



12/03/2020

د. ياسر السيد علي 02

السلام عليكم ^ _ ^

نقدم لكم أصدقاءنا المحاضرة الثانية في قسم الدكتور ياسر السيد علي والتي سنتناول فيها الاضطرابات المورثية بالتفصيل، علماً أن معلومات كثيرة في هذه المحاضرة قد مرت معنا سابقاً في مقرر الوراثة الطبية في السنة التحضيرية..

نأمل أن نوفق في إيصال المعلومات بالدقة العلمية المثلى

بسم الله نبدأ..

الفهرس

الصفحة	العنوان
2	الأمراض المورثية والأمراض الوراثية
3	بعض المصطلحات والمفاهيم الوراثية الهامة
6	أهم المصطلحات الوراثية الخاصة بالوراثة المندلية
9	الطفرات
14	الاضطرابات المورثية التقليدية
17	الاضطرابات الوراثية متعددة الجينات
19	الاضطرابات المورثية الخلوية
32	تناذرات الشذوذات الصبغية
37	الاضطرابات المورثية للخلايا الجسمية
38	الاضطرابات المورثية غير التقليدية
49	Overview



مقدمة Introduction

- يعدّ علم الاضطرابات المورثية علماً معقّداً جداً ومليئاً بالتطوّرات الجديدة، كما يزداد هذا العلم تعقيداً يوماً بعد يوم، وهو بلا شكّ أحد أهمّ علوم المستقبل.
- تعدّ الأمراض الوراثية أمراضاً ناجمة عن **عوامل داخلية** أي هي أمراض من داخل الجسم، بعكس **الاضطرابات البيئية** التي هي أمراض تنجم عن **عوامل خارجية** أي من خارج جسم الكائن.
- في أغلب الحالات لا وجود لعوامل خارجية تتدخل في الأمراض المورثية، ولكن يوجد بعض الحالات التي تساعد فيها العوامل الخارجية على حدوث المرض.

الأمراض المورثية والأمراض الوراثية

Genetic Diseases الأمراض المورثية

- هي الأمراض التي تنجم عن **إصابة المورثات**، بغضّ النظر عن إمكانية انتقالها الوراثي. وقد تكون:
 - وراثية**؛ عند إصابة **مورثات الخلايا الجنسية Germ Cells** (الأعراس Gametes)، وتنتقل وراثياً.
 - غير وراثية**؛ عند إصابة **مورثات الخلايا الجسمية Somatic Cells**، ولا تنتقل وراثياً.

فالأمرض المورثية تنجم عن اضطراب يصيب المورثات، لكن ليس بالضرورة أن تكون وراثية.

Hereditary diseases الأمراض الوراثية

- هي الحالة الخاصة من الأمراض المورثية والتي تنجم عن إصابة مورثات **الأعراس** حيث تتميز بأنها:
 - قابلة للانتقال** إلى الأبناء من أحد الوالدين أو كليهما.
 - قد تنتج عن **طفرة جديدة** بدون إصابة أي من الوالدين بالمورثة الطافرة.
 - وذلك **بغضّ النظر** عن دور العوامل البيئية في حدوثها.

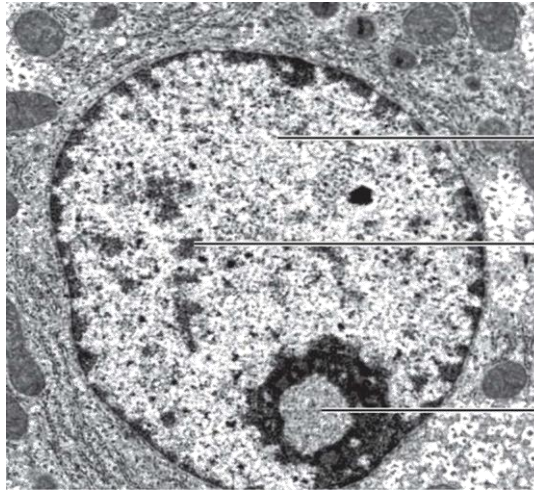
قد تساهم العوامل البيئية فيها ولكن يبقى أساسها وراثياً.

الفرق بين نوعي الأمراض الموروثة		
المرض / الفارق	الأمراض الموروثة	
نوعان	وراثية	غير وراثية
سببها	إصابة مورثات الخلايا الجنسية	إصابة مورثات الخلايا الجسمية
الانتقال الوراثي	تنتقل	لا تنتقل
آلية الإصابة	انتقال المورثة المصابة من أحد الوالدين أو كليهما أو نتيجة طفرة جديدة دون إصابة أي من الوالدين	

بعض المصطلحات والمفاهيم الوراثية الهامة

مفاهيم عامة يجب معرفتها

المادة الصبغية Chromatin



هي التي تحمل المورثات، وتقسم إلى:

❖ الكروماتين الحقيقي Euchromatin:

➔ فعال و غير كثيف (فاتح).

➔ متناسق.

❖ الكروماتين المغاير Heterochromatin:

➔ غير فعال وكثيف (غامق).

➔ يكون الدنا فيه ملتفًا بشكل شديد وبالتالي

يجب عليه أن ينفك أولاً كي يصبح **فعالاً**¹.

الصبغيات Chromosomes

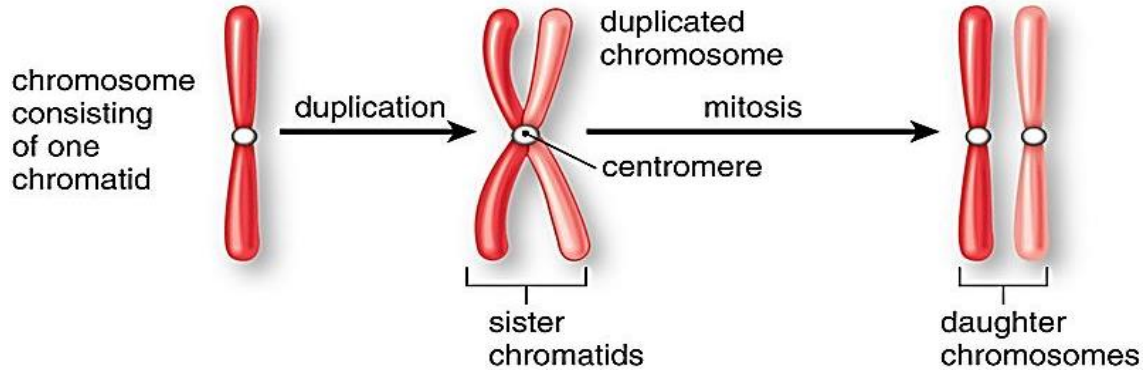
➔ لها شكل X قبل التضاعف و X بعد التضاعف أثناء الانقسام .

➔ وهي مؤلفة من **أزواج صبغية** يتكوّن كلُّ منها من صبغيين متماثلين أبوي وأموي.

¹ أرشيف.

الكروماتيد Chromatid

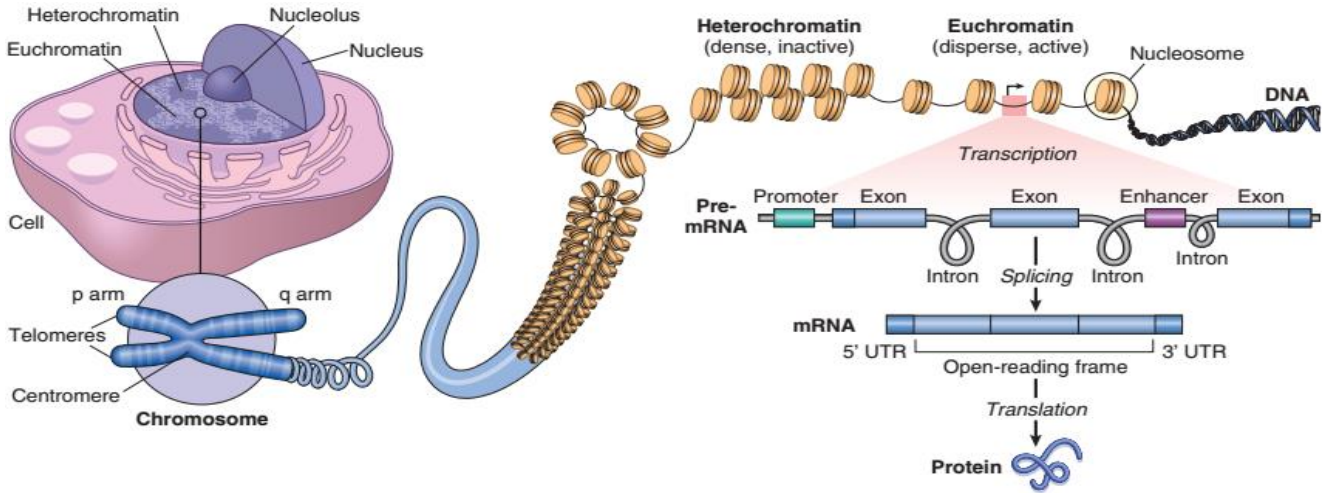
كما يسمى صبغيد أو صبيغي، وهو أحد شقي الصبغي المضاعف Duplicated.



لاحظ من اليسار إلى اليمين: صبغي مؤلف من صبيغي، صبغي مضاعف مؤلف من صبيغين، صبيغان.

الإكسونات Exons والإنترونات Introns

الإكسونات: هي المناطق المرصّدة Coding Regions من الدنا، والتي تحوي المورثات.
الإنترونات: هي المناطق غير المرصّدة (المعطّلة) من الدنا، وتشكل القسم الأكبر منه.



الرامزة Codon والرامزة الموقفة

الرامزة: هي تتالي ثلاث قواعد (أسس) آزوتية، وكل رامزة ترمّز لصنع حمض أميني معين.
 وظيفتها ليست فقط ترميز حمض أميني معيّن، فمن الممكن أن ترمز إلى إيقاف صنع الحمض الأميني وإنهاء الترجمة وتسمى الرامزة الموقفة.
الرامزة الموقفة: ترمز إلى نهاية تشكيل بروتين معين (نهاية الترجمة).

المورثة Gene

أساس العمل الوراثي، وهي متتالية معينة من القواعد الأزوتية، ترمز لتشكيل عديد ببتيد معين².

تقاس بعدد أزواج القواعد الأزوتية (PB (Pair Base)، حيث يختلف طولها حسب:

- حجم البروتين المقصود.
- عدد إنترونات المورثة.

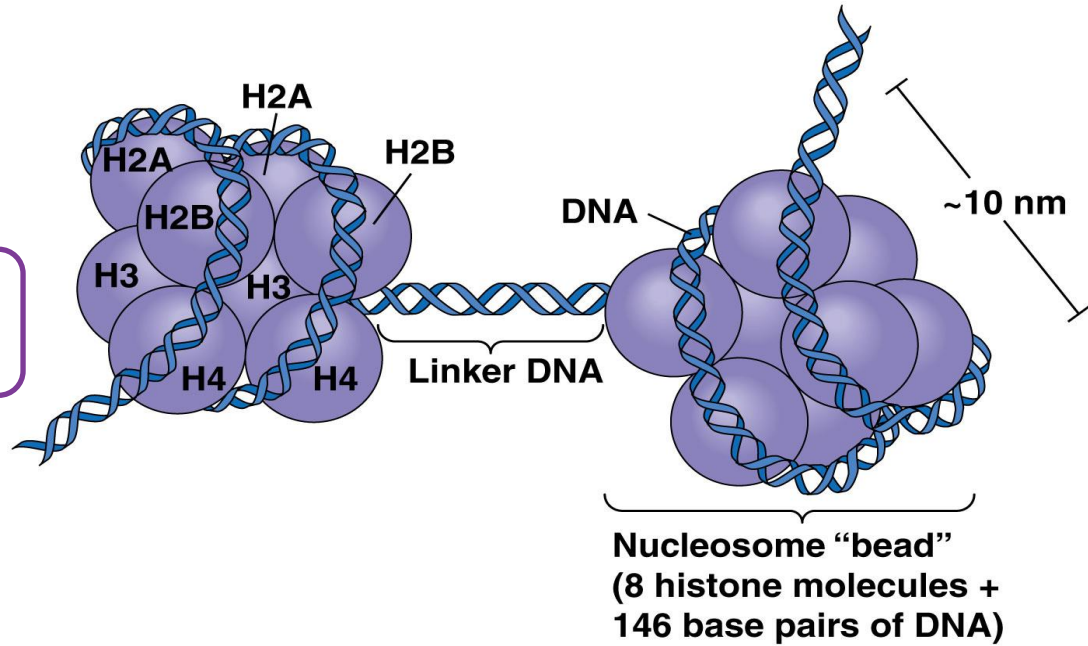
كل 1 KB (Kilobase) = 1000 PB

المجين Genome

يمثل مجمل المورثات الخلوية، أي الكتلة المورثية.

الجسيم النووي Nucleosome

هو بروتين نووي على شكل قرص يلتف عليه الدنا بعدد معين من اللقات. يتكون من شدة من الـ DNA (146 أساس نكليوتيدي) ملتفة حول 4 أزواج بروتينية تدعى H2A, H2B, H3, H4 (8 أقراس كل اثنين منهما متناظران) من الهستونات في مركزه (لبّه) ويربطه مع قطعة الدنا الواصلة البروتين الهستوني الخامس H1.

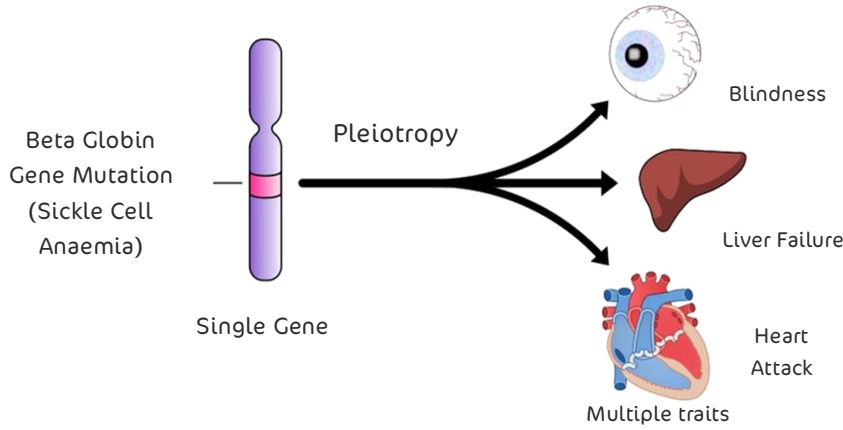


² أي صفة معينة.

أهم المصطلحات الوراثية الخاصة بالاضطرابات المندية

الانحياز الوافر Pleiotropy

هو حدوث **تأثيرات مرضية متعدّدة** في النمط الظاهري للمرض نتيجة خلل في **مورثة واحدة**.
 مثل **متلازمة مارفان**: حيث تصاب المورثة التي تشرف على صنع الفيبريلين³، ومن المعروف أن الفيبريلين موجود في كل الجسم لذلك تصاب أعضاء عديدة نتيجة إصابة مورثة واحدة⁴.



صورة توضّح مثلاً عن الانحياز الوافر (فقر الدم المنجلي)، حيث تظهر إصابة كل من العين، الكبد، والقلب؛ والمرض واحد هو فقر الدم المنجلي.

التغاير الجيني Heterogeneity



هو حدوث **تأثير مرضي واحد** نتيجة إصابة **أكثر من مورثة**

"أي عكس الانحياز الوافر".

مثال: التهاب الشبكية الصبغية Retinitis Pigmentosa.

الانتفاذ Penetrance

يشير إلى **نسبة (درجة) ظهور المرض** عند الحاملين للمورثة الطافرة.
 إذاً حتى لو كان الشخص يحمل المورثة الطافرة، فهذا ليس شرطاً لكي يظهر عليه المرض.

³ حيث تصاب الجينة (FBN1) Fibrilin-1.

⁴ شرح المتلازمة من الأرشيف.

التعبير المتفاوت Variable Expression

وجود اختلاف في **شدة المرض** عند الحاملين **لنفس** المورثة الطافرة، حيث من الممكن أن يظهر المرض بشدة عالية أو متوسطة أو خفيفة.

على سبيل المثال؛ إذا كان هناك 100 شخص لديهم نفس المورثة الطافرة، لا يصاب جميعهم بالمرض (حسب درجة النفوذية)، وليس لدى جميع المصابين منهم نفس شدة المرض (التعبير المتفاوت).

التوقعية أو الأسبقية Anticipation

وتسمى **متناقضة شيرمان Sherman Paradox** أو الطفرة الحركية Dynamic Mutation. هي زيادة سوء بعض الأمراض الوراثية مع كل انتقال لجيل جديد، كما في اضطرابات تكرار ثلاثي النكليوتيد، أي تضخيم لرامز معين، من أمثلتها:

- متلازمة الصبغي X الهش.
- مرض هنتنغتون.
- الحثل العضلي التوتري.

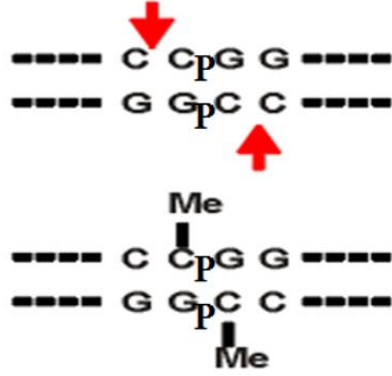
ملاحظة:

- عادةً ما تتشبت المورثات عند الانتقال من جيل إلى جيل جديد، أي تقل نسبة حدوث المرض أو شدته وخاصة عند التزاوج من أشخاص غير مصابين.
- لكن هنا الحالة مخالفة حيث ازدادت شدة المرض ولذلك سميت بمتناقضة شيرمان كونها تناقض الحالة العادية.



