Sohag University
Faculty of Agriculture
Department of Genetics

جامعة سوهـــــاج
كليــة الزراعـــــــــة
قسم الوراثـــــــة

المحاضرة الخامسة

وراثة الانسان - الامراض الوراثية

المستوي الرابع لبرنامج التكنولوجيا الحيوية - وراثة

اعداد

د. احمد يوسف محمد

قسم الوراثة – كلية الزراعة – جامعة سوهاج

تعريف الامراض الوراثية

هي مجموعة كبيرة من الامراض، تحدث نتيجة خلل في واحدة أو أكثر من الجينات Genes المحمولة على الكروموسومات chromosomes الموجودة ضمن نواة كل خلية من خلايا جسمنا أو هي الحالة المرضية الناتجة من خلل أو اضطراب في جين واحد أو أكثر والتي يمكن لبعضها الانتقال من جيل إلى آخر في حين ان اغلبيتها تصيب الفرد أثناء الحياة الجنينية.سبق ان عرفنا ان هذه الجينات هي المسؤولة وبآلية شديدة التعقيد عن نقل الصفات الوراثية من جيل الى آخر ، وكذلك نقل الصفات الوراثية الأدق داخل العائلة الواحدة.

لذلك فان أي خلل في هذه الجينات وبأي سبب كان سيؤدي الى تشوه في عضو أو جزء من عضو أو خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء من العضو.

أما التشوهات الخلقية هي تخلق غير طبيعي لعضو أو جزء من عضو ، مما يؤدي الى خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء من العضو ، والسبب إما أن يكون وراثياً أو بسبب آخر غير وراثي: كاصابة الام الحامل ببعض الامراض أثناء الحمل ، أو تعرضها للأشعة ، أو تناولها لبعض الأدوية.

أنواع الأمراض الوراثية :

صنفت الأمراض الوراثية إلى أربعة أقسام رئيسة:

أ –القسم الأول : الأمراض الوراثية المتعلقة بالكروموسومات

ب –القسم الثاني : الأمراض الوراثية بالجينات

ج –القسم الثالث : الأمراض الوراثية متعددة الأسباب

د –القسم الرابع : الأمراض المتعلقة بالمايتوكوندريا.

يتفرع من القسم الثاني أربع أنواع من الأنماط (الطرق) الوراثية التي ينتقل فيها المرض من شخص إلى آخر وهي:

١. النمط الأول: يسمى الوراثة المتنحية.

٢. النمط الثاني : الوراثة السائدة.

٣. النمط الثالث : الوراثة المرتبطة بالجنس المتنحية.

٤. النمط الرابع : الوراثة المرتبطة بالجنس السائدة.

تشير الدراسات الى ان حدوث الأمراض الوراثية يرجع الى أحد الأسباب التالية:

١. أمراض ناتجة عن اضطرابات في أعداد الكروموسومات مثل ظاهرة داون.

٢. أمراض ناتجة عن حدوث طفرات جينية مما يؤدي إلى تضرر الجين وعدم تأديته لوظيفته بالشكل المطلوب مثل مرض هنتينكتون.

٣. أمراض ناتجة عن توريث جينات بها خلل من الأبوين إلى الأبناء تظهر هذه الأمراض عند تلاقي جينين متنحيين في الطفل مثل الثلاسيميا.

كما قسمت الأمراض الوراثية إلى ثلاثة أنواع هي:

١. الأمراض الجينية

٢. الأمراض الكروموسومية.

٣. الأمراض المركبة.

أولاً :الأمراض الجينية : وفيها يتكون الكروموسوم من عدة جينات متلاصقة يتحكم كل منها في صفة من صفات الإنسان، وتنتج الأمراض الجينية من خلل في االجينات دون حدوث تغيرات في الكروموسوم ككل، وللأمراض الجينية نوعان:-

١. أمراض جينية سائدة : وهي التي تنتقل من جيل إلى جيل (من الأب أو الأم إلى الأطفال)

ويوجد حوالي ٦٠٠ مرض يورث بهذه الطريقة، ولهذه الأمراض عدة صفات هي-:

أ- أن المرضى يحملون جين اً واحد اً للمرض.

ب–أن حامل المرض هو أحد الأبوين، ولا يعاني أعراضاً ظاهرة للمرض.

ج- يصيب الذكور والإناث بالتساوي، وتتفاوت شدة الاصابة بهذا المرض من مريض لآخر.

٢. أمراض جينية متنحية : ويوجد حوالي ٥٠٠ مرض يورث بالطريق الجينية المتنحية، وتتميزهذه الأمراض بالصفات التالية-:

أ- يحمل المرضى اثنين من المورثات المرضية.

