Sohag University
Faculty of Agriculture
Department of Genetics

جامعة سوهـــــاج
كليــة الزراعـــــــــــة
قسم الوراثـــــــــة

المحاضرة الرابعة

وراثة الانسان -Human Chromosomes

المستوي الرابع لبرنامج التكنولوجيا الحيوية - وراثة

اعداد

د. احمد يوسف محمد

قسم الوراثة – كلية الزراعة – جامعة سوهاج

Dr. Ahmed Youssef Mohamed- a_yousef2005@yahoo.com

Karyotyping is the process of pairing and ordering all the chromosomes of an organism, thus providing a genome-wide snapshot of an individual's chromosomes. Karyotypes are prepared using standardized staining procedures that reveal characteristic structural features for each chromosome. Clinical cytogeneticists analyze human karyotypes to detect gross genetic changes—anomalies

***What is a* Chromosome?**

The DNA in an individual chromosome is one, long molecule which is highly coiled and condensed. The total number of bases in all the chromosomes of a human cell is approximately six billion and individual chromosomes range from 50 to 250 million bases.

BASIC GENETICS CONCEPTS

Hereditary

Similarities

Variations

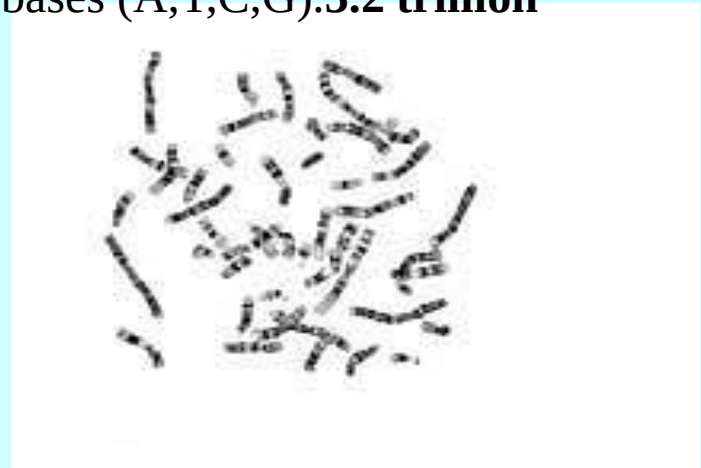
- Common chromosome structural disorders
- Chromosome banding
- Numerical Chromosome Abnormalities
- Structural Chromosome Abnormalities
- Chromosome banding
- Aneuploidies: no disjunction
- Chromosome breakage syndromes; translocation
- Sex reversal

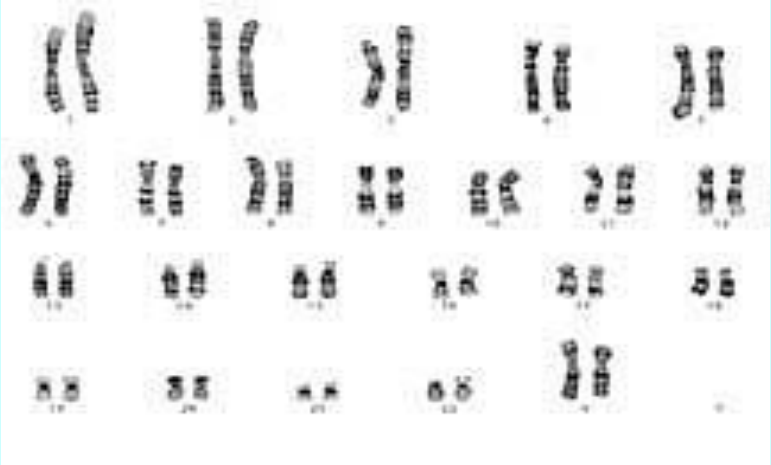
Cytogenetics is the study of chromosomes and chromosome abnormalities

***What is a* Chromosome?**

Chromosomes, composed of protein and DNA, are distinct dense bodies found in the nucleus of cells.