ما فوق جيني Epigenetic أو الوراثة اللاجينية

هو تغيّر التعبير الجيني بدون تغيير في التسلسل النكليوتيدي للجينات (من خارج النكليوتيدات). وهو العلم الذي يدرس التغيرات الخارجية على الدنا التي إما تفعل أو تثبط الجينات. يحدث نتيجة تغيرات كيميائية تؤثر على عمل الجينات؛ سواء كان تثبيطاً للجينات، زيادة فعاليتها، أو توجيهها نحو اتجاه آخر، ومن الأمثلة على ذلك⁵:



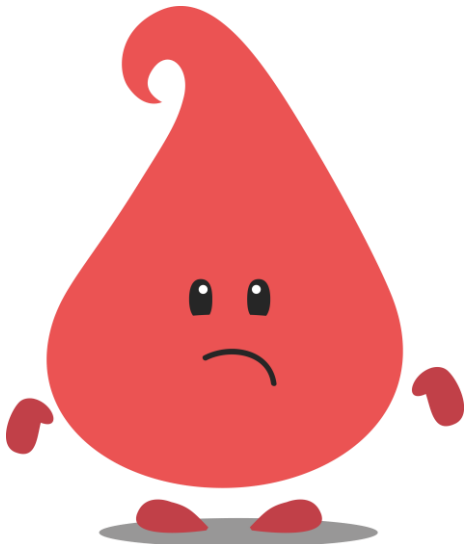
✓ مَثِيلَة الدنا أو الرنا المرسل DNA or mRNA Methylation

(تعطيل الجين بإضافة زمرة الميثيل للسيتوزين في جُرُر CpG⁶).

✓ أَسْتَلَة الهَيْسْتُون Histone Acetylation.

إثراء أربيسيزي * __ * من مرجع روبنسون:

- أَسْتَلَة الهَيْسْتُون: يتم أَسْتَلَة ثَمَالَات الِليزِين بواسطة ناقلَة أَسْتِيل الهَيْسْتُون (HAT) مما يؤدي إلى ارتخاء الصبغي وزيادة الترجمة ويتم عكس هذه العملية بواسطة نازعة أَسْتِيل الهَيْسْتُون (HDAC).
- مَثِيلَة الهَيْسْتُون: يتم على الِليزِين و الارجينين، إن مَثِيلَة ثَمَالَات الِليزِين يلعب الدور الرئيسي في تفعيل أو كبح الترجمة.
- مَثِيلَة الدنا: إن مَثِيلَة الدنا تلعب دوراً أساسياً في تنظيم التعبير الجيني وتتم غالباً على السيتوزين في جزر CpG وزيادة هذه المَثِيلَة يترافق مع نقص في التعبير الجيني.



⁵ ذكر الدكتور أنها للاطلاع.

⁶ CpG اختصار لـ 3'-G-phosphate-C-5' وهي تعد جزراً توجد فيها المتتاليات الأوتية.

بعد أن انتهينا من ذكر بعض المصطلحات الوراثية، سنبدأ في صلب محاضراتنا هذه، والتي سنتحدث فيها عن مفهوم الطفرات ونفصل في آليات حدوثها المختلفة، وتأثيراتها المتعددة، فلنبدأ...

الطفرات Mutations

مقدمة

يتألف الـ DNA من 4 أسس آزوتية تمثل بأحرف هي: A T G C، تؤلف الروامز (الكودونات)، والتي هي عبارة عن كلمات ثلاثية الحروف مثل ATG-CTC-GAA-TAA، والتي تكون بدورها مورثات أو جينات <ATG CTC GAA TAA> تدفع بدورها الخلية لصنع جزيئات أخرى تدعى البروتينات.

تتيح البروتينات للخلية القيام بوظائف خاصة كالتعاون مع مجموعات خلوية أخرى لإنجاز عمل ما.

ولذلك فإن أي طفرة على مستوى الدنا والصبغيات سوف تسبب العديد من الاضطرابات على مستوى الخلية والعضوية ككل.

مفهوم الطفرة

تعريفها: هي تغيير أو شذوذ ثابت في قسم من الدنا أو في مورثة معينة.

إنّ الطفرة الناشئة في الأعراس تورث، بينما تلك الناشئة في الخلايا الجسمية فلا تورث⁷.

تصنيف الطفرات

تصنف الطفرات بثلاث أشكال:

سببياً أو من حيث آلية حدوثها

- تلقائية:** أي تحدث بشكل عفوي أثناء عملية الانقسام واستنساخ الدنا لأي سبب كان.
- مستحدثة:** تكون نتيجة لعوامل ندعوها بالمطفرات (العوامل المطفرة)، كالأشعة والمواد الكيميائية وأشعة الشمس.

⁷ أي بعد تشكل البيضة الملقحة.

وظيفياً

1. طفرات فقد وظيفة.
2. طفرات كسب وظيفة.
3. طفرات محايدة، أي لا وظيفية.

شكلياً

1. طفرات نقطية (جينية).
 2. طفرات طولية (صبغية).
- وسوف نفضل سويةً في شرح مفهومي الطفرات النقطية والطفرات الطويلة....

الطفرة النقطية Point Mutation (الطفرة الجينية Gene Mutation):

- ☒ غالباً ما تكون هذه الطفرة غير مرئية مجهرياً، إلا في حالات خاصة كما سنرى في طفرة تكرار ثلاثي النكليوتيد والطفرة الانزياحية.
- ☒ تنجم عن: تغير على **مستوى القواعد الأزوتية "النوكليوتيدات"** (استبدال أساس أزوتي بأخر في المنطقة الرمزة).
- ☒ أهم الطفرات النقطية التي سنتحدث عنها:

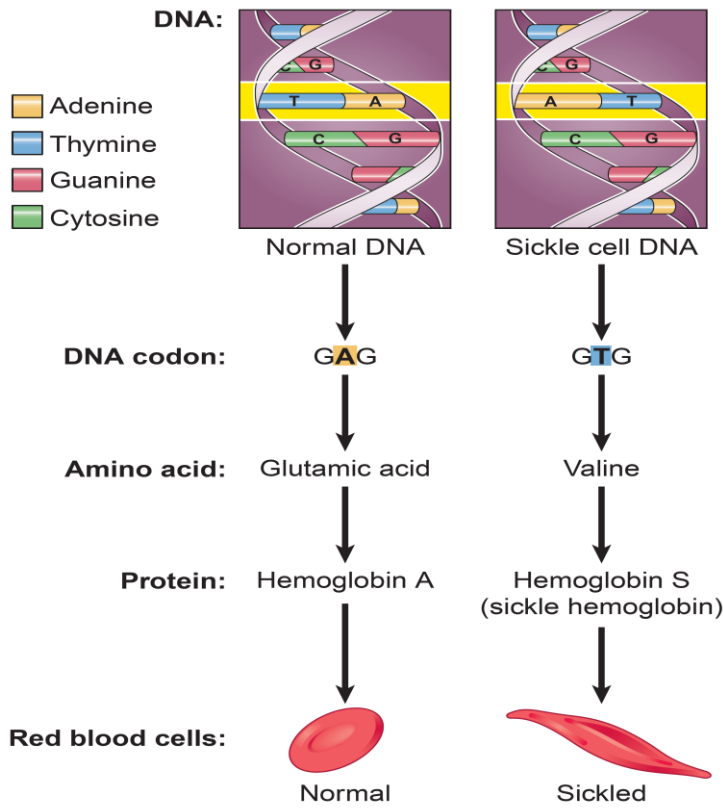
1. (الطفرة الاستبدالية) Substitution Mutation:

- تنجم عن استبدال أساس أزوتي بأخر، فهي طفرة نوعية ودقيقة.
- لها عدة أنواع:

1. المغلطة Missense:

- ☞ تؤدي لتشكيل كودون جديد يرمز لحمض أميني خاطئ "شاذ".
- ☞ كما في فقر الدم المنجلي⁸ حيث يحل الفالين محل حمض الغلوتامات في تركيب الهيموغلوبين.

⁸ تحدث الطفرة في الجين المرمة للسلسلة β-globin.



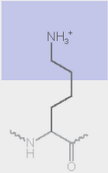
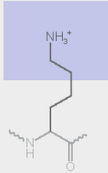
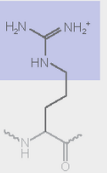
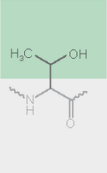
لاحظ الطفرة
المغلطة في فقر
الدم المنجلي.

2. الصامتة Silent:

تؤدي لتشكيل كودون جديد يرمز لنفس الحمض الأميني أو البروتين.
لذلك لا تترافق مع حدوث تغييرات في النمط الظاهري.

3. التافهة Nonsense:

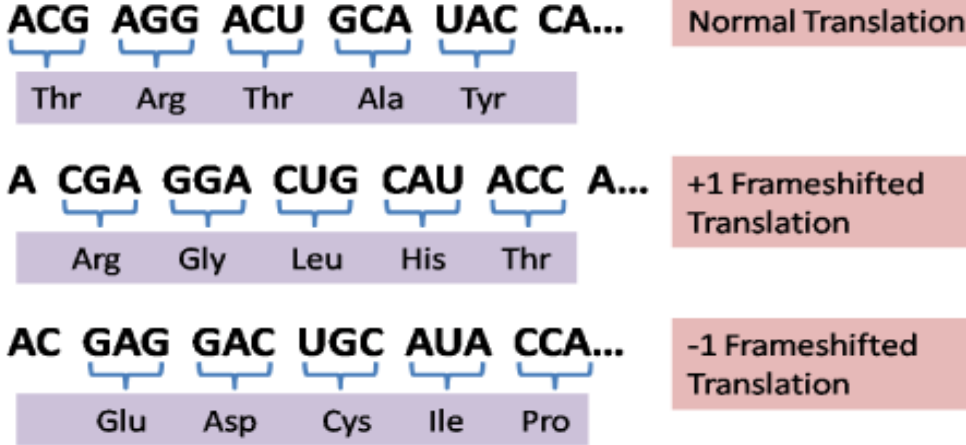
تؤدي لتشكيل كودون توقيف وبالتالي إيقاف الترجمة واصطناع البروتين.
أي ليس لها دور في تشكيل الحمض الأميني وبالتالي تؤدي إلى شذوذ كبير وتوليد بروتين غير مكتمل.

	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
					
				basic	polar

صورة توضح أنواع
الطفرات الاستبدالية

2. الطفرة الانزياحية *Frameshift Mutation*:

- لا يتم فيها تغيير (استبدال) أي نكليوتيد بآخر؛ وإنما يحدث حذف أو إضافة للأسس.
- الأمر الذي يؤدي إلى تغيير تسلسل الكودونات لكل المورثات ما بعد الحذف أو الإضافة مسبباً انزياحاً في قراءة الشيفرة وبالتالي توليد بروتين شاذ أو غير وظيفي.



صورة توضح أنواع الطفرة الانزياحية

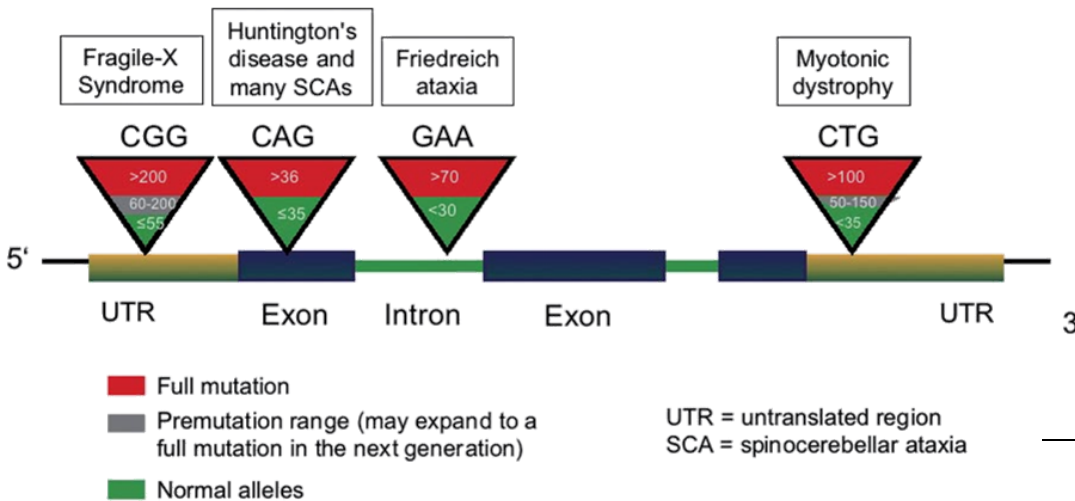
3. تكرار ثلاثي النكليوتيد *Trinucleotide repeat*:

- قد تصبح مرئية مجهرياً على شكل انقطاع أو تضيق بالصبغي إذا ازداد التكرار بشكل كبير (على الرغم من أنها تنتمي للطفرات النقطية غير المرئية).
- يحدث في هذه الطفرة تضخيم لمتتالية من ثلاث نكليوتيدات (تكرارها مرات عديدة).
- تتميز بكونها طفرة حركية أو ديناميكية (سترد هذه الفكرة بالتفصيل فيما بعد).
- نراها في اضطرابات عديدة كما في:

1. متلازمة الصبغي X الهش الذي يتميز بانقطاع أو تضيق في الصبغي X.

2. داء هنتنغتون.

Trinucleotide repeat diseases



صورة توضح أمراض طفرة تكرار ثلاثي النكليوتيد

هامة⁹

📌 والآن مع جدول يلخص ماسبق.

آلية الطفرة الجينية	نوعها	تأثيرها
لا يوجد طفرة	-	جين سليم، بروتين طبيعي
استبدال	مغلطة	بروتين شاذ
	صامتة	نفس البروتين (لا مرض)
	تافهة	بروتين غير مكتمل
إضافة أو حذف	انزياحية	بروتين شاذ
تكرار ثلاثي النكليوتيد	حركية أو متطورة	(متلازمة الصبغي X الهش)

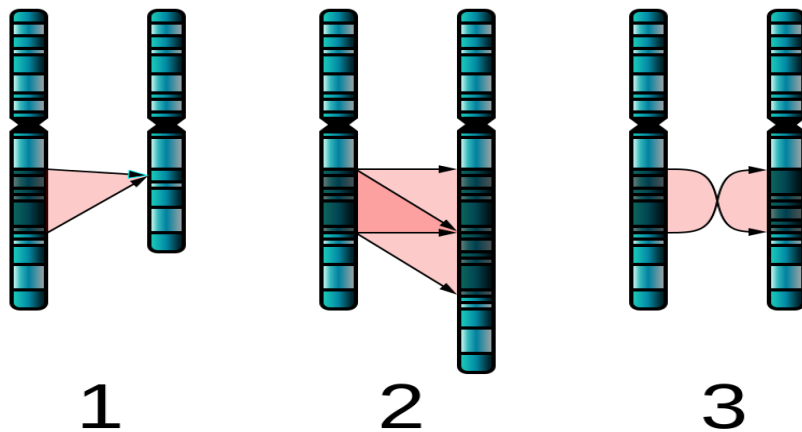
الطفرة الطولية (الصبغية) Length (Chromosomal) Mutation:

☒ هي عموماً طفرة **مرئية مجهرياً** وأنواعها كثيرة.

☒ تنجم عن تغيير على مستوى **أجزاء طولية من الكروموزومات** (الصبغيات)، وذلك بآليات

مختلفة كالحذف أو الإضافة أو الشذوذ.

☒ كما في حذف الصبغي أو حذف الذراع الطويل للصبغي.



صورة توضح الطفرات الرئيسية على الصبغيات وهي:
1. الحذف
2. التضاعف
3. الانقلاب

■ والآن بعد أن انتهينا من الحديث عن الطفرات بنوعها النقطية والطويلة، لننتقل بشكل مفصل عن تصنيف مرجع Robbins لعام 2015 للاضطرابات المورثية.

الاضطرابات المورثية التقليدية Classic genetic disorders

الاضطرابات الوراثية المنديلية (إصابة مورثة واحدة)

Single-Gene Disorders with Mendelian Inheritance

- ❖ **تعريفها:** هي الاضطرابات التي تنجم عن طفرة في **مورثة وحيدة** مع انتقال المورثة الطافرة بشكل وراثي متعاقب من الآباء إلى الأبناء حسب قوانين مندل الوراثة.
- ❖ يوجد أكثر من 5000 مرض وراثي ينتمي لهذا النمط، حيث تقدر نسبة حدوثها بحوالي 1000/13 من السكان، وهي نسبة كبيرة.

❖ أهم أنماط الاضطرابات المورثية المنديلية:

- الأمراض المنتقلة بوراثة جسمية سائدة أو قاهرة Autosomal Dominant.
 - الأمراض المنتقلة بوراثة جسمية متنحية أو مقهورة Autosomal Recessive.
 - الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو ما يسمى بالوراثة المرتبطة بالجنس Sex-linked inheritance (X-linked).
- وسنقوم بشرح كل منها، فلنبداً * _*:

الأمراض الوراثية المنتقلة بوراثة جسمية سائدة أو قاهرة

- ❖ تقدر نسبة حدوثها بحوالي 1000/10 من السكان.
- ❖ يوجد حوالي 5000 مرض معروف من الأمراض الوراثية التي تنتقل بهذا النمط.
- ❖ **ليس لها علاقة بالجنس**، فيصاب بها **كلا الجنسين**، وكلاهما قادر على **نقل المرض** بنفس الدرجة.
- ❖ تكون شدة المرض عادةً **أخف** من الأمراض الوراثية الجسمية المتنحية؛ وذلك لأن الأمراض المتنحية يتطلب حدوثها إصابة **كلتا المورثتين** (أي لا توجد مورثة سليمة تعوض الضرر).
- ❖ تتأثر شدة التظاهرات السريرية **بدرجة النفوذية والتعبير المتفاوت**.
- ❖ عادةً يكون **أحد الأبوين على الأقل مصاباً** (حتماً أحدهما مصاب، ظاهرياً أو غير ظاهري حسب درجة الانتفاذ).
- ❖ **لا توجد** قرابة دموية بين الأبوين عادةً.
- ❖ يظهر المرض بـ **سن متأخرة** في كثير من الحالات.

