

Sohag University
Faculty of Agriculture
Department of Genetics



جامعة سوهاج
كلية الزراعة
قسم الوراثة

المحاضرة السادسة

وراثة الانسان - الامراض الوراثية المرتبطة بالجينات الجسمية

المستوي الرابع لبرنامج التكنولوجيا الحيوية - وراثة

اعداد

د. احمد يوسف محمد

قسم الوراثة – كلية الزراعة – جامعة سوهاج

مرض فرط الكوليسترول العائلي Familial Hypercholesterolemia

وهو من أكثر الأمراض الوراثية التي تتبع نمط التوارث الجسدي السائد إذ أن أغلبية الناس الذين يعانون من الكوليسترول العالي الناتج عن كميات كبيرة منه ومن الدهون المشبعة مع تناول القليل من الفواكه والخضراوات والحبوب الكاملة غير المقشرة . ينشأ هذا المرض عن خطأ وراثي الذي بإمكانه نشر الكوليسترول الضار المكون من البروتينات الدهنية قليلة الكثافة Low Density Lipoprotein ويرمز له بالرمز الـ LDL إلى باقي أفراد العائلة الآخرين . ومثل هذه الحالة التي غالباً لا تكتشف، والتي تدعى " فرط كوليسترول الدم العائلي " قد تسبب نوبات قلبية مبكرة وسكتات دماغية ووفيات قبل الاوان. أما عن الجذور الوراثية لهذا المرض فإن الكوليسترول يصل إلى مجري الدم من مصدرين إذ يقوم الطعام بتوفير بعضه ، في حين يقوم الجسم بتصنيع الباقي. ولكون الكوليسترول مادة شمعية فهو لا يذوب في مجري الدم السائل لذلك يقوم الجسم بضمه إلى البروتينات والهرمونات الأخرى لكي يمتزج بسهولة مع الدم. وتعد الـ LDL من ناقلات الكوليسترول المهمة حيث أن الخلية عندما تحتاج إلى الكوليسترول فإن مستقبلات الـ LDL الموجودة علي أغشية الخلايا تعمل علي سحب الـ LDL من مجري الدم شكل رقم (١) .

أما إذا كانت مستقبلات الـ LDL غير فعالة أو مفقودة فإن الـ LDL يبقى في مجرى الدم لفترة طويلة مما يسبب إلي ارتفاع مستواها في مجرى الدم وترسبها داخل الأوعية الدموية والليمفاوية وهذا ما يؤدي إلي تصلبها وإذا ما حصل ذلك في الأوعية الدموية التاجية التي تغذي القلب يصبح الأمر خطيراً جداً حيث يسبب ذلك الأزمات القلبية وقصور عمل القلب.

هنالك جين واحد رئيسي لبروتين مستقبل الـ LDL الا ان الاشخاص المصابين بهذا المرض يملكون جيناً شاذاً لا يعمل بشكل صحيح . واولئك الذين يرثون نسخة واحدة فقط من الجين الشاذ يعانون بما يسمى بـ " فرط الكوليسترول العائلي متباين الزيغوت . " وبهذا فان نصف مستقبلاتهم من الـ LDL لا تعمل في حين يعمل النصف الآخر وان هذه الحالة هي الاكثر شيوعاً اذ يبلغ تكرارها ١ لكل ٥٠٠ فرد ويصل معدل الـ LDL الى ٣٥٠ ملغم/ديسيلتر. أما الأفراد الذين يستلمون الجين المعطوب من كلا الأبوين فانهم لا يملكون اي مستقبلات الـ LDL علي أسطح اغشية الخلايا وهذا ما يدعى بـ " فرط الكوليسترول العائلي متماثل الزيغوت " فان تكرارها يكون ١ لكل مليون ويصل مستوى الـ LDL في الدم من (٤٠٠ إلي ١٠٠٠) ملغم/ديسيلتر .

يتكون مستقبل الكوليسترول LDL من ٨٣٩ حامض اميني تمثل ٥ مواقع للارتباط ثلاثة منها على سطح الغشاء البلازمي والرابع داخل الغشاء البلازمي واما الخامس فهو مرتبط مع النهاية الكاربوكسيلية للساييتوبلازم. ان الجزء الخاص بالارتباط مع جزيئات الـ LDL يتكون من ٧ وحدات وكل وحدة مؤلفة من ٤٠ حامض اميني بعضها غنية بالسيستين ، كما توجد داخل المستقبل عدة مواقع تتماثل في توالي احماضها الامينية مع مواقع في مستقبلات عامل النمو الجلدي EGF وبروتينات تخثر الدم وهذا يفسر اشتقاق هذا المستقبل من هذه العوامل.