Genetic information is contained in the DNA of chromosomes in the form of linear sequences of bases (A,T,C,G).**3.2 trillion**

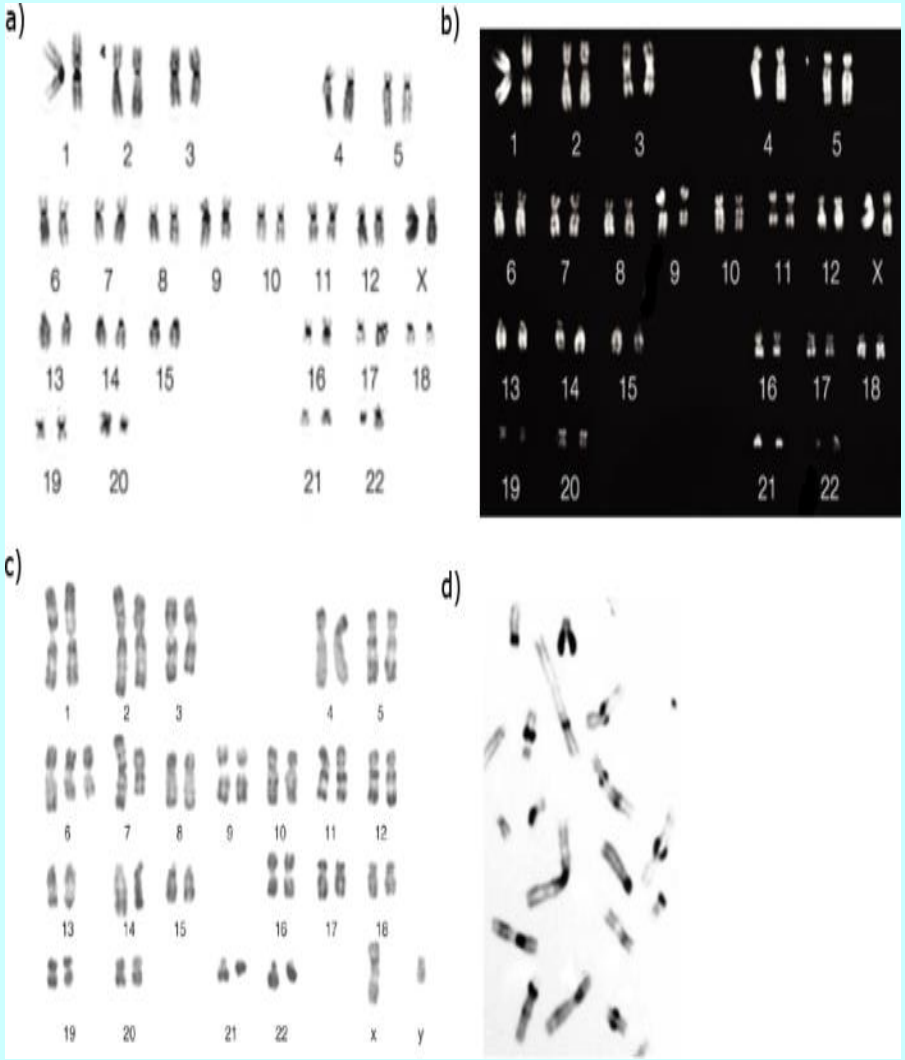




Human Chromosome Classification

The human chromosome has been classified in to seven groups on the basis of their arm length and position of the centromers .

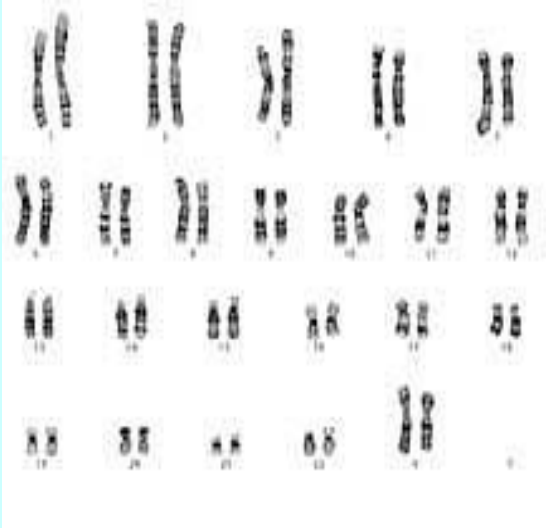
A-1-3
B-4-5
C-6-8
D-9-12
E-13-15
F-16-18
G-19-22
XX, XY