ك تصاب غالباً:

- (1) **البروتينات البنيوية:** الفيبريلين في متلازمة مارفان.
- (2) **المستقبلات:** مستقبلات LDL في فرط الكوليسترول العائلي.

ك **من أمراضها:**

- فرط الكوليسترول العائلي¹⁰.
- التصلب السمعي السائد.
- متلازمة مارفان.

الأمراض المنتقلة بوراثة جسمية متنحية أو مقهورة

- ك تقدر نسبة حدوثها بحوالي 1000/2 من السكان.
- ك يوجد حوالي 1500¹¹ مرض من الأمراض الوراثية التي تنتقل بهذا النمط.
- ك أيضاً **يصاب بها كلا الجنسين** وكلاهما قادر على **نقل المرض** بنفس الدرجة.
- ك **لا تتأثر عادةً** بدرجة النفوذية أو التعبير المتفاوت.
- ك يكون الأبوان عادةً **غير مصابين سريريًا**، إلا أن كليهما يكون **حاملًا** للمورثة الطافرة (متخالف اللواقح)؛ في حال كان الأبوان غير مصابين سريريًا (حاملين للمرض)، فإنه يؤدي لاحتمال إصابة ربع الأولاد.
- ك عادةً **توجد قرابة دموية** بين الأبوين.
- ك يظهر المرض عادةً في **سن مبكرة**.
- ك غالبية هذه الأمراض تنجم عن إصابة المورثات المسؤولة عن صنع **الأنزيمات**¹².
- ك من أمراضها:
 - فقر الدم المنجلي.
 - التليف الكيسي.

¹⁰ من الأمراض المسيبة لتشكيل الجلطات نتيجة تضيق الشرايين وتشكل العنائد بسبب ترسب الكوليسترول.

¹¹ هكذا وردت في السلايدات لكن الدكتور قال 3000 (أرشف).

¹² لذلك تظهر الأعراض في سن مبكر.

والآن مع جدول يلخص ما سبق.

الوراثة الجسمية المتنحية	الوراثة الجسمية السائدة
يصاب بها كلا الجنسين وكلاهما قادر على نقل المرض بنفس الدرجة	يصاب بها كلا الجنسين وكلاهما قادر على نقل المرض بنفس الدرجة
لا تتأثر عادةً	تتأثر شدة التظاهرات السريرية بدرجة النفوذية والتعبير المتفاوت
الأبوان عادة غير مصابين (حاملين للمرض)	أحد الأبوين على الأقل مصاب
توجد قرابة عادةً	لا توجد قرابة دموية بين الأبوين عادةً
يظهر المرض في سن مبكرة	يتأخر ظهور المرض
تُصاب غالباً الأنزيمات	تُصاب غالباً البروتينات البنيوية والمستقبلات
يوجد حوالي 1500 مرض، وتقدر نسبة الحدوث بـ 1000/2	يوجد حوالي 5000 مرض، وتقدر نسبة الحدوث بـ 1000/10
فقر الدم المنجلي والتليف الكيسي	فرط كوليسترول الدم العائلي، التصلب السمعي السائد، ومتلازمة مارفان

الاضطرابات الوراثية المرتبطة بالصبغي X (المرتبطة بالجنس)

- كأ أقل شيوعاً بكثير من الاضطرابات المنديلية الجسمية سواء سائدة أو متنحية، حيث يوجد حوالي 500 مرض من الأمراض الوراثية المنتقلة بهذا النمط، ويقدر حدوثها بحوالي 1/1000.
- كإن جميع الاضطرابات الوراثية المرتبطة بالجنس تكون مرتبطة بالصبغي X، عدا حالة مرضية واحدة هي **العقم المرتبط بالصبغي Y** (Y chromosome infertility)¹³.
- كأ كما أن أغلب الاضطرابات الوراثية المرتبطة بالصبغي X تكون **متنحية** وتتميز بأنها:
 - تنتقل من الإناث (الأمهات) متخالفات اللواقح (اللواتي تحملن X مصاب وX سليم فلا يظهر عليهن المرض وإنما تعتبرن حاملاتٍ له) إلى **نصف** أبنائهن الذكور فقط.
 - في حين أن الآباء (الذكور) المصابين لا ينقلون المرض لأبنائهم الذكور وتكون **جميع** بناتهم حاملات للمرض.
- كأ وتوجد نسبة قليلة من الأمراض المرتبطة بالصبغي X تكون **سائدة** وتتميز بأنها:
 - تنتقل من الأمهات متخالفات اللواقح المصابات إلى الذكور والإناث بنسبة 50٪.
 - بينما الآباء المصابون فلا ينقلون المرض لأبنائهم الذكور وتكون جميع بناتهم مصابات بالمرض.

¹³ حسب الدكتور، حسب مرجع روبنسون يوجد مرض الصمم المرتبط بالصبغي Y أيضاً.

نتيجة:

- في الاضطرابات الوراثية المرتبطة بالصبغي X سواءً كانت سائدة أم متنحية، فإن الأب المصاب لا ينقل المرض إلى أبنائه الذكور ذلك لأن الأب يورث للذكور الصبغي Y والمرض محمول على الصبغي X.
- بينما تكون جميع بناته حاملة في الطفرات المتنحية ومصابات في الطفرات السائدة¹⁴.

من أمراضها:

- الحثل العضلي لدوشين Duchene muscular dystrophy.
- الهيموفيليا (الناعور) Haemophilia A: نقص العامل الثامن.
- الهيموفيليا (الناعور) Haemophilia B: نقص العامل التاسع.
- عمى الألوان.

الاضطرابات الوراثية متعددة الجينات Polygenic Inheritance (الوراثة متعددة العوامل Multifactorial Inheritance)

- ❖ هي تلك الاضطرابات الناجمة عن التأثير التآزري لمورثتين أو أكثر **لصفة ظاهرية واحدة** مع دور **مكمل هام** للعوامل البيئية.
- ❖ يتجلى دور الوراثة متعددة الجينات الأساسي هو الإشراف على الكثير من **الصفات التي تبدي تنوعاً متواصلاً** (متدرج) كما في: اللون، الطول، الوزن، الضغط الشرياني، السكر، ضمن حدود سوية معينة.

أغلب صفات البشر تبدي تعقيداً في وراثتها ولا تنتقل ببساطة كما في الوراثة الماندية.

خصائصها

- تتميز شدة المرض **بخاصية تدرجية** حسب عدد المورثات وعوامل البيئة المشاركة بالمرض، بحيث تزداد شدة المرض وخطر انتقاله وراثياً كلما ازداد **عدد المورثات المشاركة**.
- خاصية **العتبة Threshold**: حدوث المرض يتلو مؤثرات بيئية ومورثية كافية (تراكمها).
- تتوزع حالاته على شكل منحنى يدعى **توزع غاوس** (معظمها تكون حول القيمة المتوسطة).

¹⁴ بافتراض أن الأم سليمة.

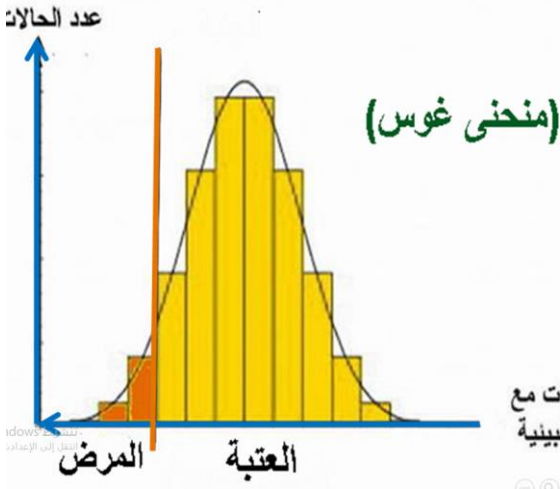
توزع غاوس Gaussian Distribution

كما عند إجراء مسح مجتمعي نجد أن الصفات الخاضعة للوراثة متعددة العوامل تظهر بتوزع مميز يسمى **توزع غاوس** (أو منحنى التوزع الطبيعي).

كما يأخذ هذا المنحنى شكلاً يشبه **الجرس**:

▪ حيث تتوزع فيه معظم الحالات حول القيمة المتوسطة أو السوية لكل صفة.

▪ أما الحالات القصوى والمرضية فتكون في الطرفين عدد المورثات مع التأثيرات البيئية بنسبة قليلة.



تأثير العتبة Threshold Effect

كما لا يحدث المرض إلا عندما يسبق بمؤثرات بيئية ومورثية كافية، بمعنى أن ظهور المرض في هذا النمط من الاضطرابات الوراثية يرتبط بخاصية تأثير العتبة Threshold Effect، والتي تعني ضرورة حدوث **تراكم لمؤثرات بيئية ومورثية متعددة** حتى تصل إلى **درجة كافية** لنشوء المرض.

كما بحيث يظهر توزع غاوس وجود ما يسمى بتأثير العتبة؛ فتظهر الصفة أو الحالة المرضية عندما يتم تجاوز هذه العتبة حيث يصل عدد المورثات مع التأثيرات البيئية **لدرجة معينة**، مما يفسر ما يشاهد أحياناً من وجود أبوين غير مصابين مع ابن مصاب.

احتمالات الإصابة

● بشكل عام تختلف نسبة الإصابة نظراً لصعوبة معرفة العوامل البيئية أو التحكم بها أو تحليلها.
● لكن خطر إصابة أقارب الدرجة الأولى First Degree Relatives (الوالدين Parents، الأشقاء Siblings، والأبناء/النسل Offspring's أي صلة القرابة المباشرة مع الشخص سواء عمودياً أو أفقياً) تتراوح بين 2-9 %.

● بينما خطر إصابة أقارب الدرجة الثانية Second Degree Relatives (العم، العمة، الخال، الخالة) هو 0.5 - 2 %، باعتبار أن هؤلاء الأقارب يشاركون **بربع مورثات الأصل**.

● في حين أن احتمال إصابة التوائم الحقيقية Identical Twins في الوراثة متعددة العوامل يتراوح بين 20 - 40% (في الأمراض الوراثية الأخرى/الماندلية/ تكون نسبة الإصابة 100%).

❖ أي أن دور العوامل البيئية بحدود الـ 70٪ رغم أن التوائم الحقيقية تحمل نفس المورثات، وبما أن كون المورثات متماثلة فمن المفترض منطقياً أن يكون احتمال الإصابة 100% لكن العوامل البيئية قد خفّضت هذا الاحتمال (النسبة) إلى الثلث تقريباً فأصبح 20-40٪ فالعوامل البيئية ساهمت بعدم ظهور المرض بنسبة 70% كما ذكرنا.

من أمراضها

- ❖ الأمراض التأتبية¹⁵ Atopic Diseases.
- ❖ الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني Diabetes & High BP.
- ❖ الشيزوفرينيا (الفصام) Schizophrenia.

الاضطرابات المورثية الخلوية Cytogenetic Disorders

(الشذوذات / الزوْغانات الصبغية Chromosomal Abnormalities/ Aberrations)

❖ هي الاضطرابات المورثية الناجمة عن خلل في تكوين الصبغيات الطبيعية سواء من ناحية عددها أو بنيتها الشكلية.

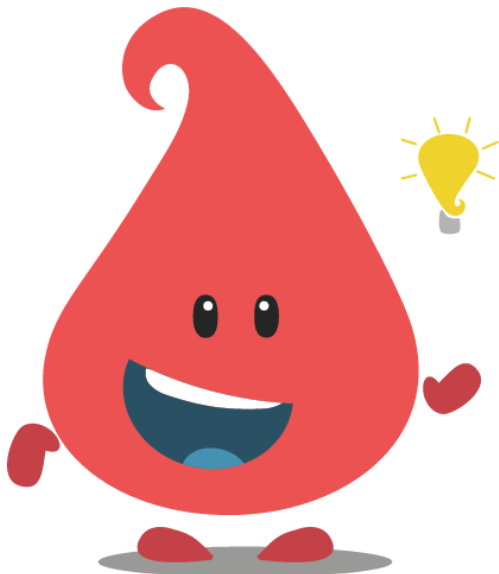
الخصائص الرئيسية للاضطرابات المورثية الخلوية (الشذوذات الصبغية)

❖ كما يقدر بأن 1000/6 من المولودين يكون لديهم أحد أشكال الشذوذات الصبغية، وقد تصل هذه النسبة إلى 50٪ من الأجنة المجهضة في الثلث الأول من الحمل، فغالباً ما يكون سبب الإجهاض هو الاضطرابات المورثية الخلوية.

❖ كما يقدر عدد أمراضها المعروفة بأكثر من 600 مرض.

❖ يترافق بعضها مع:

- زيادة في المادة الصبغية (كتلث).
- أو نقص فيها (كأحادية، خبن "حذف").
- أو ترتيب شاذ لمكوناتها (كالإزفاء).



¹⁵ أمراض أسبابها غير معروفة لكن يُعتقد أن يكون للالتهاب علاقة بالجينات، أو اختلالات جهاز المناعة أو التعرض لعوامل البيئة.

ملاحظات:

- يؤدي النقص الصبغي للاضطرابات أكثر شدة من الزيادة.
- إن حدوث زيادة أو نقص في الصبغيات الجسدية أخطر بكثير من حدوثها في الصبغيات الجنسية لأن وظيفة الأخيرة تقتصر على التمايز الجنسي بشكل رئيسي، حيث إن الإصابة بأحادية الصبغي الجسدي لا تتوافق مع الحياة، بينما وجد أن كلاً من ثلث الصبغي الجسدي وأحادية الصبغي الجنسي تتوافقان مع الحياة.
- فيما تكون أغلب شذوذات الصبغيات الجنسية خفيفة نسبياً، ولا تُشخص حتى البلوغ عادةً وذلك لأن أهم أعراضها هو العقم ونجد أيضاً أن نقصها أخطر من زيادتها.
- والآن سوف نفضل في أنواع الاضطرابات المورثية الخلوية:

1. الشذوذات الصبغية العددية Numerical Abnormalities:

تتعلق بعدد الصبغيات، دون أي اختلاف في تركيبها.

2. الشذوذات الصبغية البنيوية Structural Abnormalities:

تتعلق بتغيرات في **بنية وتركيب** الصبغيات.

الشذوذات الصبغية العددية Numerical Abnormalities

قبل الحديث عن الشذوذات الصبغية العددية لتحدث عن الصيغ الصبغية الطبيعية..

الصيغ الصبغية الطبيعية

- ◆ إن الصيغة الصبغية المفردة (n) (Haploid number) تكون في الأعراس Gametes.
- ◆ بينما الصيغة الصبغية المضاعفة (2n) (Diploid number) تكون في الخلايا الجسمية.

أي: عند الإنسان $2n = 46$ في الخلايا جسمية و $1n = 23$ في الأعراس الجنسية.



أما الشذوذات الصبغية فتضم نمطين هما...

تعدد الصيغ الصبغية 16 Polyploidy

المفهوم والآلية:

هو **التعدد المتوازن** (التضاعف) للصيغة الصبغية المفردة (n) كما في:

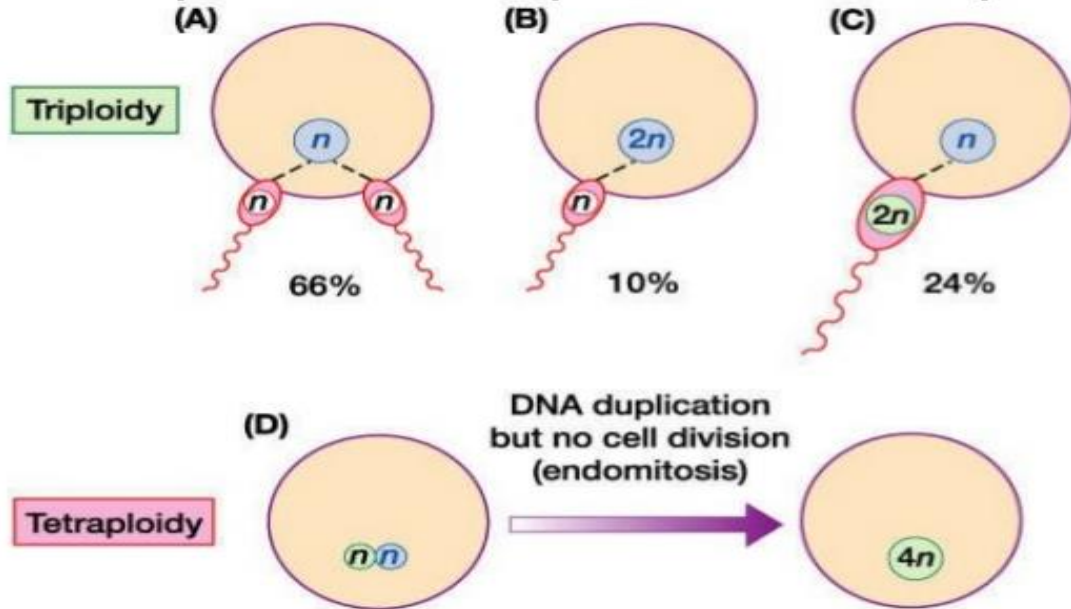
1. ثلاثي الصيغة الصبغية $3n$ (Triploidy)، وتأتي من:

- تلقيح نطفتين لبيضة واحدة.
- تلقيح نطفة طبيعية لبيضة صيغتها $2n$ شاذة.
- أو نطفة شاذة صيغتها $2n$ تلقح بويضة طبيعية.

2. رباعي الصيغة الصبغية $4n$ (Tetraploidy)¹⁷:

والتي تأتي من تضاعف للصبغيات دون أن تنقسم السيتوبلازما بما يعرف بالانقسام الداخلي Endomitosis لكل من النطفة والبيضة بحيث تصبح كل منهما $2n$ تعطي بالمحصلة الصيغة الصبغية $4n$.

Origen de productos triploides o tetraploides



لاحظ طرق تعدد الصيغة الصبغية

¹⁶ أطلق عليها الدكتور اضطراب الصيغة الصبغية ولكن الترجمة الصحيحة حسب المرجع الطبي الموحد هي تعدد الصيغة الصبغية.