ان الجين المسؤول عن انتاج مستقبلات الـ LDL يقع على الذراع القصير للكروموسوم ١٨ اذ يتألف هذا الجين من ١٨ Axon تشغل حوالي ٤٥ كيلو قاعدة وان الطفرة التي تحصل في هذا الجين تسبب فقدان مستقبلات الـ LDL من على اغشية الخلايا او تقليل فعاليتها وهناك ٥ انواع من الأضرار المتولدة عن طفرات وراثية في هذا الجين تؤثر في

١. طفرات تسبب عدم انتاج البروتين اللازم ببناء مستقبلات الـ LDL وبسببها لا تتكون هذه المستقبلات نهائياً.
٢. طفرات تؤدي الى اضرار في عمليات النقل الخلوي داخل الخلايا كالتى تسبب في ايقاف تدوير المستقبلات.
٣. طفرات تؤدي الى التأثير على مواقع ارتباط جزيئات الـ LDL مع مستقبلاتها الموجودة على أغشية الخلايا وبالتالي منع ارتباطها.
٤. طفرات تؤدي الى ايقاف عمليات الادخال الخلوي في الـ LDL نتيجة فقدان المستقبلات لنشاط المرسل الثانوي الذي يعمل على تحفيز اغشية الخلايا للعمل.
٥. طفرات تؤدي الى فصل المستقبلات عن جزيئات الـ LDL داخل الفجوات مما يسبب توقف عمل الانزيمات الحالة اذ ترتبط الفجوات التي تحتوي على معقدات المستقبل الـ LDL مع عدد من الاجسام الحالة التي تقوم بفصل المستقبلات عن جزيئات الـ LDL ليتم استخدامها مرة ثانية في حين تحول جزيئات الـ LDL الى احماض امينية وكوليسترل .