Dr. Ahmed Youssef Mohamed- a_yousef2005@yahoo.com

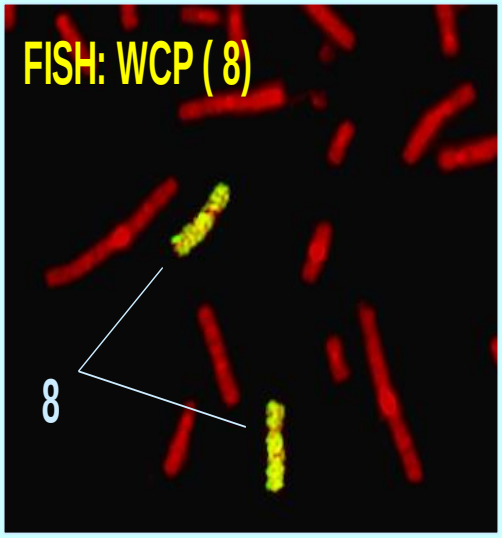
Significance of CEHRDL

Cytogenetics is a specialized laboratory test involving the study of normal and abnormal chromosomes. Cytogenetics studies are performed on blood, bone marrow, amniotic fluid, and solid tissue specimens. Cells from the specimen are cultured, harvested and banded then viewed under a microscope for numerical and structural abnormalities in chromosomes. Chromosome analysis is an important laboratory test for birth defects, mental retardation, miscarriage, infertility and cancer.



A normal, female karyotype

Dr. Ahmed Youssef Mohamed-
a_yousef2005@yahoo.com



Fluorescent in situ hybridization

Chromosome Rejoin

A rejoin is define as an area of chromosomes lying between two adjacent land marks .

Land mark indicated the ends of the chromosomes arms, the centromer and certain bands .

Banding Techniques:

There are three banding technique(QG&R) (Q-AT Specific),(G-banding)(R- Reveres banding) ,where are C banding is used particularly for the identification of Y chromosome.

Designation of Region, Bands and Sub bands in Karyotyping

Four items are required:

- The chromosome number
- The arm symbol
- The region number
- The band number within that region

These items are given in order without spacing or punctuation. eg. *1P31* indicates chromosome1, short arm, region 3, band1

Whenever an existing band is subdivided, a decimal point is placed after the original band designation. eg. *1P31* is subdivided into three equal or unequal sub-bands and labeled. 1P31.1, 1P31.2 and 1P31.3

Sub-band 1P31.1 being proximal and 1P31.3 distal to the centromer.

AUTOSOMAL DISORDERS

Common Aneuploidies
Trisomy 21 (Down syndrome)
Trisomy 18 (Edward syndrome)
Trisomy 13 (Patau syndrome)
Structural Abnormalities: Deletion Syndromes
Cri du Chat syndrome (5p-)
Structural Abnormalities: Microdeletion Syndromes
Di George syndrome (22q11)
Prader-Willi syndrome (pat 15q11-q13)
Angelman syndrome (mat 15q11-q13)
Structural Abnormalities: Trinucleotide Expansion Disorders
Huntington Disease (4p16.3)
Myotonic Dystrophy (19q13.2)
Freidreich Ataxia (9q13)