¹⁷ وأحيانا يكون عديد الصيغة الصبغية Polyplloid حيث قد يكون من $n5$ إلى $n8$.

الأسباب والنتائج:

وبذلك تكون أهم أسباب حدوثه:

1. **عدم هجرة الصبغيات** في طور الهجرة¹⁸ أثناء الانقسام الجنسي (المنصف)، مما يؤدي إلى تشكيل أعراس مضاعفة الصيغة ($2n$) تسبب عند الإلقاح تضاعفات صبغية متوازنة في البيضة الملقحة $\leftarrow 3n$ (كما قد تكون $4n$ إذا حدثت ظاهرة عدم الهجرة على كلا العرويين المذكر والمؤنث ثم حدث بينهما إلقاح).
 2. **عدم الانفصال الخلوي أثناء انقسام الزيجوت**، حيث تتضاعف فيه الصبغيات دون أن تنقسم السيتوبلازما والخلايا (انقسام داخلي Endomitosis) $\leftarrow 4n$.
 3. **إلقاح البيضة بأكثر من نطفة**.
- يؤدي التعدد عموماً إلى **الإجهاض العفوي** أو **الموت** مبكراً بعد الولادة.

إن $4n$ و $3n$ هما النوعان الأشيع من تعدد الصيغة الصبغية¹⁹.

اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy

- تغير غير متوازن أو غير متساوي في عدد الصبغيات، فتكون الصيغة الصبغية للمصاب ($2n \pm$) باعتبار أن (س) تمثل عدد الصبغيات الناقصة أو الزائدة.
- أشيع الأنواع تتمثل في زيادة أو نقصان صبغي أو صبغيين.
- يمكن لهذا الخلل أن يؤدي إلى اضطرابات مرضية متنوعة تختلف حسب كل حالة.

توضيح أريسيزي * __ *

- إن اختلال الصيغة الصبغية Abnormal Number Of Chromosomes In Genome يعني زيادة أو نقصان في عدد بعض الصبغيات وليس كلها.
- إن تعدد الصيغة الصبغية Abnormal Chromosomals Sets Number يعني زيادة في عدد الصبغيات كلها.

¹⁸ حيث لا تهجر وتذهب للأقطاب كما في الحالة الطبيعية فتكون هناك نطفة أو بويضة مضاعفة الصيغة الصبغية وأخرى لا تحوي مادة وراثية.

¹⁹ ملاحظة ذكرها الدكتور.

أهم أسباب حدوث الشذوذات الصبغية العددية

1. عدم الانفصال المتساوي للصبغيات الأخواة أثناء الانقسام المنصف Meiosis:

أي **عدم الانفصال المتساوي** للكروماتيدات الأخواة Sister Chromatids أثناء الانقسام الجنسي (المنصف) المؤدي إلى تشكيل الخلايا الجنسية (الأعراس) سواء كانت نطفة أو بويضة²⁰.

يحدث **قبل** تشكل البويضة الملقحة.

يؤدي بعد الإلقاح إلى تشكّل خلايا جسمية متساوية العدد الصبغي نقصاً أو زيادةً، سواءً من نمط تعدد الصيغة الصبغية مثل ثلاثي ورباعي الصيغة الصبغية ($3n$ و $4n$) أو اختلال الصيغة الصبغية مثل تثلاث الصبغي²¹ Trisomy ($1+2n$) أو أحادية الصبغي Monosomy ($2n-1$).
أي **جميع خلايا الجسم تحمل نفس العدد من الصبغيات** ولكن هذا العدد لا يساوي الطبيعي فهو إما زائد أو ناقص.

2. عدم الانفصال المتساوي للصبغيات الإخواة Sister Chromatids أثناء الانقسام الجسمي Mitosis للخلايا الجسمية:

أي **بعد** تشكل البويضة الملقحة.

يؤدي إلى **وجود خلايا جسمية غير متساوية بعدد صبغياتها**، حيث يكون بعضها زائد العدد وبعضها ناقص العدد.

تسمى هذه الحالة **بالتزيق أو الفسيفسائية Mosaicism** وهذا ما يدعى **بتعدد الأنماط النووية عند الشخص نفسه**²².

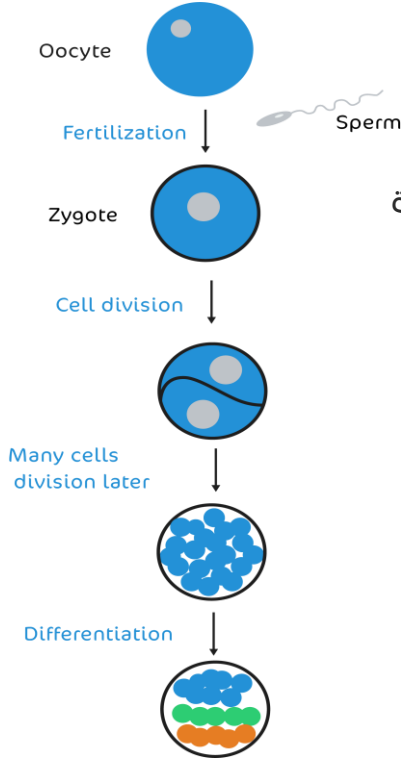
أي لا تحمل جميع خلايا الجسم نفس العدد من الصبغيات، حيث تكون هناك نسبة من الخلايا تحمل عدداً زائداً ونسبة تحمل عدداً ناقصاً، إضافةً لوجود نسبة تحمل عدداً طبيعياً.

²⁰ يجب التفريق جيداً بين مصطلح البويضة والبويضة الملقحة.

²¹ يجب التفريق جيداً بين تثلاث الصبغي الذي يكون على صبغي وحيد وبين ثلاثي الصيغة الصبغية.

²² حيث يمكن ان نجد عنده النمط الطبيعي xx 46 والنمط xxy 47 مثلاً، وكذلك داون تثلاث الصبغي 21 كما يمكن أن نجد نمطين أو ثلاثة.

- تبدأ البويضة الملقحة بالانقسام في المرحلة التي تكون فيها المضغة مكونة من أربع خلايا على سبيل المثال، فإن لم يحدث الانقسام المتساوي للصبغيات في إحدى هذه الخلايا الأربع فستكون ربع خلايا الجسم غير متساوية الصبغيات وتختلف هذه النسبة (الربع) باختلاف المرحلة وعدد الخلايا المصابة بالشذوذ.



تابع مع الصورة:

1. إذا تعرّضت الخليتان الأولى والثانية -البويضة والبيضة- بالإضافة للنطفة لشذوذ مورثي (عدم انفصال الصبغيات)، فستكون جميع خلايا الجسم مصابة بالشذوذ.
2. إذا تعرّضت الخلية الثالثة لشذوذ مورثي (عدم انفصال) فستكون نصف خلايا الجسم مصابة بشذوذ، أي ربع خلايا الجسم زائدة الصيغة وربعها ناقصة الصيغة ونصفها الباقي سليم.
3. أما إذا تعرّضت الخلايا بعد ذلك لشذوذ ستقل النسبة فتكون مثلاً ربع، 16/1...

الشذوذات الصبغية البنيوية Structural Abnormalities

- عددها كبير وغالباً تحدث بشكل **تلقائي** أثناء الانقسام²⁴.
- حيث من الممكن أن يحدث قطع، عرقلة، وهشاشة أحياناً لجزء من الصبغي أو أن يتم حذفه وإضافته لصبغي آخر.
- كما أسلفنا فإن الشذوذ هنا يكون في **جزء من الصبغي** بينما يكون عدد الصبغيات **طبيعياً**.
- يمكن تقسيمها إلى نوعين رئيسيين هما:

²³ أرشيف.

²⁴ قد تحدث نتيجة التعرض لعامل ممرض (كفيروس).

غير متوازنة Unbalanced

يحدث فيها نقص أو زيادة في المادة الصبغية والتي أدت بدورها لاضطرابات مرضية مختلفة الشدة وذلك حسب:

- طبيعة وشدة الشذوذ البنيوي (نقص / زيادة).
- نوع الصبغيات المصابة (جسدية / جنسية).

علماء أن النقص **أشد تأثيراً** بكثير من الزيادة، وكذلك إصابة الصبغيات الجسدية أشد تأثيراً من الجنسية.

متوازنة Balanced

يحدث فيها تغير أو شذوذ في **ترتيب** المادة الصبغية Abnormal Rearrangement فقط، أي بدون نقص أو زيادة في المادة الصبغية.

لا تؤدي لاضطرابات مرضية **خطيرة** عند المصاب، بل تؤدي غالباً لخلل في انتقال المورثات للأجيال اللاحقة فمن الممكن أن تظهر المورثة أو ألا تظهر لاحقاً حيث يكون عرضة لتشكيل أعراس جنسية تحمل مورثات فيها شذوذات غير متوازنة.

الشذوذات البنيوية غير المتوازنة أخطر من المتوازنة.

الشذوذات الصبغية البنيوية غير المتوازنة

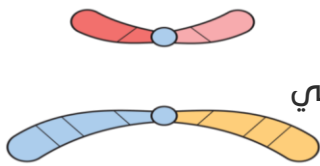
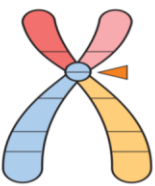
1. الصبغي متساوي الأذرع Isochromosome:

يحدث انشطار أفقي للجزء المركزي للصبغي (بدلاً من انشطاره العمودي).

ينتج عنه: صبغي مؤلف من الذراعين الطويلين فقط وآخر مؤلف من الذراعين القصيرين فقط ثم يفقد أحدهما²⁵.

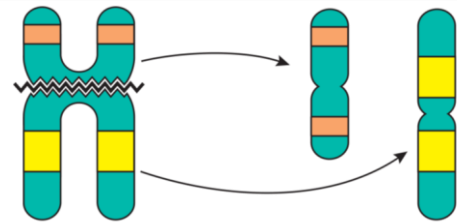
الرمز 46,XY,i(17q): صبغي 17 متساوي الأذرع الطويلة عند ذكر²⁶.

ISOCHROMOSOMES



لاحظ آلية تشكل الصبغي متساوي الأذرع

Isochromosomal translocation



²⁵ في المثال الذي عرضه الدكتور قال إن الصبغي قصير الذراعين هو الذي يحذف لكن حسب مرجع Robbins قد يفقد أي منهما.

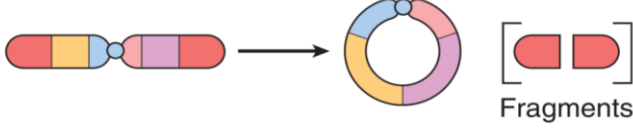
²⁶ تذكرة: يرمز للذراع الطويل للصبغي q وللذراع القصير p.

القسيم المركزي ينشطر إلى قسمين علوي مع الذراعين القصيرين وسفلي مع الطويلين وذلك حسب مرجع Rubin's.

2. الصبغي الحلقي Ring chromosome:

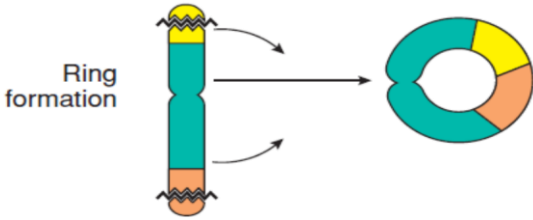
هو شكل من الحذف، ينجم عن **حذف القطعتين النهائيتين أو الطرفيتين** (التيلوميرات) من كل طرف من الصبغي، ثم **التحام** الذراعين بشكل حلقي، أما القطع المحذوفة **فُتَفقد نهائياً**. **قد** يحدث ضياع للقسم المركزي.

RING CHROMOSOMES



الرمز (46,XX,r(22)) صبغي 22 حلقي عند أنثى.

لاحظ آلية تشكل الصبغي الحلقي-



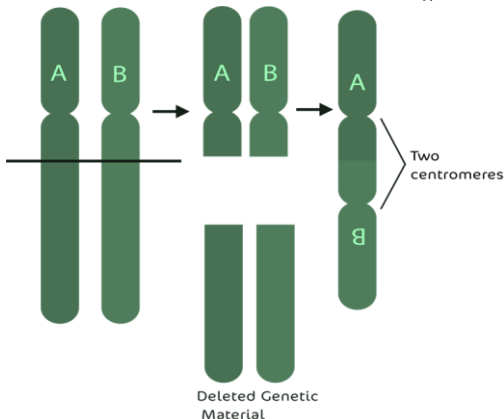
3. الصبغي ثنائي الجزئي المركزي Dicentric chromosome:

هو عبارة عن صبغي **بجزئين مركزيين**، ناجم عن فقدان صبغيين لأجزاء طرفية، ثم **التحام** القسم الحاوي على الجزئي المركزي من كل صبغي بالآخر، فيتشكل صبغي ثنائي الجزئي المركزي، **وتُفقد** الأقسام الباقية.

الرمز (46,X,dic(Y)) صبغي Y ثنائي المركزي عند ذكر.

قد يتعطل أحد الجزئيين المركزيين ضمن الصبغي المتشكل ويدعى عندها بثنائي المركزي الكاذب pseudodicentric.

تحاول الخلية إصلاحه عبر تعطيل أحد المريكزين حيث يشارك أحد المريكزين فقط في انقسام الخلية وإذا لم يتم تعطيل أحد المريكزين سينكسر الصبغي.



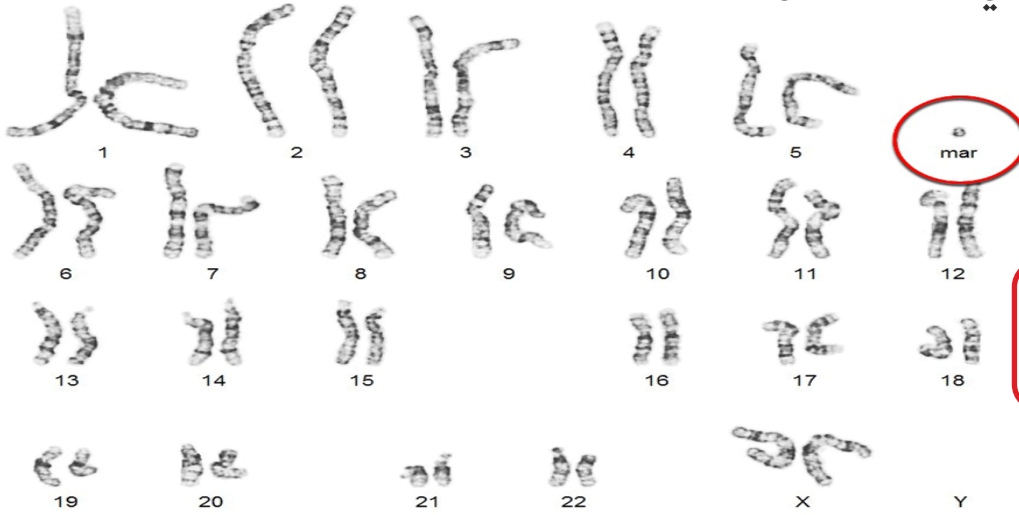
لاحظ آلية تشكل الصبغي ثنائي الجزئي المركزي

4. الصبغي الزائد Marker chromosome:

هو عبارة عن جزء من صبغي.

الشرط أن يكون **مجهول الهوية أو المصدر** وإلا فإنه لا يصنف كصبغي زائد، بل حسب هويته ومصدره.

الرمز $47,XX,+mar$: صبغي زائد عند أنثى.



صورة عرضها الدكتور توضح
الصبغي الزائد

5. الخبن (الحذف) Deletion:

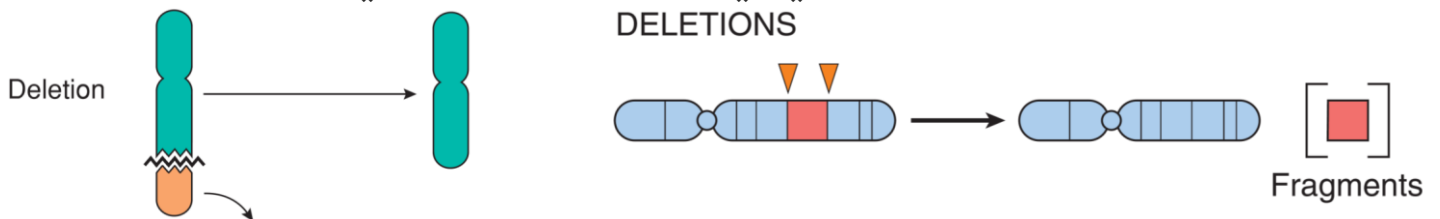
هو **انفصال** أو **فقدان** أي جزء من الصبغي، وله شكلان:

- **خبن طرفي**: وهو خبن قطعة نهائية (طرفية).
 - **خبن خلالي**: وهو خبن قطعة متوسطة (ليس شرطاً أن تحوي الجزيء المركزي) وهو **الغالب**.
- علماً أن كل قطعة منفصلة (محذوفة) بدون جزء مركزي، لا تستطيع الاستمرار، فيتم فقدان مورثاتها نهائياً.

وذلك كما في خبن جزء من الذراع القصير للصبغي 5 في متلازمة بكاء القطّة Cri du chat syndrome.

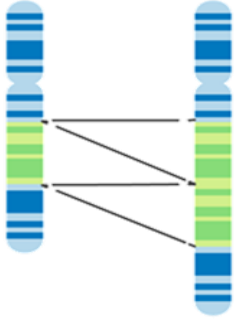
الرمز $del(5)(q13q33)$: خبن خلالي للقطعة q13q33 على الصبغي 5 (بكاء القطّة).

الرمز $46,XY,del(8)(q21)$: خبن طرفي في الموقع q21 على الصبغي 8 عند ذكر.



-الصورة إلى اليمين تظهر خبن خلالي والصورة إلى اليسار تظهر خبن طرفي-

6. التضاعف Duplication:



هو تضاعف **جزء** من الصبغي (تكرار مورثي **في الصبغي ذاته**).
الرمز (q22q25) dup(1) (q22q25): تضاعف بين 1q22 و 1q25 عند أنثى.

