



## المحاضرة السابعة

X وراثة الإنسان – الأمراض المرتبطة بالكروموسوم الجنسي  
المستوي الرابع لبرنامج التكنولوجيا الحيوية - وراثة

اعداد

د. احمد يوسف محمد

قسم الوراثة – كلية الزراعة – جامعة سوهاج

# الضمور العضلي الدوشيني Duchenne Muscular Dystrophy

مرض وراثي يصيب جميع أنواع العضلات في الجسم، ويتميز بضعف العضلات الذي يبدأ في عضلات الحوض، ثم يتطور بسرعة ليصيب جميع عضلات الجسم شكل رقم (١) وهو ما يؤدي إلى الأعاقة الحركية مبكراً ومن ثم الوفاة في منتصف العمر، ويبلغ معدل الإصابة واحد لكل ٣٥٠٠ ولادة من الذكور تقريباً ونادراً ما يصيب الإناث . وصفت اعراض هذا المرض من قبل الطبيب الفرنسي Duchenne عام ١٨٦١م .

ويتركز سبب المرض في وجود جين غير طبيعي لمادة تسمى ديستروفين Dystrophin وهي مادة بروتينية في العضلات، وينتقل هذا المورث عن طريق الكروموسوم الجنسي X بالطريقة المتنحية X-linked recessive inherited وهذا ما يعني أن الإناث نادراً ما تصاب بالمرض لوجود زوج من الكروموسومات أحدهما طبيعي، ولكن الأم الحاملة للمرض لديها احتمال ان تقوم بنقل الجين الشاذ لنصف أطفالها الذكور ليكونوا مرضى، ويمكن ان ينتقل الجين الشاذ لنصف بناتها لتكون حاملات للمرض.

يمكن أن تحدث الحالة في عائلة ليس لديها مصابين بالمرض عن طريق الطفرة الوراثية في الجين المسؤول عن انتاج الديستروفين ، ان بروتين الديستروفين جزيئة عملاقة من مجموعة البروتينات المسماة بالبروتينات السبكتينية والتي توجد جميعاً كجزء من الاغشية البلازمية للخلايا او اجزاء داخلية سائدة مرتبطة مع الاغشية البلازمية . يتألف بروتين الديستروفين من ٣٦٨٥ حامض اميني وله ٤ مواقع ارتباط مهمة هي:

١. موقع ارتباط مع بروتين الاكتين .

٢. موقع ارتباط ثلاثي لتصنيع شريط من الديستروفين .

٣. موقع غني بالسيسيتين

٤. موقع النهاية الكاربوكسيلية.

وهذا البروتين موجود بكميات كبيرة في الخلايا العضلية اما في الخلايا العصبية الدماغية وخلايا بركنجي والاعصاب والشبكية والرئتين والطحال والكبد والكلى فانه موجود بكميات قليلة ، ففي الخلايا العضلية يوجد بشكل ضفائر مزدوجة قصيرة بالقرب من الأغشية البلازمية للخلايا له وظيفه مهمه بأنه يساعد ويدعم الأغشية من خلال ارتباطه مع بعض البروتينات السكرية الغشائية والبروتينات الداخلية حيث عن طريق هذا الارتباط يسبب الاستقرار العالية للأغشية كما ويسهم في ربط العوامل المسببة للتقلص والانبساط الداخلية مع الخارج . ان حصول الطفرة وفقدان هذا البروتين او بناء بروتين شاذ يتسبب في انهيار الشكل الطبيعي للخلايا العضلية وتوقف عملها في التقلص والانبساط وبذلك يؤدي الى ضمور العضلات وعدم نموها . يتألف الجين المشفر لبروتين الديستروفين من ٢٤٠٠ كيلو قاعدة يقع ضمنها ١٩ Axon تمثل ١٤ كيلو قاعدة بعد الاستنساخ وهذا الجين محمول على الكورموسوم X وبالتحديد في المنطقة الثانية من الحزمة الاولى من الذراع القصير له اذ تشمل هذه الحزمة عدة جينات لها علاقة بأمراض اخرى.

أما الأنواع الأخرى لهذا المرض والذي يصيب الصغار والكبار هي:

١. الضمور العضلي بيكر Becker Muscular Dystrophy وهو نوع خفيف من الدوشين.

٢. الضمور العضلي التوتري Myotonic Muscular Dystrophy وهو يصيب البالغين الضمور العضلي لمنطقة الوجه والكتف والساعد Limb-girdle Muscular Dystrophy يصيب الكبار.

٣. الضمور العضلي الطرفي Limb-girdle Muscular Dystrophy ويصيب الكبار وفيه تضمر العضلات من الكوع والركبة للأسفل مع تصلب للعضلات.

٤. آخر نوع هو Facioscapulohumeral muscular dystrophy هذا المرض أيضا من سلالة ضعف العضلات و هو مرض وراثي و لكن يصيب الإناث والذكور على حد سواء.