SEX CHROMOSOMAL DISORDERS

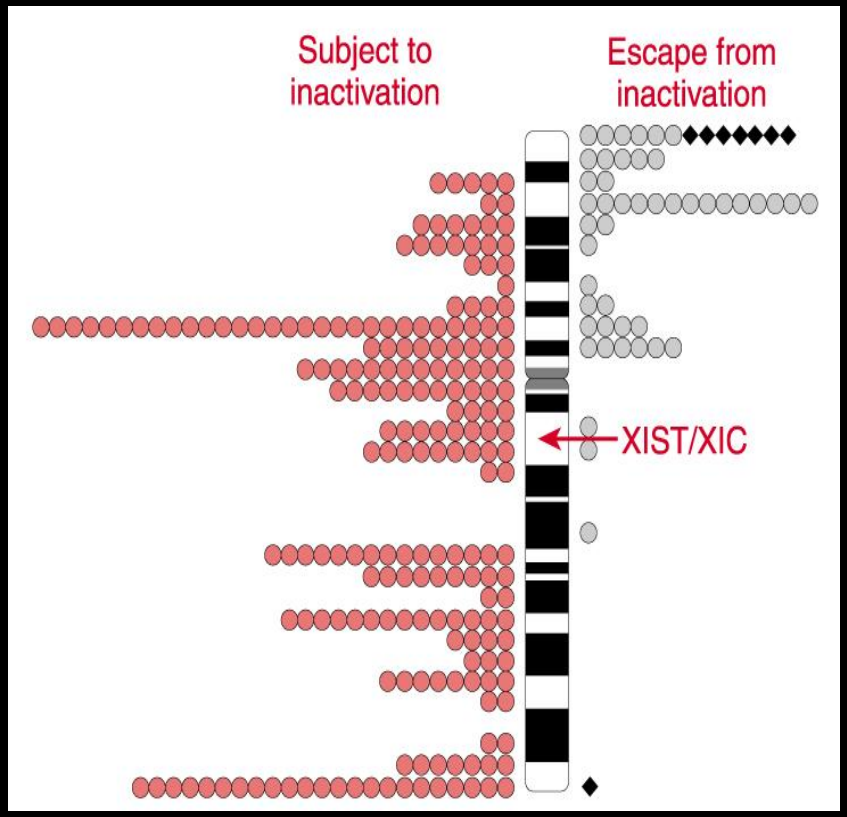
Common Aneuploidies
Klinefelter syndrome (47,XXY)
47,XYY syndrome
Turner syndrome (45,X and variants)
Structural Abnormalities
Fragile X syndrome (trinucleotide expansion; Xq27.3)
Sex Reversal (deletion, translocation; Yp11.32)

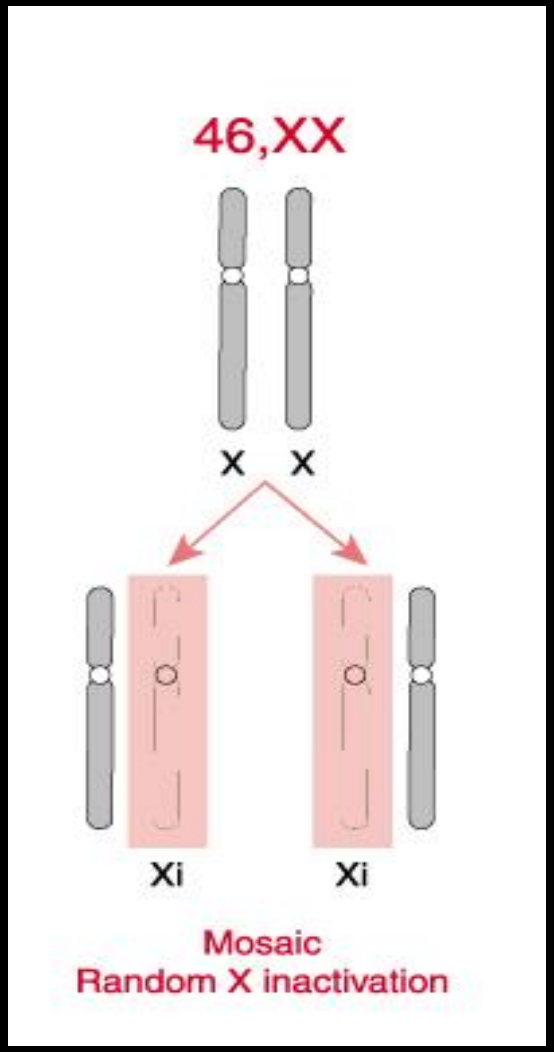
Dr. Ahmed Youssef Mohamed-
a_yousef2005@yahoo.com