7. الزوج الصبغي أحادي الوالدي (UPD) Uniparental disomy:

هو انتقال **الزوج** الصبغي (كلا الصبغيين القرينين) من **والد واحد فقط**، إما الأم (UPD maternal) أو الأب (UPD paternal).
قد يحدث نتيجة **عدم الانفصال** أثناء تشكل الأعراس (البيضة أو النطفة) قبل الإلقاح أو في مرحلة مبكرة من تطور الجنين.

ملاحظة: بشكل عام لا يوجد فرق بين عمل الصبغيات الأموية والصبغيات الأبوية، ولكن بالآليات فوق الجينية تبين أنه في بعض الحالات يوجد فرق بين عمل المورثة الأموية وعمل المورثة الأبوية يؤدي إلى أمراض معينة.

يقسم إلى نوعين:

1. **مماثل Isodisomy (متضاعف ذاتياً):**

- يحمل فيه الطفل نسختين لواحد من الصبغيين المتماثلين Single Homologue Of A Chromosome أي نسختين متماثلتين لأحد الأليلين الوالديين.
- ويحصل بسبب حدوث تضاعف معاوض Compensatory Duplication للصبغي في الخلية أحادية الصبغي Monosomic (بعد الإلقاح)، وهنا يكون تضاعف عند الفرد ذاته وغير منتقل والدياً.
- حيث ينتقل للشخص صبغي من أحد والديه فقط (صبغي وليس زوج صبغي) ولا ينتقل الصبغي القرين من الوالد الآخر لمشكلة ما، فيرث هنا الفرد صبغي والدي واحد (إما أبوي أو أموي).
- ثم يحدث عند هذا الشخص تضاعف لهذا الصبغي، وبالتالي يكون لديه زوج صبغي مماثل، أي ورث الشخص صبغي مفرد ثم قام بمضاعفته.

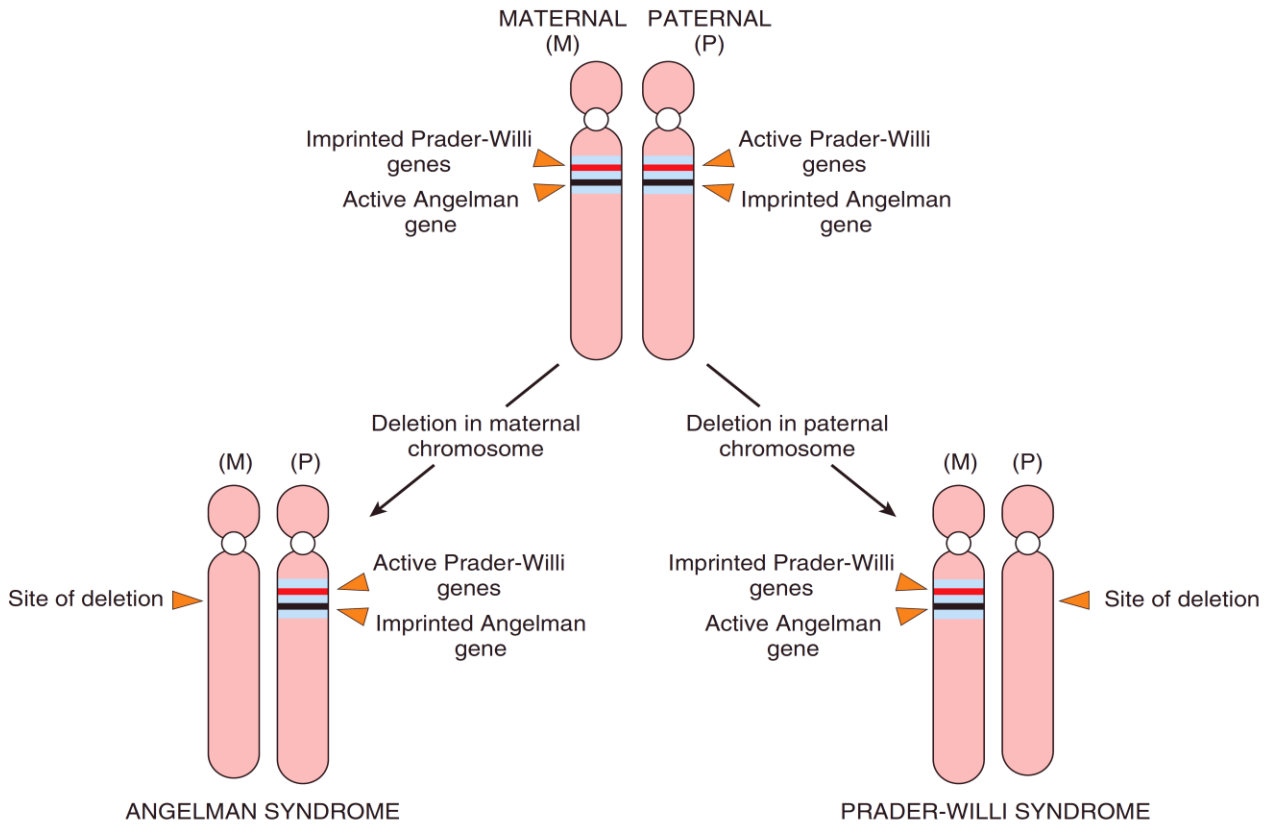
2. مغاير Heterodisomy (والدياً):

- وفيه يحمل الطفل **نسخة واحدة** من كلا الصبغيين المتماثلين، أي أن كلا الأليلين المختلفين قادمين من والد واحد.
- يحصل الفرد على كلا الصبغيين القرينين من والد واحد ولا يرث من الوالد الآخر لعيب ما.

الرمز 15 (UPD mat): الزوج 15 أحادي الأم (متلازمة برادر - فيلي).

الرمز 15 (UPD pat): الزوج 15 أحادي الأب (متلازمة أنجلمان).

مغاير	مماثل
يصل للطفل نسختين مختلفتين من الصبغي قادمين من والد واحد (نسختين مختلفتين من والد واحد)	يصل للطفل صبغي واحد من أحد الأبوين ثم يتم تضاعفه (يحتوي نسختين من نفس الصبغي)

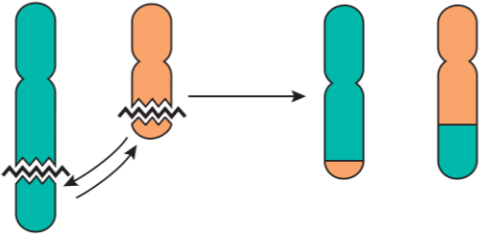


-جينات متلازمتي أنجلمان وبرادر فيلي-

الشذوذات الصبغية البنيوية المتوازنة:

1. الإزفاء التبادلي (Reciprocal Translocation):

هو تبادل الأجزاء المفصولة **بين صبغيين غير متناظرين**، أي أنه عبارة عن انتقال جزء من صبغي إلى صبغي آخر غير متماثل (ليس بين صبغي الزوج الصبغي). وغالبا ما تكون هذه العملية **تبادلية** Reciprocal (أي أن كلا الصبغيين يتبادلان الأجزاء المفصولة فيما بينهما).



-لاحظ آلية الإزفاء-

أهم الأمثلة على هذا النمط: هو تبادل الموضع الذي يُشاهد في الابيضاض النقوي المزمن والذي يحدث ما بين الصبغيين (9 و22) فيؤدي إلى تشكيل ما يسمى بـ: **صبغي فيلادلفيا** Philadelphia Chromosome²⁷.

أطلق الدكتور على هذا التبادل تبادلاً متوازناً.

الرمز (q34;q11) (9;22) t(9;22), XX, 46: إزفاء بين 9q34 و22q11 عند أنثى (صبغي فيلادلفيا).

يوجد نموذج خاص من الإزفاء التبادلي يُدعى **الالتحام المركزي Centric fuse أو نموذج روبرتسون Robertsonian**، سنبداً معاً بالخوض ضمن تفاصيله..

❖ النموذج الروبرتسوني Robertsonian²⁸:

هو صبغي طويل ينجم عن انشطار صبغيين طرفيين قرب الجزء المركزي والذي يحدث بالآلية التالية:

A. تنفصل الذراع الطويلة عن الذراع القصيرة لكل منهما.

B. تلتحم الذراعان الطويلتان فتشكلان صبغياً طويلاً جداً.

²⁷ صبغي فيلادلفيا: هو عبارة عن الصبغي 22 المتغير ويعتبر وجوده علامة تشخيصية وعلاجية هامة للابيضاض النقوي المزمن، إذ توجد أنواع من

المرض لا ترافق مع صبغي فيلادلفيا، ومنه فإن اكتشاف وجود هذا الصبغي يغير من طريقة العلاج.

²⁸ يكون الإزفاء الروبرتسوني بشكليين، متوازن وغير متوازن؛ في الشكل المتوازن لا تنتج أية مشاكل لدى الفرد، حيث تكون الأجزاء المفقودة تحوي

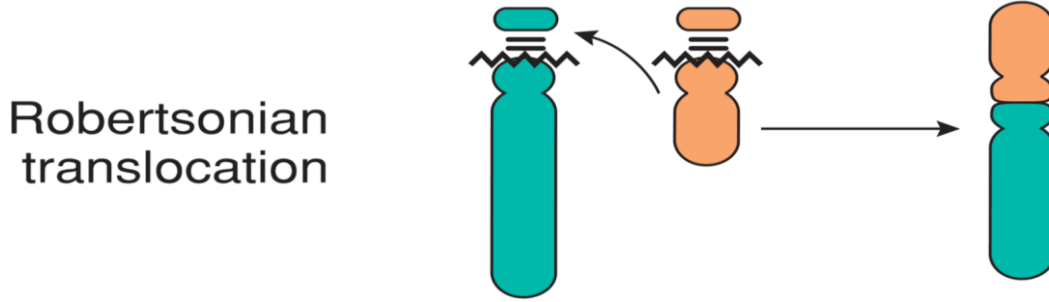
القليل جداً من الجينات (وتكون هذه الجينات متواجدة أيضاً في موقع آخر من جينوم الفرد)، أما الشكل غير المتوازن فهو الذي يؤدي إلى عدم توازن

في الصبغي ويسبب مشاكل كأسواء التشكل المتعددة والتأخر العقلي، أمثلة: الإزفاء الروبرتسوني بين الصبغيين 13 و14 ينجم عنه تثلث الصبغي 13

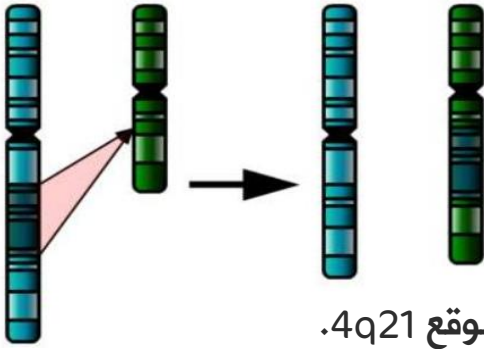
(متلازمة باتو)، وبين الصبغيين 14 و21 ينجم عنه تثلث الصبغي 21 (متلازمة داون)

C. تلتحم الذراعان القصيرتان فتشكلان صبغياً قصيراً جداً، غالباً ما يُفقد لأنه لا يحوي القسم المركزي لاحقاً فيصبح لدى المصاب 45 صبغياً فقط، مما يؤدي إلى ظهور اضطرابات عديدة حسب المورثات المفقودة.

الرمز 45,XX,rob(14q;21q): صبغي روبرتسون من 14q و 21q عند أنثى.



2. الغرز (الإضافة) Insertion:



وهو شكل من الإزفاء ولكنه غير تبادلي Non-Reciprocal، بحيث يتم انتقال أو إضافة جزء من صبغي إلى صبغي آخر. لاحظ حدوث خبن في أحد الصبغيين وغرز في الآخر. الرمز ins(4;7) (q21;q13q24): غرز القطعة 7q13q24 بالموقع 4q21.

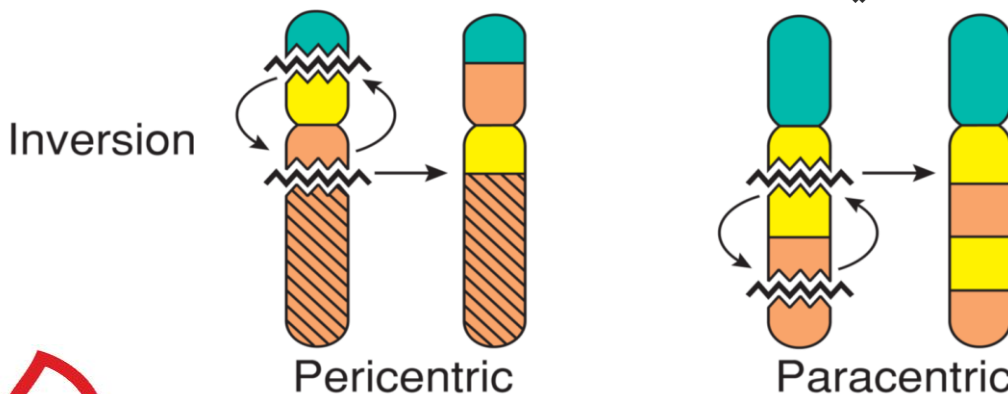
3. الانقلاب Inversion:

ينجم عن حدوث انشطارين **خلالين** ثم قيام القطعة المنفصلة بالانقلاب بنفس المكان وتغيير اتجاهها ثم التحامها في نفس المكان من نفس الصبغي، مما يؤدي إلى تغيير في **ترتيب** المورثات.

يمكن أن يكون الانقلاب طرفي Paracentric أو مركزي Pericentric. الانقلاب المركزي يشمل القسم المركزي.

الرمز inv(8) (p12p15): انقلاب طرفي للقطعة 8p12p15.

الرمز inv(3) (p21q14): انقلاب مركزي للقطعة 3p21q14.



-لاحظ آلية الانقلاب-

تناذرات الشذوذات الصبغية

أهم حالات الشذوذات الصبغية الجسدية

1. تناذر داون Down's Syndrome (ثلاث الصبغي 21- المنغولية):

- ↳ هو الأكثر شيوعاً بين الشذوذات الصبغية الجسدية، إذ تبلغ نسبة حدوثه 1/700.
- ↳ تزداد احتمالية حدوثه مع **زيادة عمر الأم عند الحمل**، حيث تصل النسبة إلى 1/25 من الولادات عند الأمهات اللواتي تجاوزت أعمارهن الـ45 سنة.
- ↳ **يكون الصبغي الزائد في 95% من الحالات قادماً من الأم**، علماً أن الأب والأم يكونان سويين من ناحية النمط النووي (أي أن الثلث في الصبغي 21 يحصل أثناء الإلقاح، أما الأبوان فيكونان سليمين).

إثراء أريسييزي * __ *

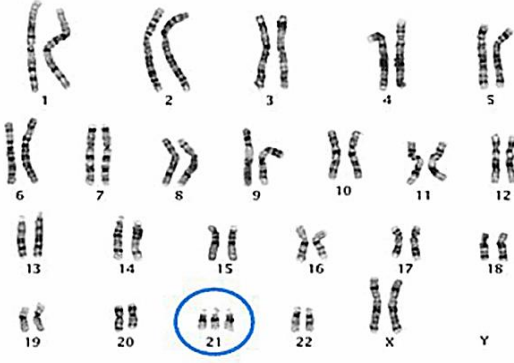
- في 4% من الحالات يكون مصدر الصبغي الزائد إزفاء روبرتسوني للذراع الطويل للصبغي 21 إلى الصبغي 22 أو 14.
- في 1% من الحالات يكون مريض متلازمة داون يملك توزع فسيفسائي Mosaicism نتيجة الانقسام غير التام للصبغيات في المرحلة الجنينية المبكرة ومنه تكون الأعراض أخف شدة وتعتمد على عدد الخلايا الحاوية على الصبغي الزائد ولا علاقة لعمر الأم بهذه الحالة.
- الصبغي 21 هو أصغر صبغي جسدي.

نستنتج أن متلازمة داون ليست مرضاً وراثياً بل هو مرض مورثي.

الأعراض السريرية: ↳

1. وجه مسطح Flat face.
2. تخلف عقلي.
3. طيات فوق العين Epicanthic folds (تعطي السحنة المنغولية).
4. زيادة حدوث الإبتانات لأسباب غير معروفة²⁹ (بسبب اضطرابات في الجهاز المناعي).
5. تشوهات خلقية وخاصة التشوهات القلبية، **وتعدّ أهم سبب للوفاة المبكرة.**

²⁹ هكذا وردت في السلايدات لكن حسب مرجع Pathophysiology of Disease يكون لديهم اضطرابات في الجهاز المناعي.



لاحظ النمط النووي لشخص مصاب بمتلازمة داون



2. تناذر إدوارد Edwards Syndrome (تثلث الصبغي 18):

نادر، نسبة حدوثه 1/8000.

3. تناذر باتو Patau Syndrome (تثلث الصبغي 13):

نادر، نسبة حدوثه 1/15000.

أهم حالات الشذوذات الصبغية الجنسية

بداية سوف نتعرف عن المفاهيم الرئيسية حول الصبغيات الجنسية، لنستفيض لاحقاً في الحديث عن بعض المتلازمات، فلنبداً...

1. الزيادة في عدد الصبغي X:

* يمكن تصنيف المرأة شبه طبيعية رغم زيادة عدد الصبغي X مثل متلازمة تثلث X، عدا بعض التراجع في **معدل الذكاء**³⁰.

← أي يكون لديها أعداد زائدة من الصبغي X دون أن يؤدي ذلك إلى اضطرابات خطيرة.
← بحيث أن الأنثى التي تملك: $47\ XXX = \text{Trisomy X / Triple X Syndrome}$ تكون شبه طبيعية.

* ويمكن تفسير ذلك من خلال **نظرية ليون** التي تشير إلى وجود صبغي X واحد فعال مورثياً مهما كان عدد الصبغيات X حيث تكون البقية غير فعالة جزئياً.

