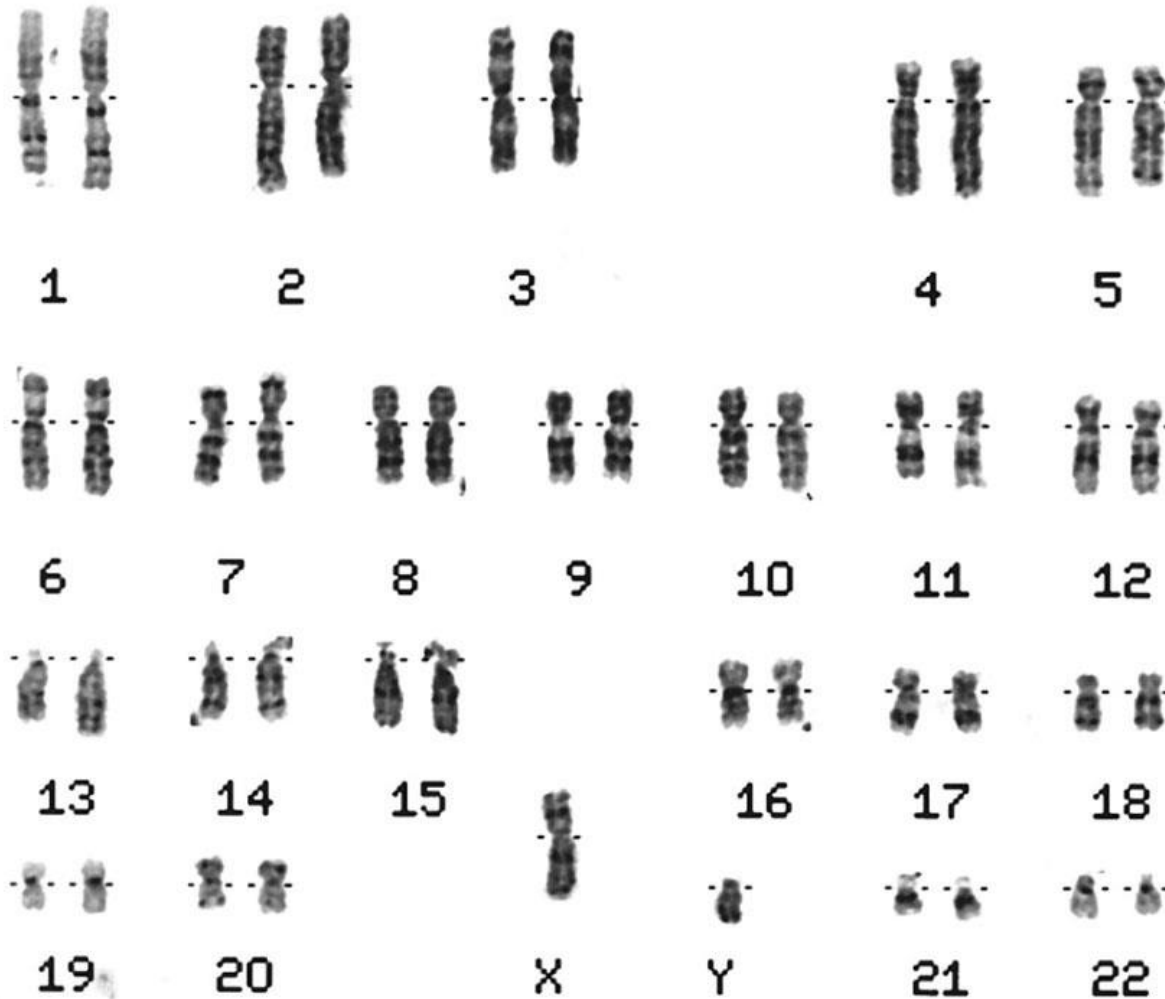
Fetal cells are removed from the solution