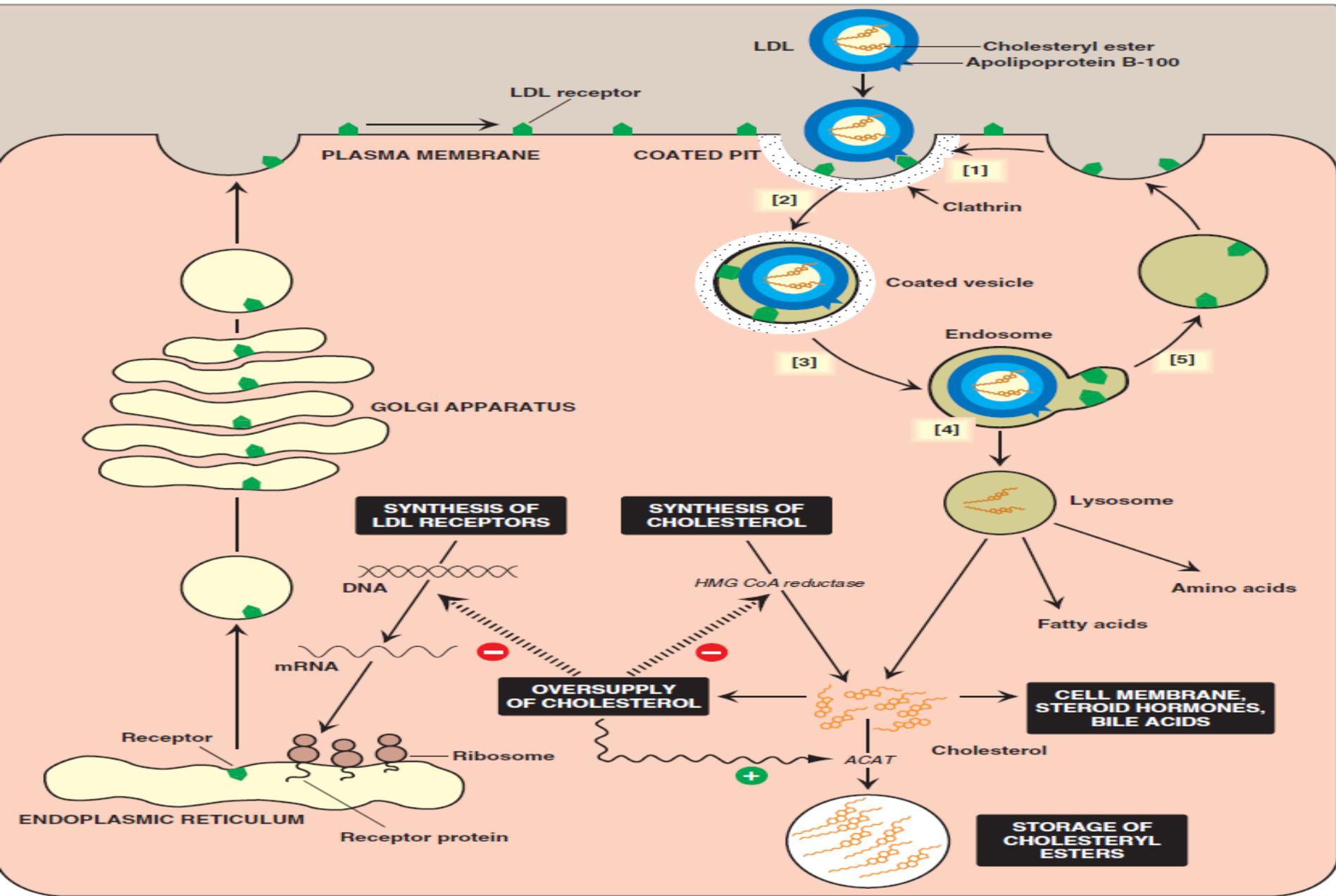


Figure 18.20

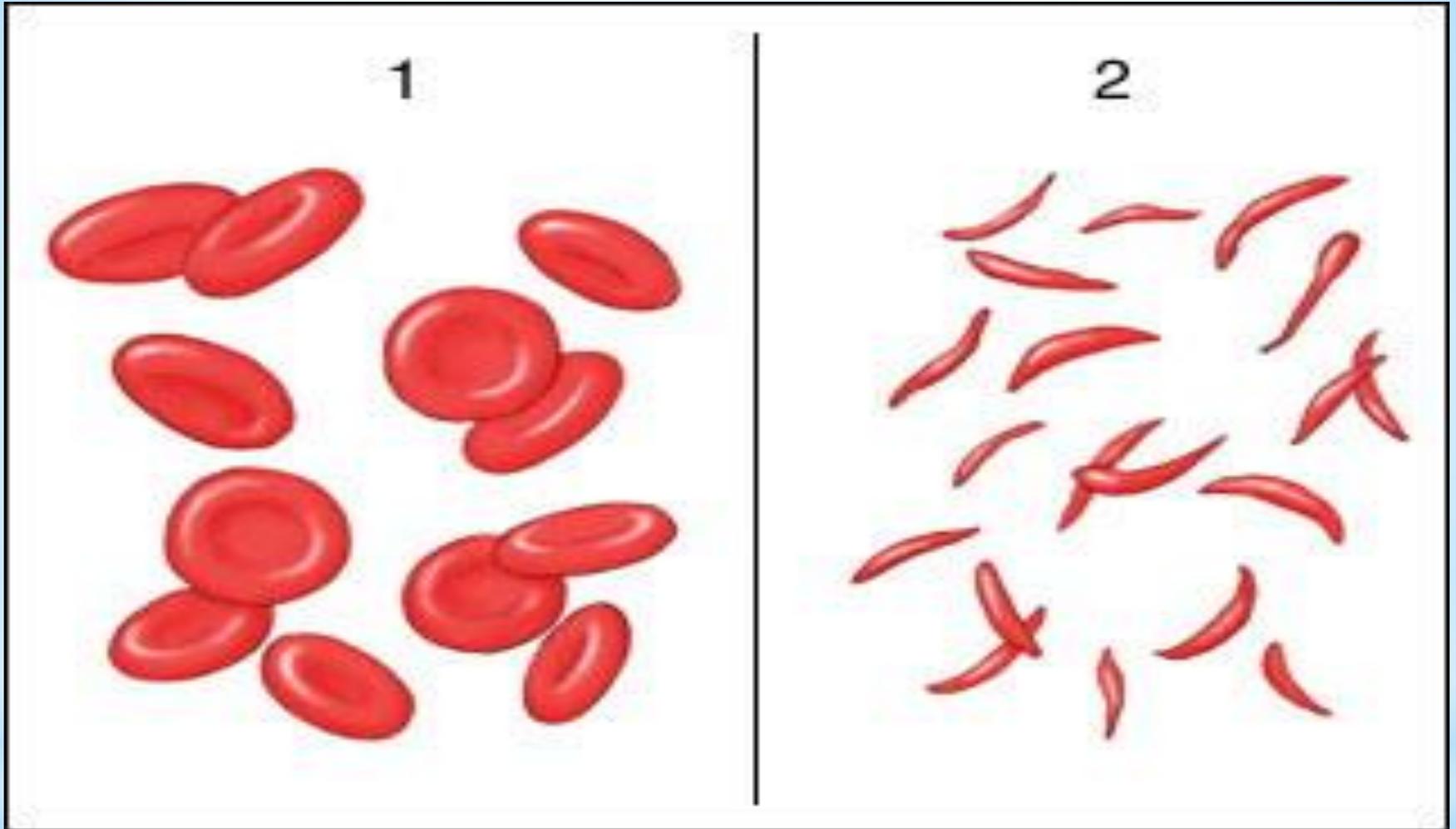
Cellular uptake and degradation of LDL. ACAT = acyl CoA:cholesterol acyltransferase.