* تظهر نسيجياً زيادات الصبغي X غير الفعالة³¹ ضمن النواة على شكل تكتّفات صبغية ترى بوضوح مجهرياً، تدعى **أجسام بار Barr bodies**³² التي يتوافق عددها سواء عند الرجل أو المرأة مع عدد صبغيات X غير الفعالة.

³⁰ لذلك فإن كبت الصبغي X الآخر يكون نسبياً بحيث يساهم في معدل الذكاء حتى مع الكبت.

³¹ تذكر لا يوجد شيء غير فعال على الإطلاق.

³² يستخدم لتحديد الجنس في الطب الشرعي، ويمكن وجوده عند الذكر في حال امتلاكه لأكثر من صبغي X حيث يكون واحد فعالاً فقط، أما البقية فتكون بشكل جسيمات بار كما الأنثى.

عدد أجسام بار = عدد الصبغيات X - 1.

فإن كان لدى الفرد ثلاثة صبغيات X يكون لديه جسيمي بار وصبغي X فعّال.

2. الزيادة في عدد الصبغي Y:

* يمكن تصنيف الرجل **شبه طبيعي** رغم وجود أعداد زائدة من الصبغي Y في نمطه النووي، ما عدا زيادة درجة العدوانية.

← مثال: ذكر = 48 XYYY، متلازمة XYY 47.

* يفسر ذلك **بقلة المعلومات المورثية** المحمولة على الصبغي Y، والتي تقتصر تقريباً على معلومات التمايز الذكري وأبرزها المنطقة المحددة للجنس Sex-determining Region Y (SRY) المتوضّعة تحديداً على الذراع القصير p للصبغي Y.

علماً أنه مهما كان عدد الصبغيات X فإن صبغي Y واحد يُعتبر **كافياً** لإعطاء التمايز الذكري.

■ والآن سنفصل معاً في شرح بعض التناذرات الجنسية.

تناذر كلاينفلتر Klinefelter syndrome:

👉 وهو عبارة عن شذوذ صبغي يتظاهر **بنقص نشاط الأقداد البدئي عند الذكور** Male hypogonadism.

hypogonadism.

👉 تبلغ نسبة حدوثه 1/1000.

👉 ناجم عن وجود **صبغيين X** بدلاً من صبغي واحد عند الرجل.

👉 يكون النمط النووي في أغلب الحالات من النموذج (47 XXY).

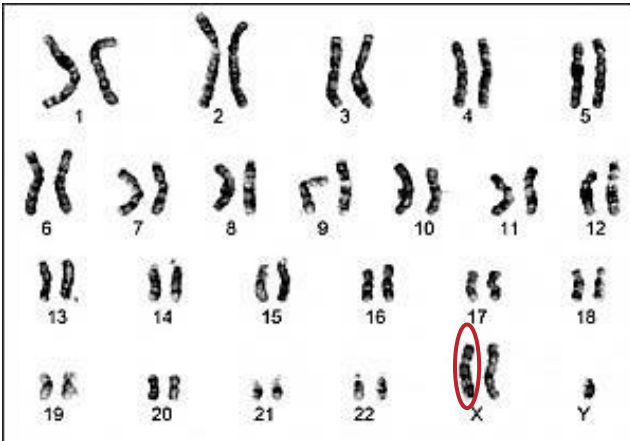
👉 ولكن قد يحمل المصابون أحياناً **نماذج فسيفسائية**

جسمية، أي أن (47 XXY) موجود في بعض خلايا

الجسم فقط دون الأخرى (mosaic 46,XY/ 47,XXY)

وإن شدة الأعراض عند هؤلاء المرضى تتناسب طردياً مع

نسبة الخلايا الشاذة الحاملة للصبغة (47,XXY).

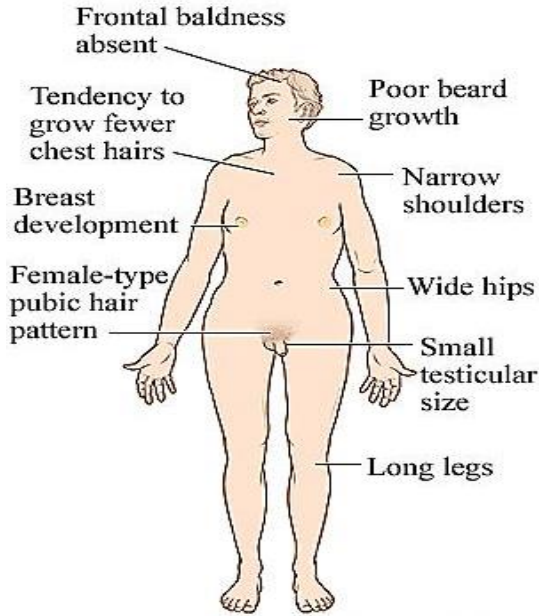


لاحظ النمط النووي لشخص مصاب بمتلازمة كلاينفلتر

نستنتج أن متلازمة كلاينفلتر الناجمة عن الفسيفسائية الجسمية تكون أعراضها أخف من تلك الناجمة عن شذوذ في النمط النووي (لأن بعض خلايا المريض تكون سليمة في متلازمة كلاينفلتر الناجمة عن الفسيفسائية).

الأعراض السريرية:

1. زيادة المسافة بين أخمص القدم وعظم العانة (فالمريض طويل على حساب النصف السفلي من الجسم).
2. نقص شعر الجسم والوجه مع غياب الصلع الأمامي (مظهر أقرب للإناثوي).
3. ضمور خصيوي.
4. عقم.
5. نقص ذكاء خفيف جداً (أقرب للطبيعي تقريباً وبإمكان المصاب أن يدرس ويتخرج من الجامعة).



الأعراض السريرية لشخص مصاب بتناذر كلاينفلتر

لاحظ أن كلاينفلتر قد تنتج عن خلل في النطفة $2n$ والبيضة $1n$ أو البيضة $2n$ والنطفة $1n$.

متلازمة 47XYY (Supermale):

عادةً ما يكون الذكور المصابون ذوي **نمط ظاهري طبيعي** (أحياناً أطول من الطبيعي)، ولكن لديهم **ذكورة زائدة**، ميل إجرامي وعدوانية ضد المجتمع.

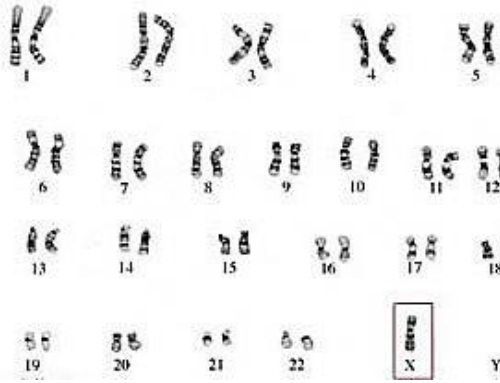
تناذر تورنر Turner Syndrome:

يؤدي إلى نقص نشاط الأقتاد **البدئي** عند الإناث.

تبلغ نسبة حدوثه 1/3000 وله أسباب متعددة نذكر منها:

(a) غالباً ما ينجم عن وجود **أحادية الصبغي X** (أي غياب كامل للصبغي X)، فيكون النمط النووي (45,X) ويترافق مع حالة سريرية شديدة.

(b) أو قد ينجم عن **حذف الذراع القصير** للصبغي X، (تحدث نتيجة تشكل صبغي متساوي الأذرع من الذراعين الطويلين للصبغي X) وتكون **الأعراض أخف** بحيث قد تترافق مع نمط ظاهري طبيعي تقريباً، وبالتالي يمكن أن تتظاهر بانقطاع الطمث البدئي فقط.



(c) أو قد تنجم عن نماذج فسيفسائية جسمية أي أن (45,X) موجود في بعض خلايا الجسم فقط دون الأخرى (mosaic 45,X/46,XX)، وأيضاً تكون الأعراض أخف من تلك الناجمة عن أحادية الصبغي X بحيث قد تترافق مع نمط ظاهري طبيعي تقريباً، وبالتالي يمكن أن تتظاهر بانقطاع الطمث البدئي فقط.

لاحظ النمط النووي لفتاة

مصابة مصابة بمتلازمة تيرنر

الأعراض السريرية:

1. انقطاع طمث بدئي (عدم تشكل جريبات نهائياً 33 ⇐ عقم، وهو العرض الأهم).
2. تجنح العنق Webbing of neck.
3. قصر القامة.
4. اتساع الصدر مع زيادة المسافة بين الحلمتين (الصدر الترسى Shield thorax).
5. شامات صباغية عديدة.
6. وذمة يدين وقدمين.
7. ضمور مبيض (مبيض شريطي).
8. الملكات العقلية طبيعية تقريباً.



³³ حسب الدكتور، حسب المرجع تنموت الخلايا البيضية بمعدل سريع جداً مما يؤدي لانقطاع طمث مبكر.

الاضطرابات المورثية للخلايا الجسمية Somatic Cell Genetic Disorders

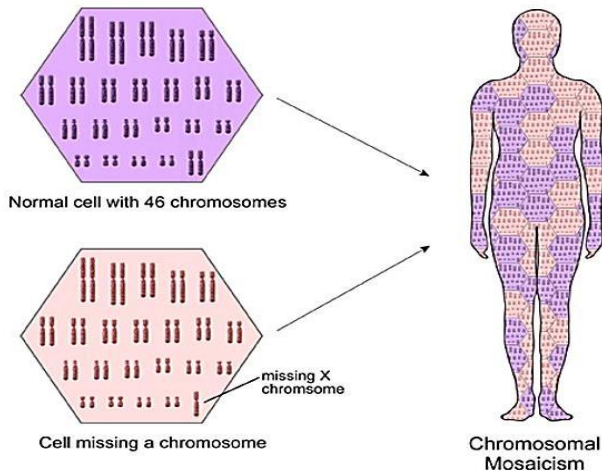
تشمل الاضطرابات المورثية التي **تصيب صبغيات الخلايا الجسمية**، التي تتكون ما بعد الانقسام الأول للبيضة الملقحة (أي ما بعد **الإلقاح**).

لذلك فهي اضطرابات **غير وراثية** دائماً وتصيب كلا الجنسين بالتساوي.

كما قد تحدث عند الإنسان الناضج أثناء مسيرة حياته، وأكبر مثال على ذلك التعرض لمواد إشعاعية يؤثر في مورثات معينة ويسبب شذوذاً فيها³⁴.

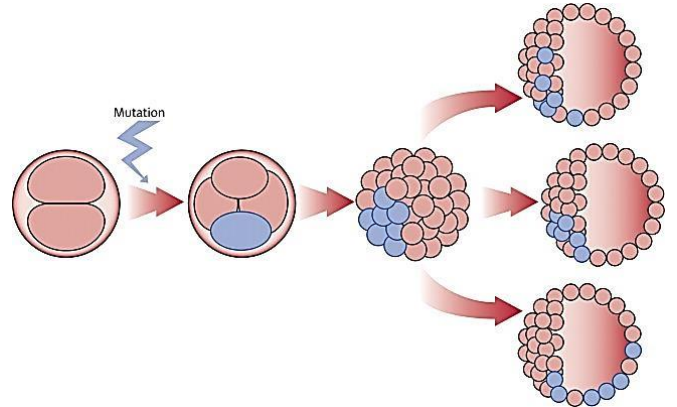
يؤدي الخلل في انفصال الصبغي أثناء انقسام البيضة الملقحة بعد تشكلها إلى حدوث نوع من الشذوذات الصبغية يسمى بالحالة **الفيسفائية أو الموزايكية Mosaicism**، والتي هي عبارة عن وجود أكثر من نمط نووي واحد عند الشخص نفسه.

كما تؤدي الطفرات في مورثات الخلايا الجسمية إلى حدوث كثير من الاضطرابات المرضية كالشذوذات الخلقية وخاصة **السرطانات (غير الوراثية)** التي تعتبر أهم الأمراض الناجمة عن هذا النمط من الاضطرابات المورثية.



أنثى ذات نمطين نوويين في خلاياها هما:
(46 XX) و (45 X)
مصابة بتناذر تورنر بنسبة 50% تقريباً (تذكر:
كلما كان الشذوذ أكبر كانت الأعراض أشد)

مخطط يوضح آلية حدوث الفيسفائية:
حدوث طفرة أثناء انقسام البيضة الملقحة،
(هنا حدثت في مرحلة تشكل الـ 4 خلايا، مما
سبب شذوذاً في ربع خلايا الجسم أي
فيسفائية بنسبة الربع).



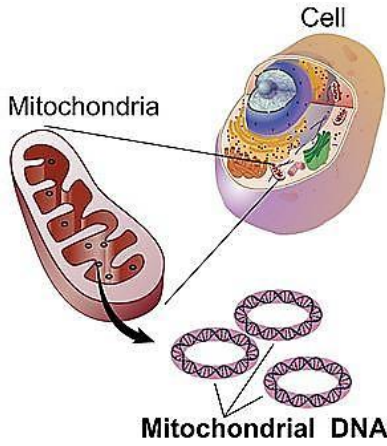
- بعد أن انتهينا من الحديث عن أنماط الاضطرابات المورثية التقليدية، سنتقل الآن للحديث عن الأنماط غير التقليدية للاضطرابات المورثية.

الاضطرابات المورثية غير التقليدية Nonclassic Genetic Disorders

❖ تعتبر نسبياً **أصعب** من الاضطرابات المورثية الأخرى، والأبحاث ما زالت جارية فيها (فالمعلومات المتعلقة بها ما زالت قيد التحديث)، ويندرج ضمنها:

1. الاضطرابات المورثية المتقدّرية.
2. اضطرابات الدماغ المجيني.
3. اضطرابات الفسيفسائية الجنسية.
4. اضطرابات تكرار ثلاثي النوكليوتيد.

الاضطرابات المورثية المتقدّرية Mitochondrial Genetic Disorders



- هي اضطرابات مورثية تنتقل وراثياً عبر المورثات الموجودة في دنا المتقدّرات وليس النواة.
- هذه المورثات المحمولة على الدنا المتقدري مسؤولة بشكل رئيسي عن وظيفة **الفسفرة التأكسدية داخل الخلية**.
- إذ نعلم أن المتقدّرات تحتوي على كمية من الصبغيات الدائرية، يشكل الـ DNA فيها حوالي 1% من مجمل DNA الخلية.
- الدنا المتقدري يرمز 37 جين.

تذكر:

- أن حوالي 99% من مجمل DNA الخلية يوجد في النواة و1% منه يوجد في المتقدّرات، وهذا ما يعزز النظرية التي تقول إن المتقدّرات هي عبارة عن بكتيريا أو خلية صغيرة لها القدرة على توليد الطاقة غزت الخلية وتعايشت معها.

خصائص الاضطرابات المورثية المتقدّرية

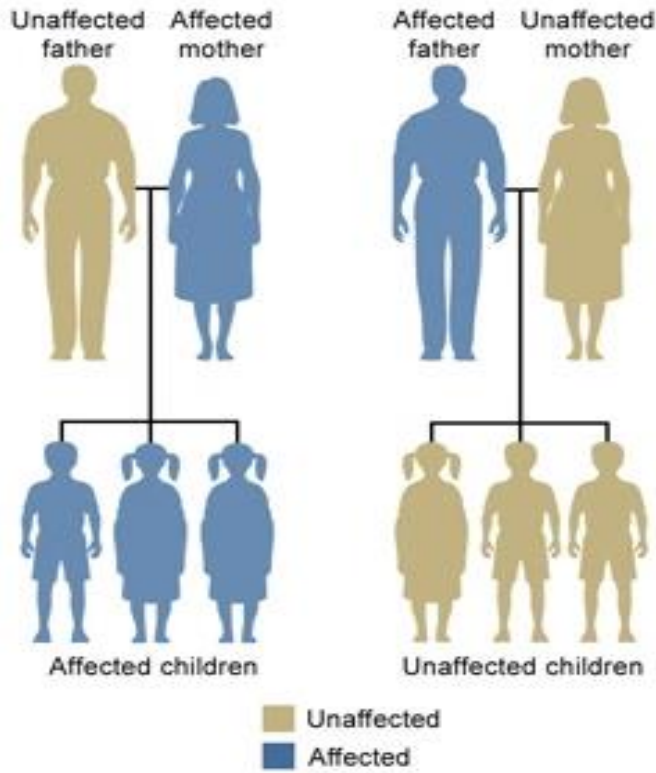
- ☒ تعتبر **نادرة** الحدوث، إذ أن عدد أمراضها المعروفة هو 8 فقط.
- ☒ يختلف الانتقال الوراثي لمورثات المتقدّرات كلياً عن انتقال مورثات النواة، حيث يتم انتقالها بما يسمى **الوراثة الأموية Maternal Inheritance**.

✗ وذلك لأن المتقدّرات الموجودة في البيضة الملقحة تُشتقّ بشكلٍ كليّ تقريباً من البيضة باعتبار أنّ النطاف لا تملك سوى كمية قليلة جداً من المتقدّرات في أغلب الحالات، وبالتالي فإنّ الأمّ تنقل لوحدها عادةً جميع مورثات المتقدّرات إلى كل نسلها من الذكور والإناث، لتقوم بعد ذلك الإناث فقط بنقلها من جديد إلى كل نسلها (الجيل الثاني)، فلا دور للأب في ذلك.

✗ أهم الأمراض المورثية المتقدريّة هو: الاعتلال العصبي البصري الوراثي لليبر Leber's Hereditary Optic Neuropathy.

✗ ويتصف هذا المرض بأنه مرض عصبي تنكّسي، يتميز بفقدان ثنائي الجانب ومتفاقم للرؤية المركزية، ليؤدّي في النهاية إلى العمى.

Mitochondrial



صورة توضح أنه في حال:

- كان الأب مصاب (أزرق) ← جميع الأبناء والبنات سليمون.
- كانت الأم مصابة ← جميع الأبناء والبنات مصابون.