وتظهر الاعراض بسن المراهقة اذ يكون ظهورها ببطء، وتبدأ بضعف العضلات بالوجه حتى ان المريض يجد صعوبة باغلاق عينيه، وارتخاء الفكين، وضعف عضلات الظهر و الاكتاف، ويتميز المريض بفقدان القدرة على المشي تدريجياً و عدم قدرته على رفع الذراعين.



شكل رقم (١) يبين المظهر الشكلي للمصابين بمرض ضمور العضلات الدوشيني



## أنيميا الباقلاء Favism

يعرف بمرض نقص (أنزيم) الجلوكوز 1 فوسفات ديهيدروجينيز 6 (Glocuse) (Phosphate Dehydrogenase) أو بالمختصر (G6PD). هذا المرض وراثي نتيجة لطفرة موجودة على كروموسوم X فلذلك يعتبر من الأمراض الوراثية المرتبطة بالجنس . ينتج أنزيم G6PD جين موجود على كروموسوم X ويعرف بجين أنزيم G6PD . وحين يتعطل هذا الجين يحدث مرض انيميا الباقلاء ، ولذلك يعتبر من امراض الجينات الوراثية . يعتبر هذا المرض من أكثر أمراض الأنزيمات انتشارا في العالم

### علاقة المرض بالمalaria

يعيش طفيلي المalaria متطفلا على كرات الدم الحمراء فهو يستخدمها في أحد أطوار حياته و في كثير من الأحيان يؤدي الى تكسيرها وتحللها، ويبدو أن جسم الإنسان (تأقلم) مع هذا المرض عن طريق جعل الكرات الحمراء تقاوم استيطان طفيلي المalaria فيها و ذلك بإحداث طفرة في جين أنزيم G6PD فيجعل كرات الدم الحمراء تتكسر و تتحلل عند تعرضها للالتهاب بطفيلي المalaria، و بذلك لا يستطيع الطفيلي إكمال دورة حياته التي تستلزم العيش داخل كرات الدم الحمراء لبعض الوقت ، و بذلك يتخلص الجسم من المalaria بشكل فعال.

وبعد أن اختفى المرض في الكثير من مناطق العالم بقيت الطفرة على حالها ولم يرجع الجين الى حالته السابقة، وبما أن مرض فقر الدم المنجلي و مرض الثلاسيميا أيضا تنتشر في المناطق الموبوءة بمرض الملاريا فإنه ليس من الغريب أن يصاب الشخص بهذه الأمراض فبعض المصابين بمرض فقر الدم المنجلي أو الثلاسيميا أيضا مصابون بمرض انيميا الباقلاء. يصيب الذكور عادة و ينتقل من امهاتهم وفي بعض الأحيان قد يظهر المرض على الإناث كما أن الذكور المصابين بالمرض ينقلون المرض الى بناتهم ولا ينقلونه إلى أبنائهم الذكور مطلقا وهناك تفاوت كبير في السن الذي تظهر فيه أعراض المرض فقد يظهر عند الأطفال الذكور مباشرة بعد الولادة فيكون البيليروبين عندهم أعلى من المستوى المعتاد.

كما أنه قد يحدث في أي سن ولكنه في العادة يظهر عندما يتناول المصاب بالمرض الباقلاء أو العدس أو أي نوع من البقوليات أو بعد الإصابة بمرض فيروسي أو عند تناول بعض العقاقير. كما قد تظهر الأعراض من دون أن يصاب الشخص بأي مرض و من دون أن يتناول أي نوع من المواد المؤكسدة كالبقوليات.



## فعالية انزيم (G6PD) -6- Phosphate Dehydrogenase (Glucose)

يحدث في داخل الخلية الحمراء عدة تفاعلات على شكل شبكة مترابطة من المواد الكيميائية تتفاعل مع بعضها البعض و مدعومة بالعديد من الأنزيمات ، لو ركزنا على إحدى هذه الشبكات و المسماة بمسار الهكسوز أحادي الفوسفات . يسلك حوالي 25 % من الجلوكوز الذي تقتنصه الكريات الحمراء هذا السبيل و دور أنزيم G6PD هو إنتاج مادة البننتوز من جلوكوز الفوسفات السداسي و تحويل مادة النيكوتينوميديدين ثنائي الفوسفات النووي NADP الى مادة النيكوتينوميديدين ثنائي الفوسفات النووي المؤكسد (NADPH) .

يوجد عدة طرق أخرى لإنتاج مادة (NADPH) في جميع خلايا الجسم ماعدا كريات الدم الحمراء ، فتفاعل فوسفات البننتوز هو الطريقة الوحيدة لإنتاج (NADPH) تكمن أهمية مادة (NADPH) في أنه يحافظ على جعل مادة الجلوتاثيون في داخل كرية الدم الحمراء في حالة مختزلة قابلة لسحب الهيدروجين من أي مادة مؤكسدة كالباقلاء و البقوليات و بعض العقاقير و الالتهابات و حماية كرية الدم الحمراء من التأكسيد .