شكل رقم (١) آلية عمل مستقبلات البروتينات الدهنية قليلة الكثافة على الغشاء الخلوي

فقر الدم المنجلي Sickle Cell Anemia

هو أحد أنواع فقر الدم الانحلالي الذي يصيب كريات الدم الحمراء. ومن أشهر أمراض الدم الوراثية الانحلالية التي تتبع في توارثها النمط الجسدي المتنحي والتي تسبب تكسر كريات الدم الحمراء وهي أكثرها شيوعاً على مستوى العالم بشكل عام وفي دول حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط وأفريقيا والهند بشكل خاص. وهناك عدة أسماء لهذا المرض ، فإضافة إلى فقر الدم المنجلي انه يطلق عليه أيضاً الانيميا المنجلية أو مرض المنجلية.

وكلمة المنجلية مأخوذة من المنجل وذلك لان كريات الدم الحمراء تظهر تحت المجهر بشكل مقوس كالمنجل أو الهلال . وكلمة انيميا تعني فقر دم شكل رقم (٢) .



١- الطبيعية ٢- المنجلية

شكل ٢ يبين كريات الدم الحمراء :

ينتشر المرض في عدة دول أفريقية واسيوية ، وهو تقريبا موجود في جميع الدول العربية .
أما في بعض مناطق من الخليج العربي (كمنطقة الاحساء والقطيف وجازان في السعودية
(فيحمل كل ٤ افراد من بين ٢٠ فرد هذا المرض، أي نسبة حاملي صفة المرض حوالي
٢٠% ، و هي نسبة لا يمكن تجاهلها حيث أنه في كل مرة تحمل فيه امرأة حاملة للمرض
ومتزوجة من رجل أيضا حامل للمرض فإن احتمال إصابة الجنين تصل إلى ٢٥% وان
أكثر من ٦٠ % من أطفال هذه الأسرة السليمين أيضاً حاملين للمرض .ينتشر المرض
في عدة مناطق من العالم ولكنها تكثر في المناطق التالية:

١. أفريقيا بشكل عام.
٢. منطقة الخليج العربي وفي اليمن وجنوب غرب السعودية.
٣. منطقة الشرق الأوسط وتشمل إيران العراق سوريا الأردن وفلسطين.
٤. شبه القارة الهندية.
٥. جنوب شرق آسيا.
٦. المنطقة الكاريبية في أمريكا الوسطى

وتكمن مشكلة المرض في إنتاج نخاع العظم لكريات دم حمراء - التي تنقل الغذاء والأكسجين إلى مختلف أنحاء الجسم - غير طبيعية .وتكون غير طبيعية نتيجة لخلل في تكوين الهيموجلوبين وفي كميته أيضاً .وهذه الخلايا غير الطبيعية تأخذ شكل المنجل وهي قابلة إلى التكسر وتتحلل بعد فترة قصيرة من إنتاجها وقد تعيق مرور الدم خلال الشعيرات الدموية، وقد تسد الأوعية الدموية فتسبب آلام مبرحة في اجزاء مختلفة من الجسم خاصة في العظام كعظام الاطراف والظهر . وقد تسد كريات الدم الحمراء المنجلية اي وعاء من الأوعية الدموية في الرئتين أو في البطن أو حتى في المخ وقد تسبب مضاعفات خطيرة إضافة إلى الآلام المبرحة التي يعاني منها الشخص المصاب .هذا فضلاً عن الاضرار النفسية والاجتماعية للمريض وعدم القدرة على التحصيل العلمي والمعرفي بسبب تكرار دخوله للمستشفى بشكل شبه دائم . ويعتبر فقر الدم المنجلي من الامراض المزمنة .لما يسبب من الام مبرحة قاسية جداً . وعند حدوث نوبات الالم الشديدة لابد من استخدام العقاقير الطبية والمسكنات القوية.