الإنجاب بتقنية الأباء الثلاثة:

- تم تطبيقها بهدف وقاية طفل من انتقال مرض مورثي متقدري.
- صُمّمت هذه التقنية لنقل الحمض النووي السليم الموجود في نواة الأم الأصلية فقط إلى بويضة المتبرعة، حيث أنّه سيتم استخدام الميتاكوندريا من الأم المتبرعة بدلاً من الميتاكوندريا المسببة للمرض الموجودة لدى الأم الأصلية.

اضطرابات تكرار ثلاثي النوكليوتيد Trinucleotide-Repeat Disorders

- تشمل حوالي 20³⁵ مرضاً حتى الآن، وجميع هذه الأمراض تم اكتشافها حديثاً (وسندرس متلازمة الصبغي X الهش فقط كمثال عن هذه الأمراض).
- تنجم عن طفرة تكرار إحدى ثلاثيات النوكليوتيد المعينة الموجودة ضمن مورثة معينة في الصبغي³⁶ والتي يتشارك معظمها بوجود كل من السيتوزين (C) والغوانين (G) (السبب غير معروف).
- تكون هذه الطفرة نقطية على مستوى الأسس الآزوتية لكن يمكن أن تصبح مرئية.

خصائص اضطرابات تكرار ثلاثي النوكليوتيد

1. طفرة حركية أو تطورية Dynamic mutation:

أي قابلة للانتساع أثناء انتقالها من جيل إلى آخر فيؤدي ذلك إلى زيادة خطورة وشدة المرض. ينجم عن هذه الخاصية ما يدعى بظاهرة الاستباق أو التوقع الجيني Genetic anticipation أي التوقع مسبقاً بأن المرض سيصبح أسوأ عند انتقاله من جيل لآخر (فالطفرة تصبح أكثر ضرراً عند انتقالها للأحفاد ثم لأحفاد الأحفاد)، وهو ما يعبر عنه أيضاً بمتناقضة شيرمان Sherman Paradox التي تشير إلى أن خطر وشدة الإصابة يزداد مع تقدم موقع الشخص ضمن شجرة نسب المصاب (أي يزداد مع الانتقال من جيل لآخر)، وذلك بعكس بقية الاضطرابات المورثية التي تخف شدتها من جيل لآخر (لذلك سميت متناقضة).

2. إن مكان حدوث اتساع الطفرة يعتمد على جنس أحد الوالدين فقط:

والذي قد يكون عند الأب (أثناء تشكل النطاف) كما في داء هنتنغتون أو عند الأم (أثناء تشكل البيوض) كما في متلازمة الصبغي X الهش. أي أن داء هنتنغتون تزداد شدته فقط عندما ينتقل من الأب إلى أبنائه (ولا تزداد شدته عندما ينتقل من الأم إلى أبنائها)، والعكس بالنسبة لمتلازمة الصبغي X الهش (تزداد شدته فقط عندما ينتقل من الأم إلى أبنائها).

³⁵ حسب Robbins يشكل السبب ل40 مرض.

³⁶ التكرار يكون فوق عتبة معينة كي يؤثر في عمل الجين وكلما ازداد التكرار ازدادت شدة الأعراض.

متلازمة الصبغي X الهش (FRAXA³⁷ syndrome) متلازمة الصبغي X الهش

تتجم هذه المتلازمة عن:

⚡ طفرة تكرارية تتمثل بتكرار زائد للمتتالية CGG بالصبغي X
في جين التخلف العقلي العائلي-1 (FMR1) Fragile X
mental retardation-1، المسؤول عن صنع بروتين ضروري
 لنمو الدماغ.

⚡ ثم تتسع الطفرة وتتكاثر أثناء تكون البيوض عند الأم، أي
 تحول التكرار البسيط إلى تكرار شديد يؤدي إلى خلل في تصنيع
 بروتين FMRP.

⚡ سُمي المرض بمتلازمة الصبغي X الهش لأن الطفرة تشاهد على
 شكل انقطاع أو تضيق في الذراع الطويل للصبغي X أو تظهر كجزء
 طرفي من هذا الذراع الطويل معلق بخيط (انظر الصورة).



إحصائياً:

👉 تحدث بنسبة 1/2000 للذكور و1/8000 للإناث (وتكون الإصابة عند الذكور
 أشد منها عند الإناث).

👉 تعتبر السبب الوراثي الثاني للتخلف العقلي بعد متلازمة داون.

👉 يبلغ تكرار ثلاثية النكليوتيد CGG:

↳ عند الطبيعيين 10-55 (29 وسطياً).

↳ وعند الحملة 55-200 (طليعة الطفرة Premutation) (وهو حامل للمرض قد يصاب
 بشكل خفيف أو لا يصاب)

↳ وعند المصابين 200-4000 (الطفرة الكاملة Full mutation).

👉 تؤدي الطفرة الكاملة لإصابة جميع الذكور وحوالي 50% من الإناث مع إصابة أخف من الذكور.

أهم أعراضها:



يتميز الذكور المصابون بهذه المتلازمة بتخلف عقلي مع مظاهر جسدية

مميزة تتمثل بـ:

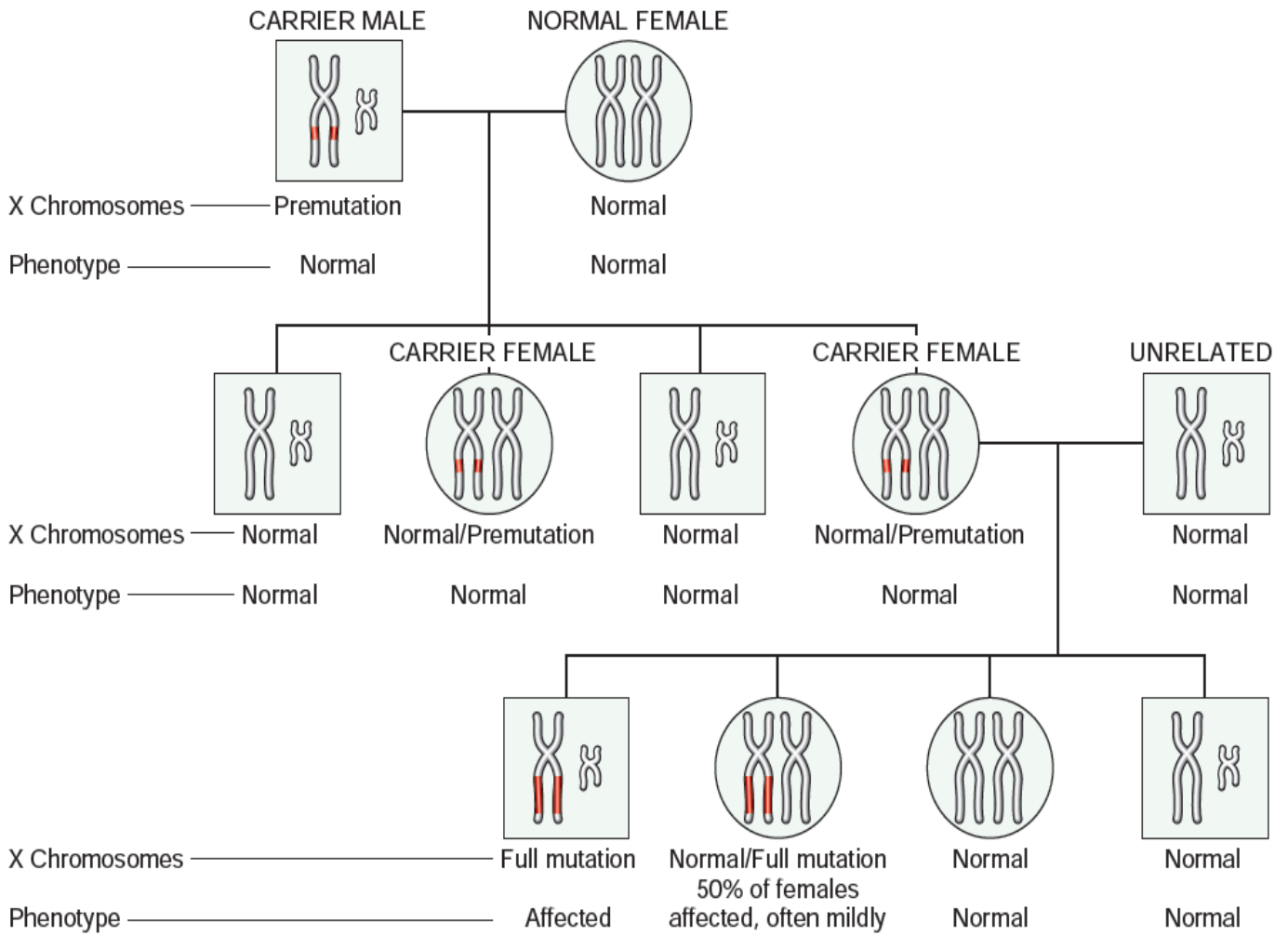
1. وجه طويل، فكّ سفلي كبير، أذنين كبيرتين مقلوبتين للخارج (انظر الصورة المجاورة).
2. مفاصل مفرطة التمدد.
3. ضخامة خصية Macroorchidism بعد البلوغ (وهو العرض الأهم).

ملاحظات:

- إن مكان اتساع الطفرة في متلازمة الصبغي X الهش يكون عند الأم، أي أن الانتقال الوراثي في هذه المتلازمة يتميز بأن الذكور الحاملين ينقلون طليعة الطفرة إلى كل بناتهم لتتحول عندهن إلى طفرة كاملة أثناء تشكل البيوض وتنتقل بعدها للأحفاد ليصابوا بهذه المتلازمة، وإن هذه الطفرة الكاملة تؤدي إلى إصابة جميع الذكور الأحفاد الذين ورثوا الصبغي X المحتوي على الطفرة الكاملة، وحوالي 50% من الإناث الأحفاد مع إصابة أخف من الذكور (انظر شجرة النسب).
- يرتفع خطر وشدة الإصابة عند الانتقال من جيل لآخر (متناقضة شيرمان) حيث يرتفع الخطر من 9% عند الأبناء إلى 40% عند الأحفاد.

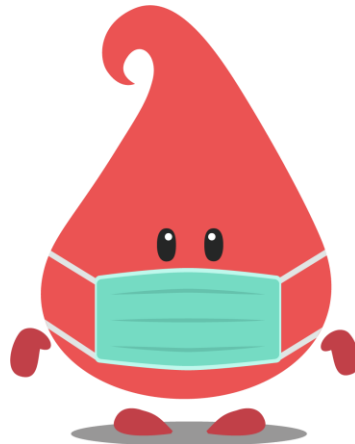


شجرة النسب Pedigree المتعلقة بالصبغي X العنث



لاحظ أنه في الجيل الأول يكون كل أبناء الذكر الحامل طبيعيين وكل الإناث حاملة، ثم بنتيجة تحول طليعة الطفرة إلى طفرة كاملة خلال تكون البيضة عند الإناث الحاملة فإنه يصاب كل الذكور من الجيل التالي (جيل الأحفاد) الذين ورثوا الصبغي X المحتوي على طفرة كاملة، بينما يصاب 50% فقط من الإناث (اللاتي ورثن طفرة كاملة) وبشكل أخف من إصابة الذكور.

إذاً إصابة الذكر لا تؤدي إلى تضخم الطفرة عكس الأنثى وهذا يحدث في كل جيل حيث كلما ازداد التضخم ازدادت شدة المرض والأعراض.



اضطرابات الدماغ الجيني Genomic Imprinting Disorders

من المعروف أننا نرث نسختين متماثلتين من كل جين (أليلين) محمولتين على صبغيين أبوي وأمومي، ويفترض عدم وجود اختلافات وظيفية بينهما (أي يكون لهما نفس الوظيفة).
ولكن أثبتت الدراسات الحديثة وجود اختلافات وظيفية بالنسبة لبعض الجينات على الأقل بين الجين الأبوي والأموي، والتي **تنجم عن عملية فوق جينية** تدعى بـ **الدماغ الجيني Genome Imprinting**.

يؤدي الدماغ إلى **إسكات انتساخي Transcriptional silencing** لأحد الأليلين، وبالتالي تثبيط انتقائي للأليل الأبوي أو الأموي (وهي حالة طبيعية).
نتيجةً للدماغ يصبح لدى الفرد أليلاً وظيفياً واحداً فقط، ومنه فإن فقدان هذا الأليل (غير المدموغ) عن طريق **الحذف (Deletion)** يسبب حدوث الأمراض.
يحدث الدماغ في البيضة أو النطاف **قبل التلقيح** (أثناء تشكل الأعراس)، ثم ينتقل بشكل ثابت إلى **جميع الخلايا الجسدية** عبر الانقسامات الخيطية Mitosis.
من أهم أمثله: متلازمة برادر- فيلي ومتلازمة أنجيلمان.
قبل أن نخوض في تفاصيل هاتين المتلازمتين يجب أن نعرف أن جين **برادر فيلي** الفعال يكون على الصبغي **الأبوي**، وأن جين **أنجلمان** فعال على الصبغي **الأمومي** بشكل طبيعي.

متلازمة برادر- فيلي Prader-Willi Syndrome

☒ **تصيب الذكور والإناث على حد سواء.**

☒ غالباً ما تنجم عن:

- خبن خلالي في الموضع q11-13 للصبغي 15 المشتق من **الأب** (q11-13) (15pat) del.
- **أو** أحياناً لكون كلا نسختي الصبغي 15 مشتقة من الأم (الزوج الصبغي أحادي والدي أموي (UPD mat) 15).

☒ مورثة برادر - فيلي مدموغة أموياً وفعالة أبوياً **بشكل طبيعي** حيث لا تحدث المتلازمة إلا عند فقد المورثة كلياً.

☒ نلاحظ في الحالتين السابقتين غياب الجين المفعّل مما أدى لحدوث تلك المتلازمة.



☒ الأعراض السريرية:

1. تخلف عقلي وقامة قصيرة وسمنة شديدة.
2. يدين وقدمين صغيرتين.
3. قصور في الغدد التناسلية.

متلازمة أنجلمان Angelman Syndrome

☒ تصيب الذكور والإناث على حد سواء.

☒ تنجم غالباً عن:

- ☞ خبن يصيب نفس الموضع للصبغي 15 المشتق من الأم (وليس الأب) (q11-13) (15mat) del.
- ☞ أو أحياناً لكون كلا نسختي الصبغي 15 مشتقة من الأب (الزوج الصبغي 15 أحادي والدي أبوي (UPD pat) 15.

☒ الأعراض السريرية:

1. تخلف عقلي مع مشية رنحية
 2. نوبات عصبية
 3. ضحك غير ملائم (لذا أطلق عليها سابقاً متلازمة الدمى السعيدة Happy puppets).
- يمكن فهم الخلل الجزيئي لهاتين المتلازمتين على أساس الدماغ المجيني، بحيث: (تابع مع المخطط أدناه)

☞ عندما يتم **دفع** (حالة طبيعية) جينات الصبغي 15 الأموي فإنها تتحول إلى صامتة، وتصبح الألائل الجينية الموجودة على الصبغي المشتق من الأب هي الألائل الوحيدة الفعالة فيؤدي **خينها** (حالة مرضية) إلى حدوث متلازمة **برادر- فيليي**.

☞ وعلى العكس، حين يتم **دفع** نفس الجينات على الصبغي 15 الأبوي (حالة طبيعية)، مع **خين** الجينات المقابلة لها على الصبغي الأموي (حالة مرضية) تحدث **متلازمة أنجلمان**.



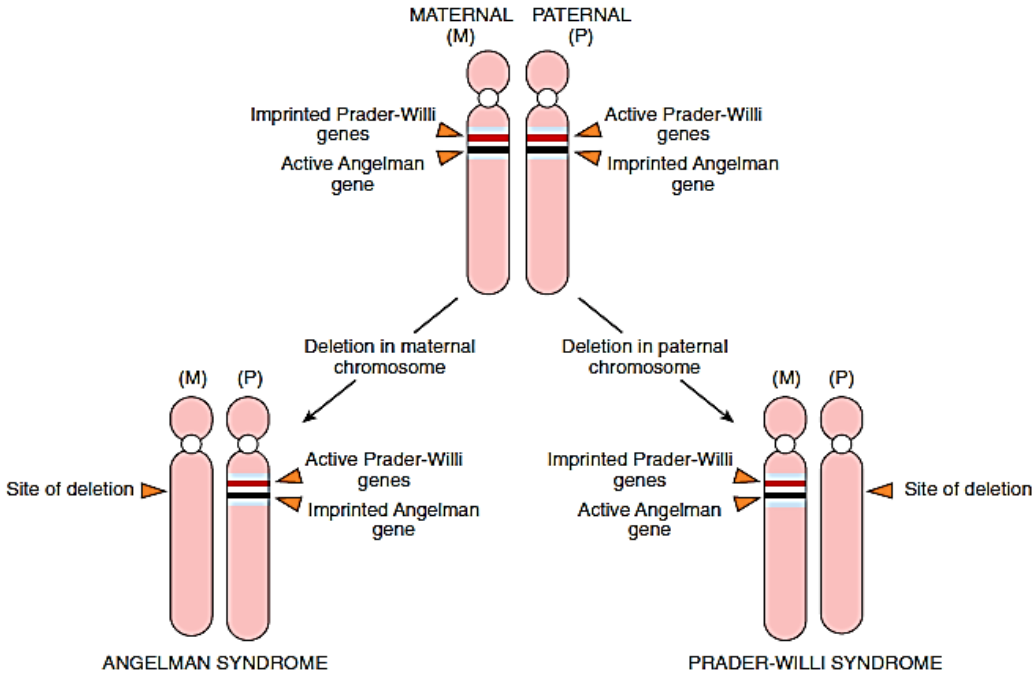


Figure 6-20 Genetics of Angelman and Prader-Willi syndromes.