When we need for SCEs

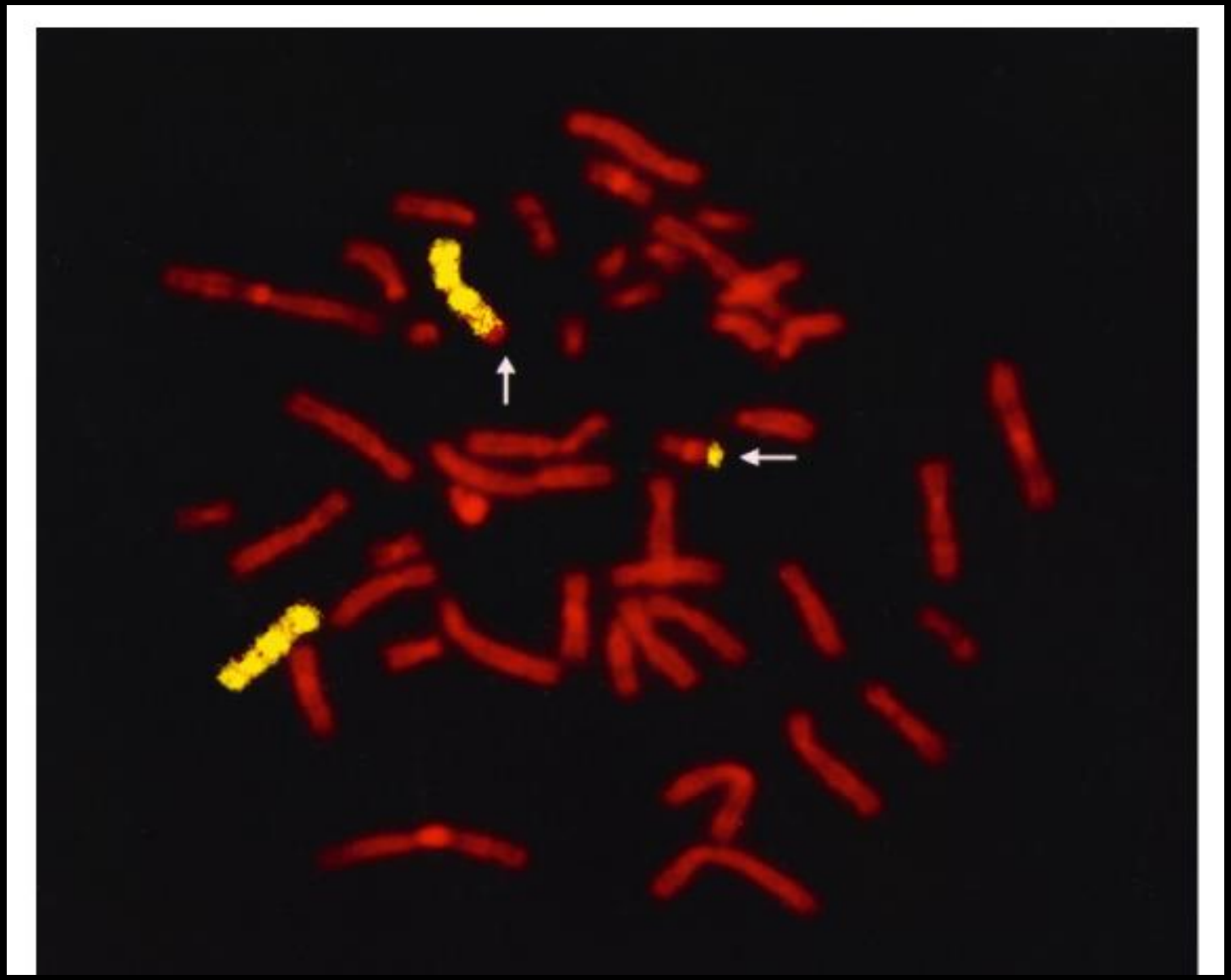
Sister chromatid exchanges in Bloom syndrome