أما سبب حدوث هذا المرض فيحصل نتيجة حدوث خلل وراثي أثناء تصنيع الهيموجلوبين في الجسم .يتألف الهيموجلوبين (بروتين كرية الدم الحمراء) الطبيعي في الانسان من زوجين من سلاسل متعددة الببتيد يتألف الزوج الاول اي سلسلتي الفا وكل واحدة منها مؤلفة من ١٤٦ حامض أميني أما الزوج الثاني اي سلسلتي بيتا فتتألف كل واحدة منها من ١٤١ حامض اميني ، مما يشكل بالإجمال ٥٧٤ وحدة من الأحماض الامينية في السلاسل الأربعة والتي لكل منها موقع محدد. تنتظم هذه السلاسل بطريقة معينة مع اربع ذرات حديد لكي تعطي الشكل الطبيعي لكريات الدم الحمراء وان انتظام هذه السلاسل الاربعة مع الحديد بهذا الشكل يوفر سعة استيعابية عالية الهيموجلوبين للارتباط مع الاوكسجين وثنائي اوكسيد الكربون شكل رقم (٣) يحدث المرض عند تصنيع الهيموجلوبين والذي يحصل على mRNA وفيه تحل الشفرة GUG مكان الشفرة GAG ولذلك فعند الترجمة يحل الغالين محل حامض الجلوتاميك في مكانه الخاص، وهذا يؤدي الى عدم ارتباط سلاسل الهيموجلوبين بصورة طبيعية بحيث تتشوه كريات الدم الحمراء وتصبح قابلة للتكسر بسهولة فضلاً عن انخفاض قدرتها على نقل الغازات.

تستخدم هذه الطريقة للتمييز بين مرض الضمور العضلي الدوشيني و مرض بيكر واللذان يسببان الضمور العضلي لذلك فالبحت يكون عن وجود بروتين الديستروفين Dystrophin إذ يعطي الفحص نتيجة سالبة عند مرضى الضمور العضلي الدوشيني ونتيجة موجبة عند مرضى بيكر

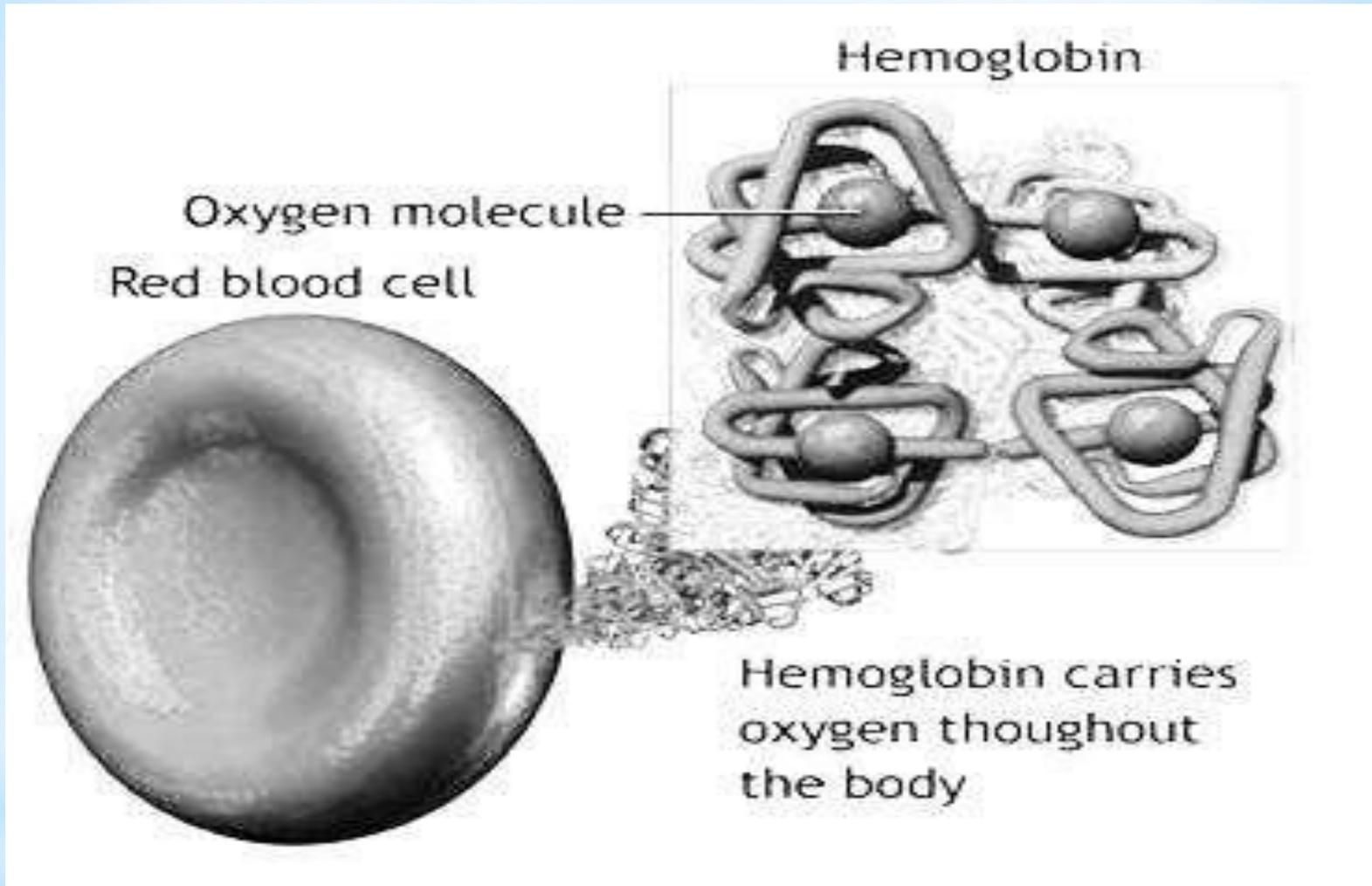
٧. المجسات الوراثية Genetic probes :