عند نقص أنزيم G6PD يؤدي لنقص تكون مادة (NADPH) و يجعل مادة الجلوتاثيون في حالة مؤكسدة ( حالة الأكسدة ضد الاختزال )

في الحالة الطبيعية لا تتأثر كريات الدم الحمراء بهذا النقص، ولكن عندما يأكل الشخص مادة الباقلاء ( التي تحوي الـ isouramil و vicine, divicine, convicine و هذه كلها مواد مؤكسدة ) أو أحد الأدوية المؤكسدة فإن الهيموجلوبين في داخل الكرية الحمراء يتبلور نتيجة لعدم حمايته من قبل مادة الجلوتاثيون وقد يترسب داخل الكريات الحمراء على شكل مواد محتواة تدعي بأجسام هنز وعندها تحدث عملية انحلالية حادة تالية لتأذي غشاء الكريات الحمراء بالمواد المترسبة والعوامل المؤكسدة ثم لا تلبث الكريات الحمراء المتأذية أن تزال وبسرعة من الدوران.

لا شك أن مرض نقص أنزيم G6PD يعتبر مرضاً وراثياً ولكنه في العادة يظهر على الذكور ولا يظهر على الإناث، و الذي ينقل المرض الى الذكور هن الإناث والذكور المصابة بالمرض تنقله فقط للإناث شكل رقم (٢) يحدث مرض نقص أنزيم G6PD بسبب وجود طفرة على الجين المنتج لذلك الأنزيم والموجود على الذراع الطويلة لكروموسوم X.

# G.6.P.D

الأم سليمة



الأب مريض



أنثى حاملة للمرض



أنثى حاملة للمرض



طفل ذكر سليم



طفل ذكر سليم



شكل رقم (٢) يبين كيفية توارث نقص انزيم G6PD

هناك أنواع كثيرة من الطفرات المؤدية لنقص أو ضعف أنزيم G6PD ويعتقد أنه يوجد فوق ٤٠٠ نوع من الطفرات واختلاف أنواع الطفرات يفسر الى حد ما الاختلاف في الأعراض وهناك بعض الطفرات التي تتميز بإحداث انحلال تلقائي لكريات الدم الحمراء للأبناء وهناك أنواع أخرى تتميز بحدوث انحلال تلقائي مستمر للدم حتى من دون التعرض للمواد المؤكسدة كالباقلاء.

يقع أنزيم G6PD في الشريط رقم ٢٨ من الذراع الطويلة من كروموسوم اكس .وبما أن الإناث لديها نسختان من كروموسوم X فليها أيضا نسختان من جين أنزيم G6PD نسخة أتها من أمها و الأخرى أتها من الأب، وبما أن الذكر ليس لديه إلا نسخة واحدة من كروموسوم X فإنه لا يحمل إلا نسخة وحيدة من جين أنزيم G6PD .

و بما أن الجينات قابلة للتلف فإن حدوث تلف في إحدى نسختي جين أنزيم G6PD في الأنثى لا يؤدي في العادة للإصابة بالمرض ، لأن الإناث لديها نسخة إضافية على كروموسوم X الآخر. ولكن الذكور في خطر، فإن إصابة نسخته الوحيدة بتلف يسبب له المرض.

يعتبر مرض أنزيم G6PD من الأمراض المتعلقة بالجينات وينتقل بالوراثة المتعلقة بالجنس المتنحية وسمي بالوراثة المتعلقة بالجنس المتنحية ، لأن الجين التالف يقع على إحدى الكروموسومات المحددة للجنس (كروموسوم X ) وسمي بالمتنحي لأن المرض لا يظهر على الشخص إلا اذا أصيبت كل نسخ كروموسوم X بالتلف. ولذلك في العادة لا يظهر على الإناث لأن لديها نسختان من كروموسوم X ولكنه يظهر على الذكر لأنه لا يحمل إلا نسخة واحدة.

# متلازمة كروموسوم X الهش Fragile X Syndrome

تعد متلازمة كروموسوم X الهش من أكثر الأسباب الوراثية التي تؤدي إلى التخلف العقلي وهو مرض ينتقل من الأم إلى أطفالها مباشرة، يبلغ معدل انتشاره ١ لكل ١٥٠٠ من الذكور و ١ لكل ٢٥٠٠ من الإناث.

سميت هذه الحالة بمتلازمة الكروموسوم الجنسي الهش - المكسور ، لأن الكروموسوم الجنسي قابل للانكسار في طرف الذراع الطويلة، وقد تم الكشف عن الجين المسبب لذلك في نفس المنطقة.