مخطط يوضح
الآلية الأولى
لحدوث متلازمة
برادر فيلي
ومتلازمة إنجيلمان
(آلية الخبن)

أنجلمان

مورثة فعالة أمويًا (بشكل طبيعي)

مورثة مدموغة أبويًا (بشكل طبيعي)

تظهر المتلازمة عند حدوث خبن في مورثة الأموي

تبقى برادر فيلي فقط فعالة

15 (UPD pat)

برادر - فيلي

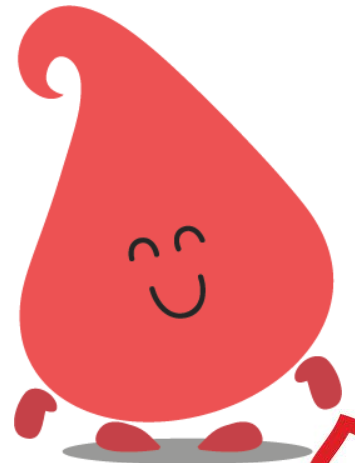
مورثة فعالة أبويًا (بشكل طبيعي)

مورثة مدموغة أمويًا (بشكل طبيعي)

تظهر المتلازمة عند حدوث خبن في مورثة الأبوي

تبقى أنجلمان فقط فعالة

15 (UPD mat)



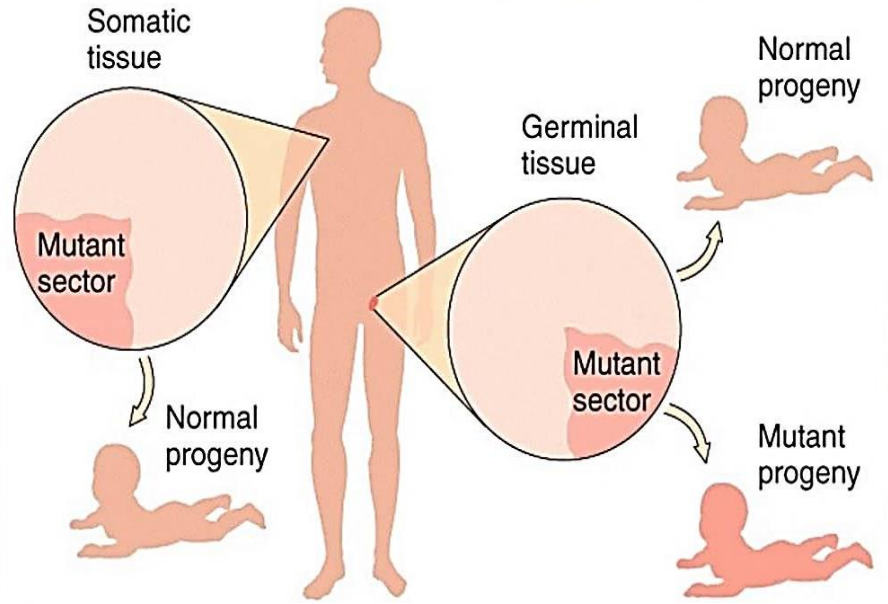
اضطرابات الفسيفسائية الجنسية Gonadal Mosaicism Disorders

- من المعروف أنه عندما يكون الاضطراب الوراثي الجسدي السائد ناجماً عن طفرة جديدة في البويضة أو النطفة، فإنه يصيب الطفل دون إصابة الوالدين أو وجود خطر إصابة على أخوته.
- لكن لوحظ أنه في بعض الاضطرابات الجسمية السائدة قد يشاهد لدى الوالدين الطبيعيين أكثر من طفل مصاب مع خطر أعلى لإصابة إخوتهم، مما يتناقض بشكل واضح مع قوانين مندل الوراثة.
- من هنا، فقد أكدت الدراسات الحديثة بأن الفسيفسائية الجنسية هي المسؤولة عن مثل هذا التوريث الغير الاعتيادي (لا يمكن تفسير إصابة أكثر من طفل لوالدين طبيعيين على أنها طفرة لأن الطفرة نادرة الحدوث³⁸، فإن حدثت فتصيب طفلاً واحداً ومن الصعب جداً أن تتكرر عند أحد إخوته).
- تنجم الفسيفسائية الجنسية عن طفرة تحدث بعد تشكل الزيجوت (البويضة الملقحة) وتصيب بعض أو كل سلائف (مولدات) الأعراس Progenitors Gametes، لتصبح بنتيجتها بعض الأعراس أو كلها حاملة للطفرة بشكل ثابت، بينما تبقى الخلايا الجسدية لهذا الشخص طبيعية كلياً، فيقال عن مثل هذا الشخص بأن لديه خطأ منتشاً Germ Line أو فسيفسائية جنسية.
- إن الوالد ذا الخط المنتش أو الفسيفسائية الجنسية يكون طبيعياً من الناحية الظاهرية، لكنه يستطيع أن ينقل المرض إلى نسله عبر أعراسه الطافرة.
- وبما أن سلائف الأعراس تحمل الطفرة بشكل ثابت، فإنه يمكن الاستنتاج بسهولة بأن أكثر من طفل واحد قد يصاب من نسل أحد الوالدين ذوي الخط المنتش مع وجود خطر أعلى لإصابة الإخوة حيث يتوافق ذلك كله مع نسبة سلائف الأعراس الطافرة لديه.
- تورث الصفة الطافرة الظاهرة الجديدة بشكل وراثي سوي وليس بشكل سلائف أعراس Progenitors Gametes.
- فإن كانت ربع سلائف الأعراس مصابة ستولد هذه السلائف أعراساً ربعاً مصاباً ويصبح احتمال إصابة الأبناء 25%.

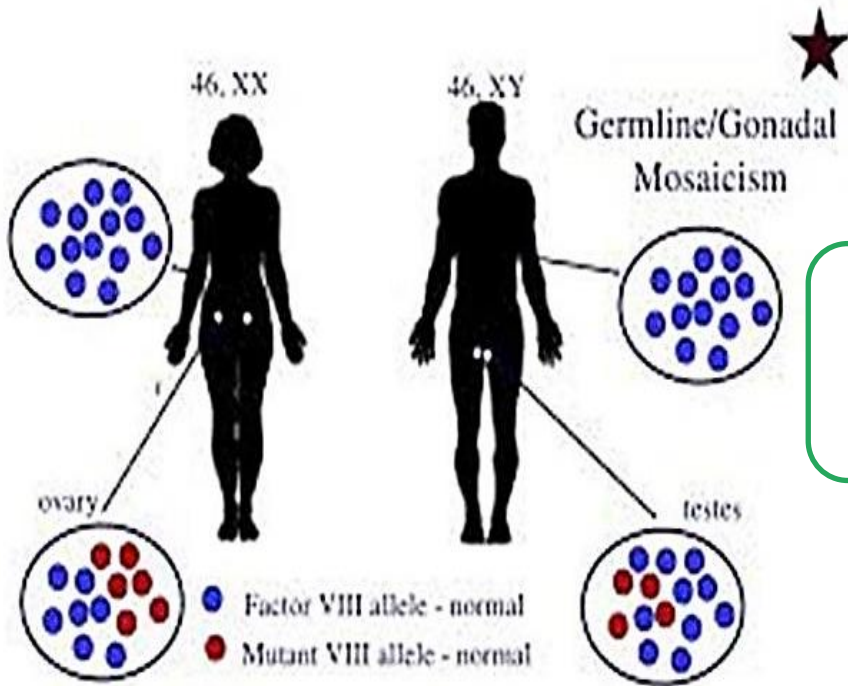
38 مرة كل عدة أجيال.

صورة توضح الفرق بين
الفسيفسائية الجنسية (التي
تتميز بإمكانية انتقال المرض
إلى الأبناء وذلك حسب نسبة
السلائف الطافرة)
والفسيفسائية الجسدية (التي
لا ينتقل المرض فيها إلى
الأبناء)

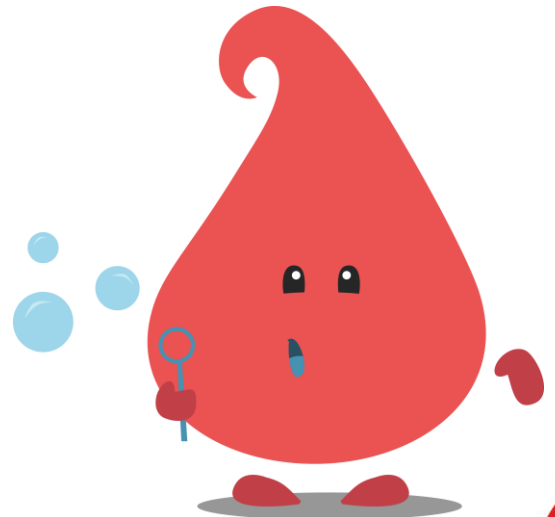
DIFFERENCE – SOMATIC / GERMLINE



Germline mosaicism



صورة تبين أن احتمال انتقال المرض إلى الأبناء
يكون بحسب نسبة السلائف الطافرة لدى
الوالدين



Overview

الاضطرابات المورثية التقليدية وأمراضها:

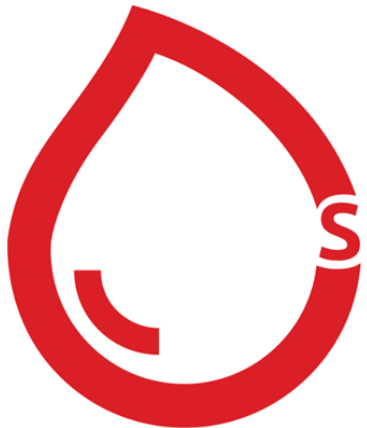
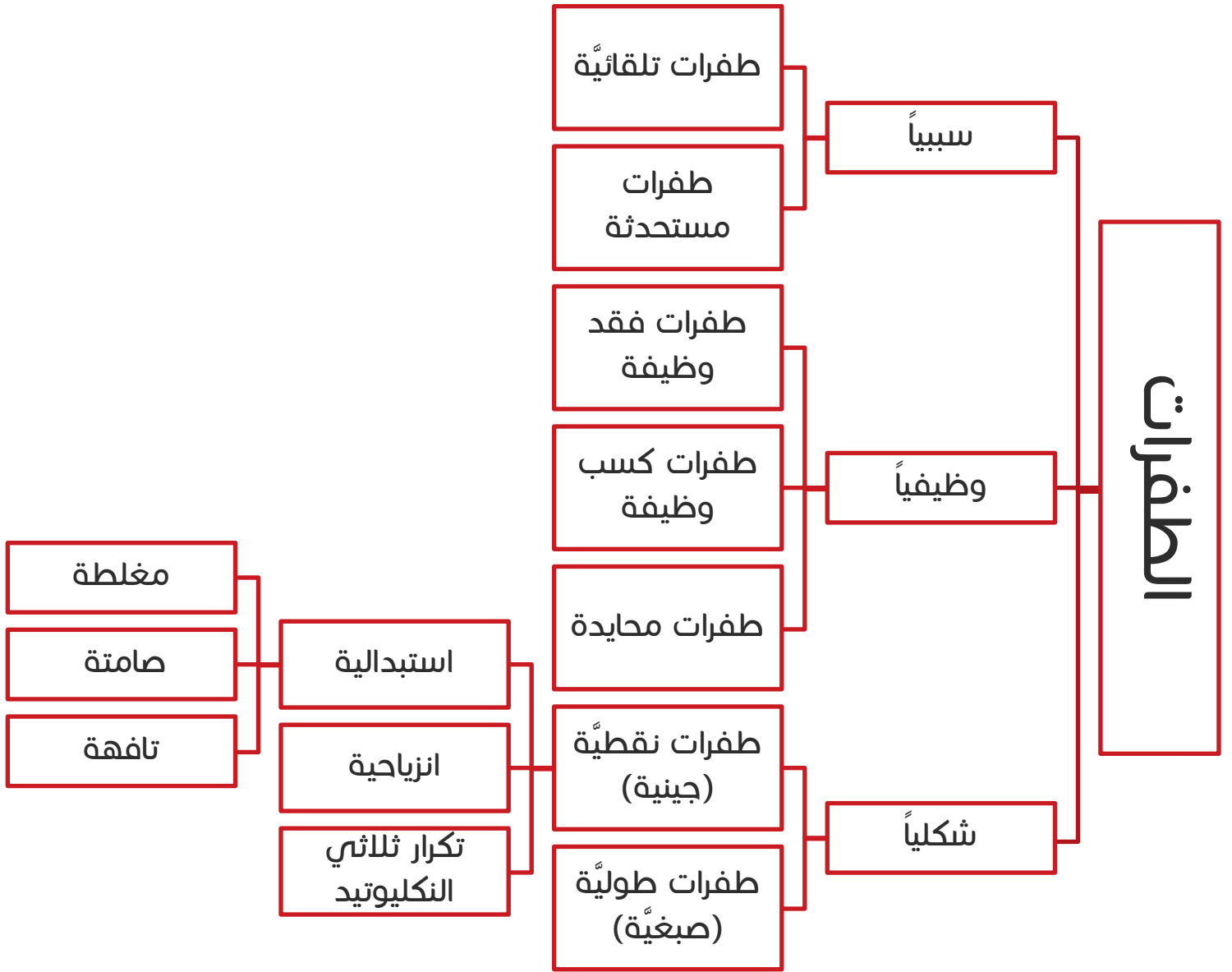
الاضطراب	التعريف	الأمراض المتعلقة بالاضطراب
الاضطرابات الوراثية المندية (إصابة مورثة واحدة)	الاضطرابات التي تنجم عن طفرة في مورثة وحيدة مع انتقال المورثة الطافرة بشكل وراثة متعاقب من الآباء إلى الأبناء حسب قوانين مندل الوراثية.	<p>الأمراض المنتقلة بوراثة جسدية سائدة أو قاهرة:</p> <ul style="list-style-type: none"> • فرط الكوليسترول العائلي. • تصلب السمععي السائد. • متلازمة مارفان.
		<p>الأمراض المنتقلة بوراثة جسدية متنحية أو مقهورة:</p> <ul style="list-style-type: none"> • فقر الدم المنجلي. • التليف الكيسي. <p>الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو ما يسمى بالوراثة المرتبطة بالجنس:</p> <ul style="list-style-type: none"> • الحثل العضلي لدوشين Duchene muscular dystrophy. • الهيموفيليا (الناعور) Haemophilia A: نقص العامل الثامن. • الهيموفيليا (الناعور) Haemophilia B: نقص العامل التاسع. • عمى الألوان.

<p>1. الأمراض التأبئية. 2. الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني. 3. الشيزوفرينيا (الفصام).</p>	<p>هي تلك الاضطرابات الناجمة عن التأثير التآزري لمورثتين أو أكثر لصفة ظاهرية واحدة مع دور مكمل هام للعوامل البيئية</p>	<p>الاضطرابات الوراثية متعددة الجينات (الوراثة متعددة العوامل)</p>
<p>شذوذات الصبغيات الجسدية: داون 21- إدوارد 18- باتو 13 شذوذات الصبغيات الجنسية: كلاينفلتر - Super male - Turner.</p>	<p>هي الاضطرابات المورثية الناجمة عن خلل في تكوين الصبغيات الطبيعية سواء من ناحية عددها أو بنيتها الشكلية.</p>	<p>الاضطرابات المورثية الخلوية (الشذوذات / الزوگانات الصبغية)</p>
<p>أهم الأمراض الناتجة عن هذا النمط من الاضطرابات المورثية هو السرطانات غير الوراثية.</p>	<p>تشمل الاضطرابات المورثية التي تصيب صبغيات الخلايا الجسمية، التي تتكون ما بعد الانقسام الأول للبيضة الملقحة (أي ما بعد الإلقاح)</p>	<p>الاضطرابات المورثية للخلايا الجسمية (الأكثر شوعاً)</p>

الاضطرابات المورثية غير التقليدية

الاضطراب	التعريف	الأمراض المتعلقة بالاضطراب
الاضطرابات المورثية المتقدرية	تنتقل وراثياً عبر المورثات الموجودة في دنا المتقدرات وليس النواة، يتم انتقالها بما يسمى الوراثة الأموية.	أهم الأمراض المورثية المتقدرية هو: الاعتلال العصبي البصري الوراثي لليبر. ويتصف بأنه مرض عصبي تنكسي، يتميز بفقدان ثنائي الجانب ومتفاقم للرؤية المركزية، ليؤدي في النهاية إلى العمى.

<p><u>متلازمة الصبغي X الهش</u> <u>Fragile-X Syndrome</u> <u>(FRAXA syndrome)</u></p> <p>وتنجم عن: طفرة تكرارية تتمثل بتكرار زائد للمتتالية CGG بالصبغي X في جين التخلف العقلي العائلي-1 (FMR1) Fragile X mental retardation-1، المسؤؤل عن صنع بروتين ضروري لنمو الدماغ.</p>	<p>تنجم عن طفرة تكرار إحدى ثلاثيات النكليوتيد الموجودة ضمن مورثة معينة في الصبغي والتي يتشارك معظمها بوجود كل من السيتوزين (C) والغوانين (G) (لسبب غير معروف).</p>	<p>اضطرابات تكرار ثلاثي النوكليوتيد</p>
<p>← <u>متلازمة برادر - فيلي</u> <u>Prader-Willi Syndrome</u> ← <u>متلازمة أنجيلمان</u> <u>Angelman Syndrome</u></p>	<p>نتيجةً للدماغ يصبح لدى الفرد أليلاً وظيفياً واحداً فقط، ومنه فإن فقدان هذا الأليل (غير المدموغ) عن طريق الخبن (الحذف Deletion) يسبب حدوث الأمراض.</p>	<p>اضطرابات الدماغ الجيني</p>
	<p>تنجم الفسيفسائية الجنسية عن طفرة تحدث بعد تشكل الزيجوت (البيضة الملقحة) وتصيب بعض أو كل سلائف الأعراس، لتصبح بنتيجتها بعض الأعراس أو كلها حاملة للطفرة، بينما تبقى الخلايا الجسدية لهذا الشخص طبيعية كلياً، فيقال عن مثل هذا الشخص بأن لديه خط منتش أو فسيفسائية جنسية.</p>	<p>اضطرابات الفسيفسائية الجنسية</p>



RBCs

نصل وإياكم إلى ختام محاضرتنا.

أسرة فريق التشريح المرضي تتمنى لكم
التوفيق والنجاح..

♥ لا تنسوننا من صالح دعائكم

-Pathology Team-