اذ تستخدم لهذا الغرض العديد من المجسات فمثلاً يستخدم جين الكلوبين الفا وجين الكلوبين بيتا او محاور هذين الجينين لتحديد صفة الاصابة او الحاملين للثلاسيما ومن الأمثلة الاخرى استعمال ٣ مجسات لتحديد الحذف او الطفرة الوراثية الحاصلة في جين الديستروفين الواقع على كروموسوم X لغرض بيان الضمور العضلي الدوشيني او بيكر .

٨. الانزيمات القاطعة:

ان استخدام الانزيمات القاطعة يوفر خريطة ثابتة لكل جين لذلك فالطفرات الوراثية او الحذف او الزيادة يمكن ان تحصل في مواقع قطع انزيمات التقييد فهي بالتالي تؤدي في الحصول على خرائط مغايرة للجين الطافر مقارنة بالجين غير الطافر اذ تتباين الحجوم عند تقطيعها

بنفس الانزيم وتعرف هذه التقنية Restriction Fragments Length Polymorphism (RFLP)



شكل رقم ٣ يبين هيموجلوبين الدم

يعتبر Hb A الجين gene المسؤول عن الهيموجلوبين الطبيعي أما جين Hb S فهو المسؤول عن الهيموجلوبين غير الطبيعي. وهناك انواع اخرى نادرة من الهيموجلوبين مؤلفة من سلاسل متعدد الببتيد المحورة اشهرها النوع الذي يطلق عليه الهيموجلوبين Hb A2 الذي يتألف من سلسلتين متعدد الببتيد سجما بدلاً عن سلسلتي بيتا ، أما النوع الاخر فهو هيموجلوبين الاجنة البشرية والذي يطلق عليه الهيموجلوبين Hb F وفيه تحل سلسلتي جاما بدلاً عن سلسلتي بيتا وهذا النوع يختفي بعد الولادة بقليل ليحل محله النوع الطبيعي Hb A .

إذا ورت الفرد جين Hb A من كلا والديه ينتج الهيموجلوبين الطبيعي ولكن إذا ورت شخص ما جينين Hb S جيناً من كل والد فسيصاب بفقر الدم المنجلي، أما إذا ورت جين HbS من أحد الوالدين وجين Hb A من الوالد الآخر فهذا يعني أنه سيكون حاملاً لصفة الخلايا المنجلية دون أن يعاني من أعراض المرض وذلك لان الجين بيتا الطبيعي ينتج ما يكفي من سلاسل متعدد الببتيد بيتا الطبيعية بحيث يتم اهمال استخدام السلاسل الطافرة عند بناء الهيموجلوبين.