يوجد الجين المسبب لمتلازمة كروموسوم X الهش على الذراع الطويلة لكروموسوم X وقد اكتشف هذا الجين في عام ١٩٩١م و أطلق عليه (FMR1) وقبل أن يكتشف هذا الجين كان من الواضح أن هناك أشخاصاً مصابين بالمرض وآخرين حاملين للمرض ولا تظهر عليهم أعراض المرض. وبعد اكتشاف الجين اتضح أن الجين عند المصابين بالمرض حصلت به طفرة وراثية تمنعه من العمل بشكل طبيعي فلا ينتج المادة التي كان من المفروض أن ينتجها وهي نوع من البروتين. بينما الحاملين للمرض يكون لديهم طفرة في الجين ولكن لا يوجد نقص مؤثر في إنتاج هذه المادة البروتينية، يطلق الأطباء كلمة طفرة كاملة (Full Mutation) على المصابين بالمرض وطفرة جزئية (Permutation) على الحاملين للمرض.



تعتبر متلازمة كروموسوم X الهش مرضاً وراثياً وبما أن الجين (FMR1) موجود على كروموسوم X فإن الرجل المصاب أو الحامل للمرض يعطي الجين المصاب بطفرة جزئية أو كاملة إلى بناته ولا ينقله إلى أولاده الذكور أبداً، بينما الأم الحاملة أو المصابة بالمرض تنقل الجين المصاب بطفرة جزئية أو طفرة كاملة إلى بناتها و أولادها . و في العادة تكون الأم هي التي تنقل المرض إلى أولادها وبناتها لأنه في كثير من الأحيان تكون الأم غير مصابة بالمرض بل حاملة له فقط ( لديها طفرة جزئية ) وقد لا يظهر المرض في كل الأجيال خاصة إذا كانت النساء في هذه العائلة حاملات للمرض فقط ولم يولد لهن أبناء ذكور مصابين.

يقع داخل الجين المسبب لمتلازمة كروموسوم X الهش (FMR1) قطعة قابلة للتمدد والانكماش وهي عبارة عن سلسلة ثلاثية من النيوكليوتيدات تكون مع بعضها جنباً إلى جنب وبشكل متكرر .ويتباين عددها بين شخص و آخر و لكنها في اغلب الاحوال لا تتعدى اكثر من ٥٢ شفرة ثلاثية هي CGG التي تقع في موقع هش على الذراع الطويل لكروموسوم X وان هذه التتابعات تعد غير مستقرة في هذا الموقع وقد يزداد حجمها في الموقع من جيل لآخر ان الأعراض المظهرية لهذه المتلازمة تختلف وكذلك تختلف درجة التخلف العقلي وتظهر خصى الذكور المصابة متضخمة وبشكل عام تعتمد شدة الاصابة على حجم الطفرة الوراثية في الموقع فاذا كانت الطفرة قصيرة يظهر الاناث والذكور بهيئة طبيعية ولكن عند وجود الطفرات الكبيرة يصاب الأفراد الذكور والاناث بالتخلف.

## الكساح المقاوم لفيتامين D Vitamin D Resistant Ricket D

وهو من الأمراض ذات النمط السائد المرتبط بالجنس اذ يسبب هذا المرض تشوه عظام الاطراف السفلية وقد يؤدي الى اصابة المريض بالقزمية والتواء ظاهر في عظام الساقين ونقص في مستوى الفوسفات في الدم وزيادة افرازه في البول شكل رقم ٣ ان هذا المرض يحصل نتيجة نقص الكالسيوم والفوسفات بسبب عدم امتصاص الكالسيوم من الامعاء وتسرب الفوسفات الى البول وهذا يحصل نتيجة عدم امتصاص الكالسيوم لعدم وجود المركب  $DCC 1.25$  اللازم للنقل الفعال لايونات الكالسيوم . ان هذا المركب الضروري للنقل الفعال لايونات الكالسيوم ينتج من تحطم فيتامين D ونتيجة لوجود طفرة وراثية في الجين المشفر لإنزيم تحلل هذا الفيتامين لذا يبقى دون تحلل مما يعني عدم تزويد الخلايا بالمركب  $DCC 1.25$  وينتج عنه توقف امتصاص الكالسيوم . يصيب هذا المرض الذكور والاناث على حد سواء الا ان الأعراض تكون حادة عند الذكور فيما تزداد نسبة الاصابة عند الاناث ، أما حدة المرض فهي تختلف اعتماداً على الكروموسوم المثبط وان سبب زيادة نسبة الاصابة لدى الاناث ترجع الى ان الاصابة عند الذكور مميتة وبالتالي يقلل من الذكور في النسل.



شكل رقم ٣ يبين الشكل المظهري لطفل مصاب بمرض الكساح المقاوم لفيتامين D