ب-يكون الأبوان طبيعيين لكنهما حاملان للجين المرضي.

ج- يصيب الذكور والإناث بالتساوي، ويكثر في المناطق التي ينتشر فيها زواج الأقارب.

د- توجد في كل حمل احتمالات ولادة (٢٥ % طبيعيون- ٢٥ % مرضى - ٥٠ % حاملون للمرض دون ظهور الأعراض عليهم) .

ثانياً :الأمراض الكروموسومية : وهي التي يحدث فيها تغيير في الكروموسومات وهذه التغييرات التي تحدث في الكروموسومات نوعان:

١. تغييرات عددية:

وهي أمراض وراثية تنتج عن التغيير الذي يحدث في عدد الكروموسومات مثل نقص أو زيادة زوج من الكروموسومات كما في حالة متلازمة داون Down syndrome وهي نوع من حالات الضعف العقلي.

٢. تغيرات تركيبية:

وهي أمراض وراثية ناتجة عن تغيير في هيكل وشكل الكروموسومات، وتصل نسبة هذه الأمراض إلى ٥.٦ لكل ألف مولود من الأحياء، مثل مرض مواء القط.

ثالثاً الأمراض المركبة : وهي التي تكون نتيجة لأكثر من عامل وراثي وبيئي، وتسمى باسم الأمراض الوراثية ذات الأسباب المتعددة، أي التي تورث طبقًا لطريقة (مندل) المعروفة ويندرج تحت هذا النوع كثير من الأمراض التي لم يعرف السبب الرئيس لظهورها، أو الأمراض التي تتداخل فيها العوامل الجينية والعوامل البيئية مثل أمراض ثقوب القلب الوراثية.

التشخيص Diagnosis

تستخدم طرق مختلفة لتشخيص الأمراض الوراثية أو لتحديد احتمالية الاصابة بهذه الأمراض أو بيان فيما اذا كان احد الوالدين حاملاً لجين المرض اذ باستخدام هذه الطرق تمكن الباحثون من تشخيص مجموعة من الأمراض والمدرجة في الجدول (١) ومن هذه الطرق ما يلي:

١. دراسة شجرة العائلة والسجل المرضي قد تكون الوسيلة الوحيدة لتشخيص كثير من الأمراض ذات الوراثة المندلية.

٢. الهيئة الكروموسومية : إن دراسة الكروموسومات وسلامتها من حيث العدد أو التركيب يفيد في تشخيص الإختلافات الكروموسومية وبعض الإختلافات الموروثة بجين مفرد وأحياناً بعض الأمراض الشائعة كالسرطانات.

٣. التهجين المفلور بالموضع FISH

ويعمل على تلوين الكروموسومات بشكل انتقائي ويمكن من دراسة كروموسوم ما يوجد فيه أي خلل مهما صغر هذا الخلل والذي يصل أحياناً إلى دراسة جين واحد فقط اذ يتطلب

الفحص أحياناً استعمال أجزاء من الجينات كالمجسات اذ يستخدم المحور (٤٧) لجين الديستروفين Dystrophin كمجس لتحديد وجود أو عدم وجود الحذف في هذا المحور في الاناث الحاملة للطفرة المسببة للضمور العضلي الدوشيني.

٤. تفاعل البلمرة المتسلسل PCR

يدرس الجينات على مستوى جزيئي ، ويفيد في تشخيصالأمراض وتحديد نوع الطفرات وتحديد حاملي المرض Carriers الذين لا تظهر عليهم اية أعراض .اذ يستخدم في الكشف عن المصابين وحاملي المرض في مراحل مبكرة وأثناء الحمل.

٥. طرق كيميائية مختبرية :

وتعتمد على كشف منتجات الجينات المصابة بدلا من اللجوء إلى تحليل الـ DNA علي المستوى الجزيئي اذ ان الخلل في تعبير الجين بالتأكيد يدل على خلل في الجين نفسه.

٦. الطرق المناعية:

اذ يمكن استخدام هذه الطرق في معرفة تأثير بروتين معين وعلاقته بالمرض من خلال وجوده او عدم وجوده فمثلاً يتم استخدام الأجسام المضادة المعلمة للكشف عن وجود بروتين اذ

تستخدم هذه الطريقة للتمييز بين مرض الضمور العضلي الدوشيني و مرض بيكر واللذان يسببان الضمور العضلي لذلك فالبحث 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 للثلاسيميا 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)

جدول رقم ١ يبين الأمراض التي يمكن تشخيصها باستخدام طرق تشخيص الأمراض الوراثية:

No.	Name of disease	No.	Name of disease
1	Central core disease	25	Achondroplasia
2	Gaucer's disease	26	Agammaglobulinemia
3	Huntington's disease	27	Sickle-cell anemia
4	Alport's disease	28	Fanconi's anemia
5	Tay-Sachs' disease	29	Spinal/bulbar muscular atrophy
6	MELAS	30	Alpha1- antitrypsin deficiency
7	Long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency	31	X-linked myotubular myopathy
8	Ornithine transcarbamilase deficiency	32	Neurofibromatosis I and II
9	Deficiency of the mitochondrial trifunctional protein	33	Multiple endocrine neoplasia type II
10	Multiple epiphyseal dysplasia	34	Osteogenesis imperfecta I and IV
11	Myotonic dystrophy	35	Familial adenomatous polyposis coli
12	Becker's muscular dystrophy	36	Rhetinitis pigmentosa
13	Duchenne's muscular dystrophy	37	Rhesus (Rh D)
14	Haemofilia A and B	38	Tuberous sclerosis
15	Epidermolysis bullosa	39	Crouzon's syndrome
16	Exclusion HD	40	Di George's syndrome
17	FAP-Gardner	41	Hunter's syndrome MPS II
18	Phenylketonuria	42	Lesch-Nyhan's syndrome
19	Cistic fibrosis	43	Marfan's syndrome
20	X-linked hydrocephalus	44	Digital oro-facial-syndrome type 1
21	Incontinentia pigmenti	45	Stickler's syndrome
22	Hyperinsulinemic hypoglycemia PHH1	46	Fragile X syndrome
23	Early onset Alzheimer's disease	47	Wiskott-Aldrich syndrome
24	Charcot-Marie-Tooth's disease 1 and 2A	48	Thalassemia

علاج الأمراض الوراثية

نادراً ما يكون للأمراض الوراثية علاج فعال الا إن تقنيات العلاج الجيني تعد كعلاج محتمل لبعض الأمراض الوراثية ، بما في ذلك بعض أشكال التهاب الشبكية الصبغي.

يدرس المورثات على مستوى جزيئي ، ويفيد في تشخيصالأمراض وتحديد نوع الطفرات وتحديد حاملي المرض Carriers الذين لا تظهر عليهم اية أعراض .اذ يستخدم في الكشف عن المصابين وحاملي المرض في مراحل مبكرة وأثناء الحمل.

الأمراض المرتبطة بالخلل المايتوكوندري Mitochondrial Disorders

تمتلك الخلايا بالاضافة الى المادة الوراثية النووية قطع من الـ DNAموجودة في بعض العضيات كالمايتوكوندريا فلها مادة وراثية مؤلفة من عدة نسخ من شريط الـ DNA مزدوج دائري يبلغ طوله حوالي ١٦٥٦٧ زوج قاعدي يحمل ٣٧ جيناً وقد تحصل الطفرات الوراثية في المادة الوراثية للمايتوكوندريا . تشفر جينات المايتوكوندريا لحوالي ٢٢ نوعاً من جزيئات الـ rRNA والـ tRNA بالاضافة الى ١٣سلسلة متعدد الببتيد تمثل النظام التنفسي ، أما بقية البروتينات التنفسية فانها تشفر عن جينات في المادة الوراثية النووية .

ان حدوث الطفرات الوراثية في الجينات النووية او جينات المايتوكوندريا يؤدي الى حصول خللاً وظيفي اً في المايتوكوندريا وبما ان المايتوكوندريا مسؤولة عن انتاج الطاقة لذلك فان آثار هذا الخلل ينتقل ليؤثر على الانسجة الهامة في الجسم كالدماغ والعضلات القلبية والهيكلية والعين . أما عن كيفية توارثها فانها تنتقل عبر بويضة الام لذلك فان جميع ذرية الام الحاملة للطفرة تكون حاملة للطفرة الوراثية المايتوكوندريا وغير مصابة ، أما ذرية الاب الحاملة للطفرة الوراثية فتكون طبيعية . وقد شخصت الطفرات الوراثية المايتوكوندرية في عدد من الأمراض مثل:

LH'ON': L' eber's her 'editauy optic neuropathy.

DERRF : Myoclonic epilepsy with rayged red fibers.

MELAS : Mitochondrial myopathy with encephalopathy ,

Lactic acidosis and stroke like episodes. & Kaerns Sayre Syndrome.

وبما ان خلايا البويضة التي مصدرها الام هي مصدر المايتوكوندريا لذا فان جميع ذرية الام الحاملة للطفرة تكون حاملة للطفرة الو ا رثية المايتوكوندرية وغير مصابة اما ذرية الاب الحامل للطفرة فتكون طبيعية.