ويعد العلاج الجيني لانيميا الخلايا المنجلية من الوسائل المستخدمة للحد من تأثيرات هذا المرض اذ يشمل نوع من العلاج الجيني إستخدام عقاقير أو غيرها من الوسائل لتنشيط جينات المريض نحو تكوين الهيموجلوبين قبل الولادة Hb F وهو الهيموجلوبين الجنيني، لكن يحدث بعد الولادة تغير جيني طبيعي من إنتاج الهيموجلوبين الجنيني الى إنتاج الهيموجلوبين الخاص بالبالغين .حيث يحاول العلماء في ايجاد طرق لتنشيط تلك التحولات الجينية ولكن في الإتجاه العكسي بحيث يجعلون خلايا الدم لمرضى انيميا الخلايا المنجلية (فقر الدم المنجلي) لتُنتج المزيد من الهيموجلوبين الجنيني لتعويض حالة النقص في هيموجلوبين البالغين أو لمنع الهيموجلوبين المنجلي من التبلور .

الثالاسيميا Thalassemia

يتبع هذا المرض النمط ذو الوراثة الكروموسومية الجسمية المتنحية وتعتبر الثالاسيميا Thalassemia من أمراض اعتلال الهيموجلوبين الكمي التي تسبب اضطراباً بالتصنيع الحيوي لسلاسل عديد البيبتيد في الهيموجلوبين مما يؤدي الى اضطراب في أشكال ووظائف كريات الدم الحمراء حيث ينتج هذا المرض بسبب طفرات نقطية وراثية في الجينات المسيطرة على انتاج سلاسل البيبتيد من نوع ألفا او بيتا . لقد شخص هذا المرض وعرفت أنواعه من قبل العالمين Lee و Cools في العام ١٩٢٥ حيث صنف الى قسمين رئيسيين حسب نوع السلاسل المتأثرة من الهيموجلوبين فقد يكون من نوع Alpha أو من نوع Beta كما يصنف الى أصناف ثانوية حسب شدة المرض.

يقع زوجا الجينات التي تشفر للسلاسل ألفا على الكروموسوم ١٦ في حين يقع زوج الجينات الذي يشفر للسلاسل بيتا على الكروموسوم ١١ ولهذا السبب تعتبر الثالاسيميا نوع بيتا أكثر حدوثاً لقلة الجينات المسيطرة

ان شدة المرض تعتمد على مدى توازن انتاج سلاسل ألفا و بيتا حيث أن فقدان هذا التوازن يؤدي الى تراكم سلاسل ألفا وبيتا داخل كرية الدم الحمراء بحيث يصبح الهيموجلوبين غير ذائب عكس الحالة الطبيعية التي يكون فيها الهيموجلوبين ذائباً داخل كريات الدم الحمراء وأن استمرار تصنيع سلاسل الفا وغياب سلاسل بيتا يؤدي الى تراكم الاولى مما يكون ما يعرف بالأجسام المحتواة **Inclusion Bodies** والتي تسبب تحطم الغشاء البلازمي للكريات حيث أن الكريات قد تتحطم داخل نخاع العظم وهذه الحالة تعرف بعدم فعالية تكوين الدم ، وأما التي تخرج من نخاع العظم الى الدورة الدموية فتكون غير طبيعية وممتلئة بالأجسام المحتواة مسببة فقر دم شديد وتزال هذه الخلايا عند مرورها بالطحال ولذلك يحتاج المريض الى نقل الدم ويلاحظ زيادة امتصاص الحديد من الامعاء مسبباً تراكمه في الجسم والذي يؤدي الى تحطيم الكبد والقلب والبنكرياس والغدد الصم.

ان فقدان سلاسل بيتا يؤدي الى زيادة انتاج سلاسل كما التي تتحد مع سلاسل ألفا لتكوين الهيموجلوبين الجنيني وهو شديد الالفة للاوكسجين حيث يمنع تحرره للانسجة.

يوجد الهيموجلوبين كما أشرنا بعدة أشكال وهي :

١. Adult hemoglobin

٢. Adult hemoglobin-2

٣. Fetal – hemoglobin

حيث يتألف الشكل الأول من سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا وهو النوع السائد والأكثر وجوداً ،
وأما النوع الثاني فيتألف من سلسلتين من نوع ألفا وسلسلتين من نوع سجالا ويشكل النوع
الثالث نسبة قليلة جداً في الدم ويتألف من سلسلتين من نوع ألفا وسلسلتين من نوع جاما
ويعتبر السائد في الحياة الجنينية .