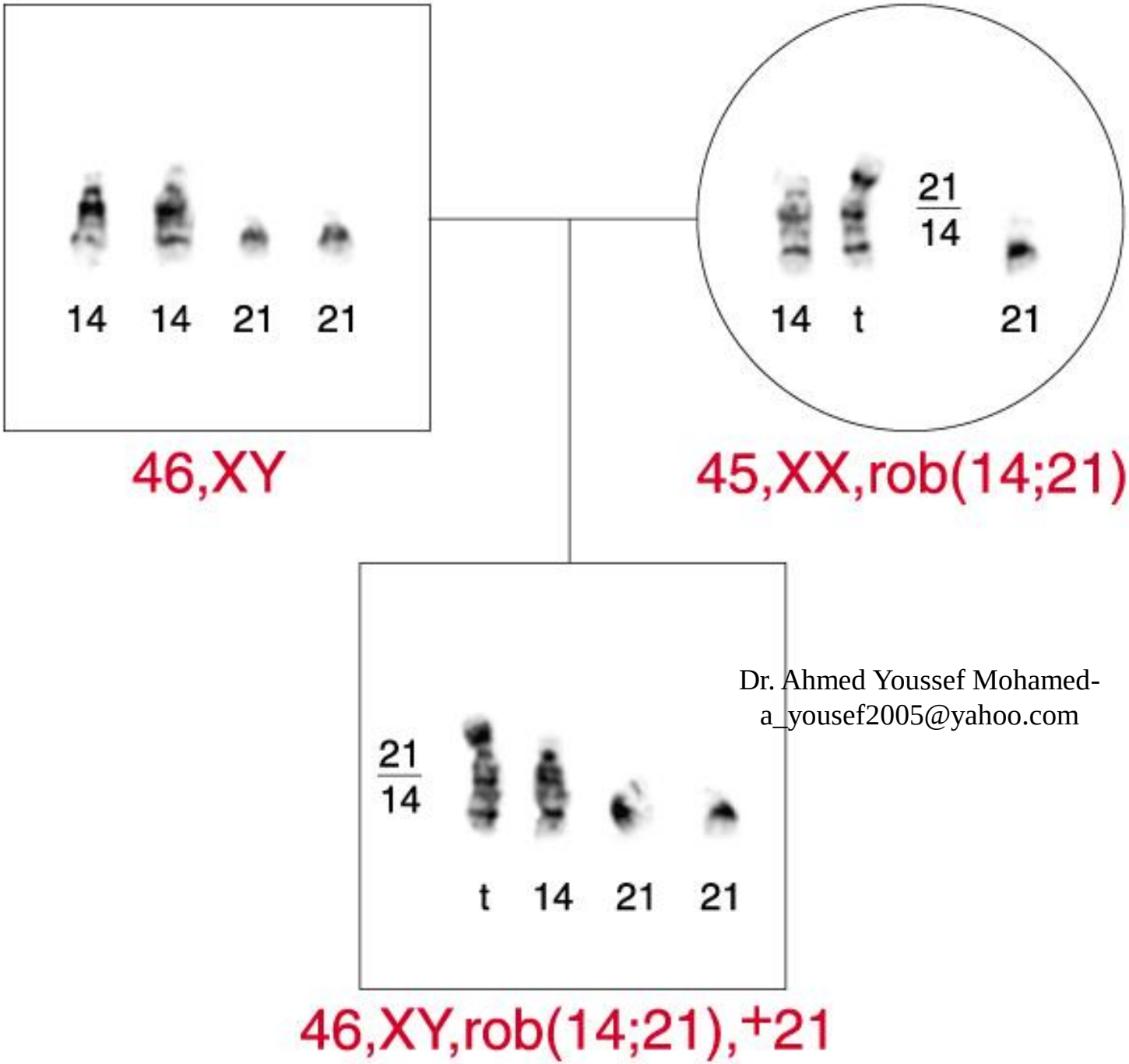
Clinical phenotype of Turner syndrome