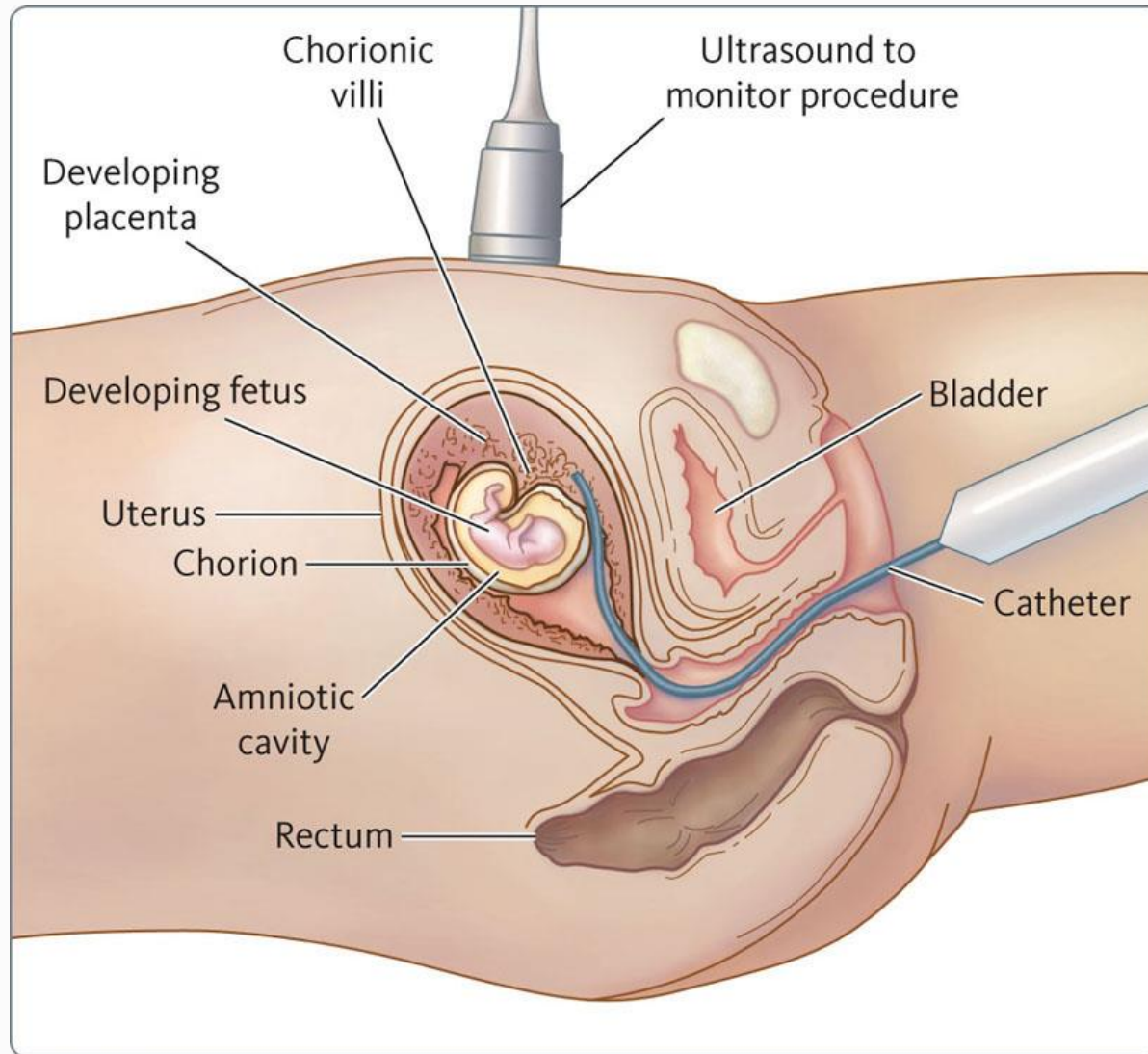
Cells are grown in an incubator

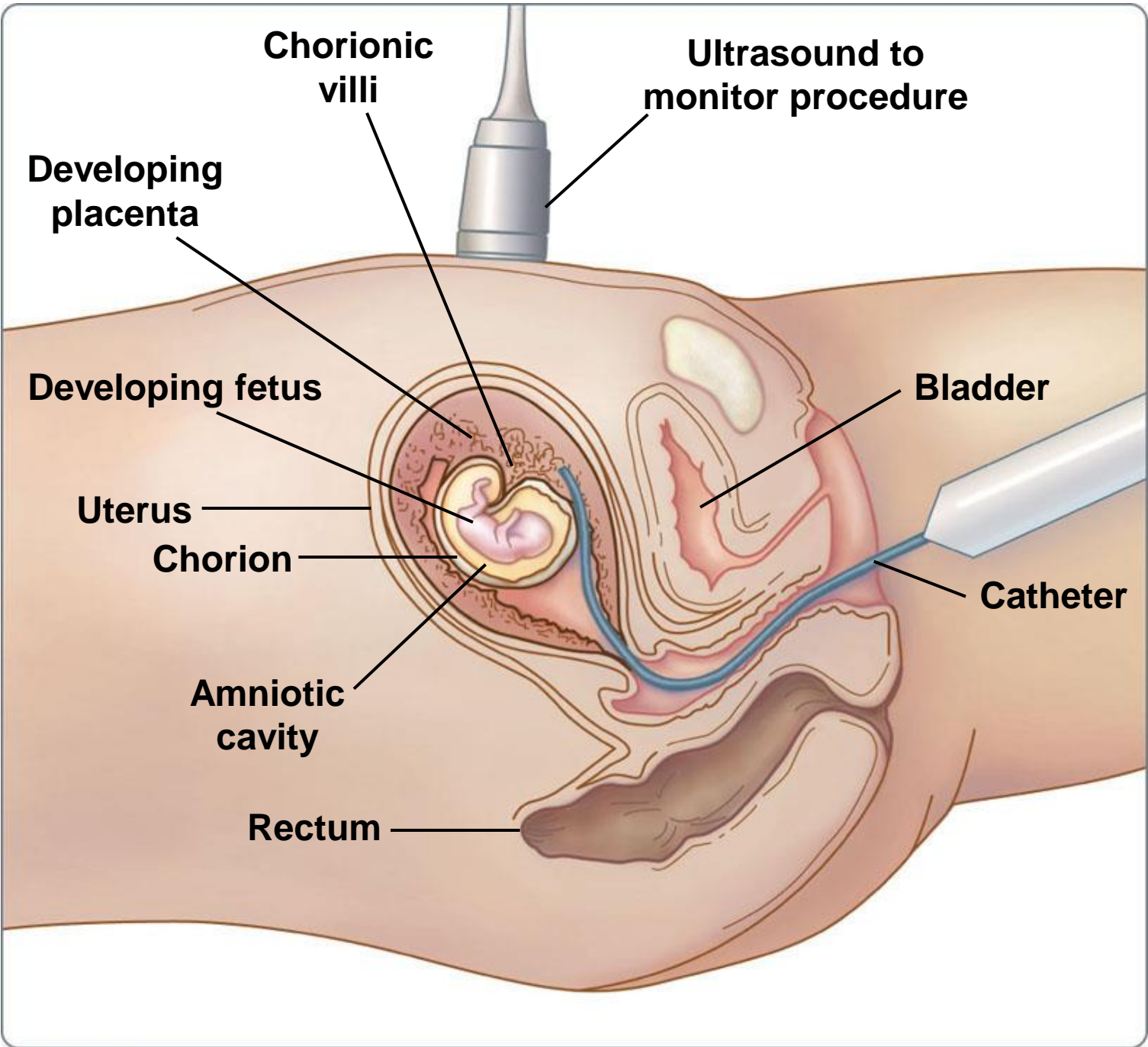
Karyotype analysis

Karyotype



Chorionic Villus Sampling (CVS)





Amniocentesis Only Used in Certain Conditions

- Risks for miscarriage; typically only done under one of following circumstances:
 - Mother > 35
 - History of child with chromosomal abnormalities
 - Parent has abnormal chromosomes
 - Mother carries a X-linked disorder
 - History of infertility or multiple miscarriages
-