الثلاسيميا وتسمى أيضاً فقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط وهي مرض وراثي يؤثر على
كريات الدم الحمراء وينتشر في منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط .ينتج هذا المرض عن
خلل الجينات يسبب فقر الدم المزمن، وهو مرض قد يسبب الوفاة عند المصابين فهو يؤثر في
صنع الدم، فتكون مادة الهيموجلوبين في كريات الدم الحمراء غير قادرة على القيام بوظيفتها،
ما يسبب فقر الدم وراثي ومزمن يصيب الأطفال في مراحل عمرهم المبكر، نتيجة لتلقيهم
مورثين معتلين، أحدهما من الأب والآخر من الأم ويتم تشخيصه عن طريق الفحص المعلمي
الخاص والمعروف بالتفريد الكهربائي Electrophoresis .

ويقسم مرض الثلاسيميا إلى أنواع أهمها، ثلاسيميا ألفا وثلاسيميا بيتا، اعتمادا على موقع الخلل، إن كان في المورث المسؤول عن تصنيع السلسلة البروتينية ألفا في الهيموجلوبين أو بيتا على التوالي. ومن المعروف أن هنالك عدة مئات من الطفرات الوراثية المتسببة بالمرض. والتقاء المورثين المعتلين من نوع بيتا يؤدي إلى ظهور المرض، بينما، لوجود أربع مورثات مسؤولة عن تصنيع سلسلة ألفا، فإن الحاجة تكون لوجود اعتلال في ثلاث من هذه المورثات، أو اعتلال المورثات الأربع كلها لظهور الأعراض. كما وتوجد أنواع أخرى من الثلاسيميا مثل نوع دلتا .

ينتقل مرض الثلاسيميا بالوراثة من الآباء إلى الأبناء. فإذا كان أحد الوالدين حاملا للمرض أو مصابا به، فمن الممكن أن ينتقل إلى بعض الأبناء بصورته البسيطة (أي يصبحون حاملين للمرض) أما إذا حصل وأن كان كلا الوالدين يحملان المرض أو مصابين به، فإن هناك احتمالا بنسبة ٢٥ % أن يولد طفل مصاب بالمرض بصورته الشديدة.

وكننتيجة لهذا يقسم الأشخاص المصابين إلى قسمين:

١. نوع يكون الشخص فيه حاملاً للمرض ولا تظهر عليه أعراضه، أو قد تظهر عليه أعراض فقر دم بشكل بسيط، ويكون قادراً على نقل المرض لأبنائه.
٢. ونوع يكون فيه الشخص مصاباً بالمرض، وتظهر عليه أعراض واضحة للمرض منذ الصغر.

كيفية انتقال التلاسيميا بالوراثة :

١. إن زوج شخص يحمل صفة التلاسيميا (التلاسيميا الصغرى) من شخص سليم فإن احتمالات الإنجاب تكون:
أ - ٥٠ % أطفال سليمين.

ب- ٥٠ % أطفال يحملون الصفة (التلاسيميا الصغرى).

وبذلك فليس هناك خطر من إنجاب طفل مريض بالتلاسيميا الكبرى.

١. إن زوج شخص يحمل صفة التلاسيميا (التلاسيميا الصغرى) من شخص يحمل أيضاً السمة فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ- ٢٥ % أطفال سليمين.

ب- ٥٠ % أطفال يحملون الصفة.

ج- ٢٥ % أطفال مرضى بالثلاسيميا الكبرى.

١. إن زواج شخص مريض بالثلاسيميا الكبرى من شخص سليم فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ- ١٠٠ % أطفال يحملون الصفة.

وبذلك فليس هناك خطر من إنجاب طفل مريض بالثلاسيميا الكبرى.

١. إن زواج شخص مريض بالثلاسيميا الكبرى من شخص يحمل الصفة فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ- ٥٠ % أطفال يحملون الصفة.

ب- ٥٠ % أطفال مرضى بالثلاسيميا الكبرى.

٥. إن زواج شخص يحمل صفة الثلاسيميا من شخص يحمل إشارة فقر الدم المنجلي فإن

احتمالات الإنجاب تكون:

أ- ٢٥ % أطفال سليمين.

ب- ٢٥ % أطفال يحملون صفة الثلاسيميا.

ج- ٢٥ % أطفال يحملون إشارة فقر الدم المنجلي.

د- ٢٥ % أطفال مصابون بمرض الثلاسيميا - فقر الدم المنجلي.