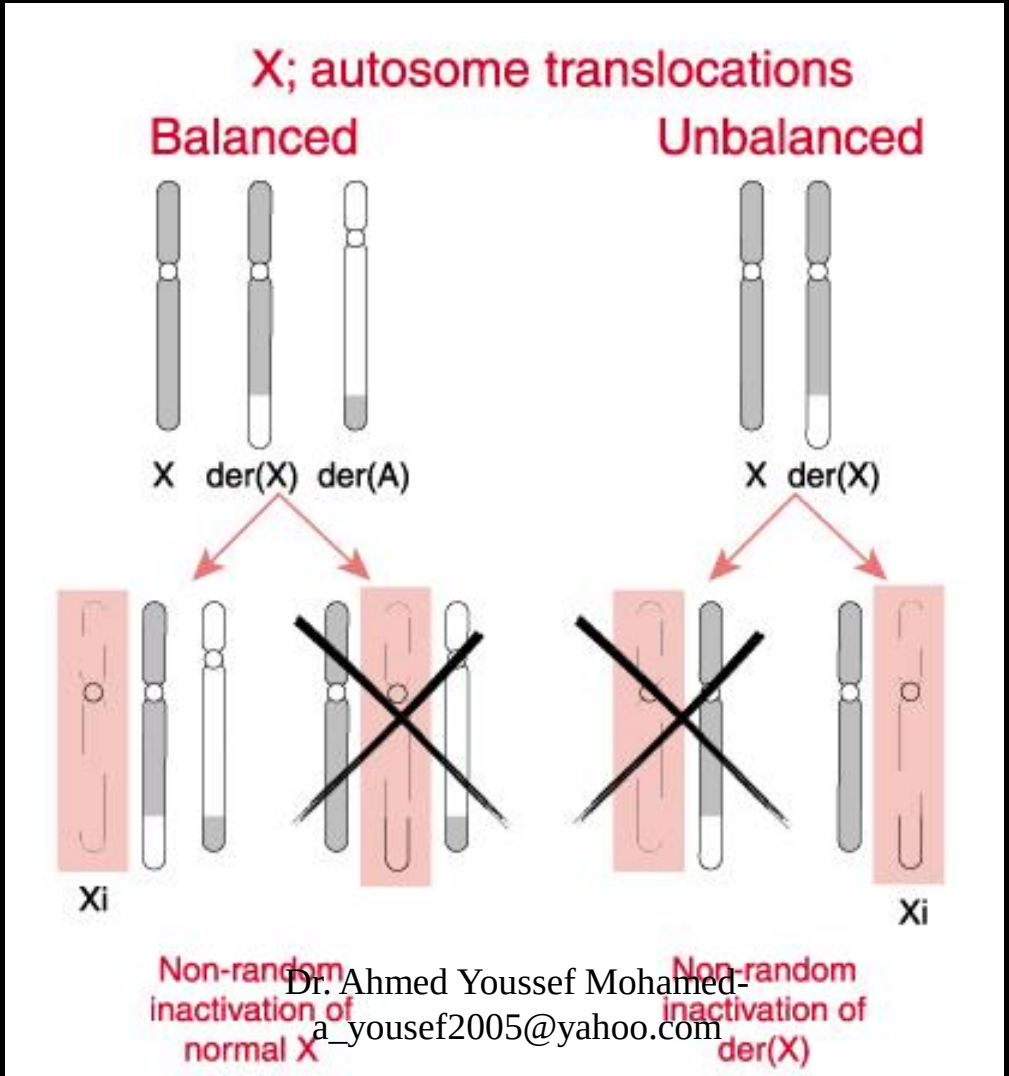
46,XY,t(11;16)(q24;q23)





Dr. Ahmed Youssef Mohamed-
a_yousef2005@yahoo.com

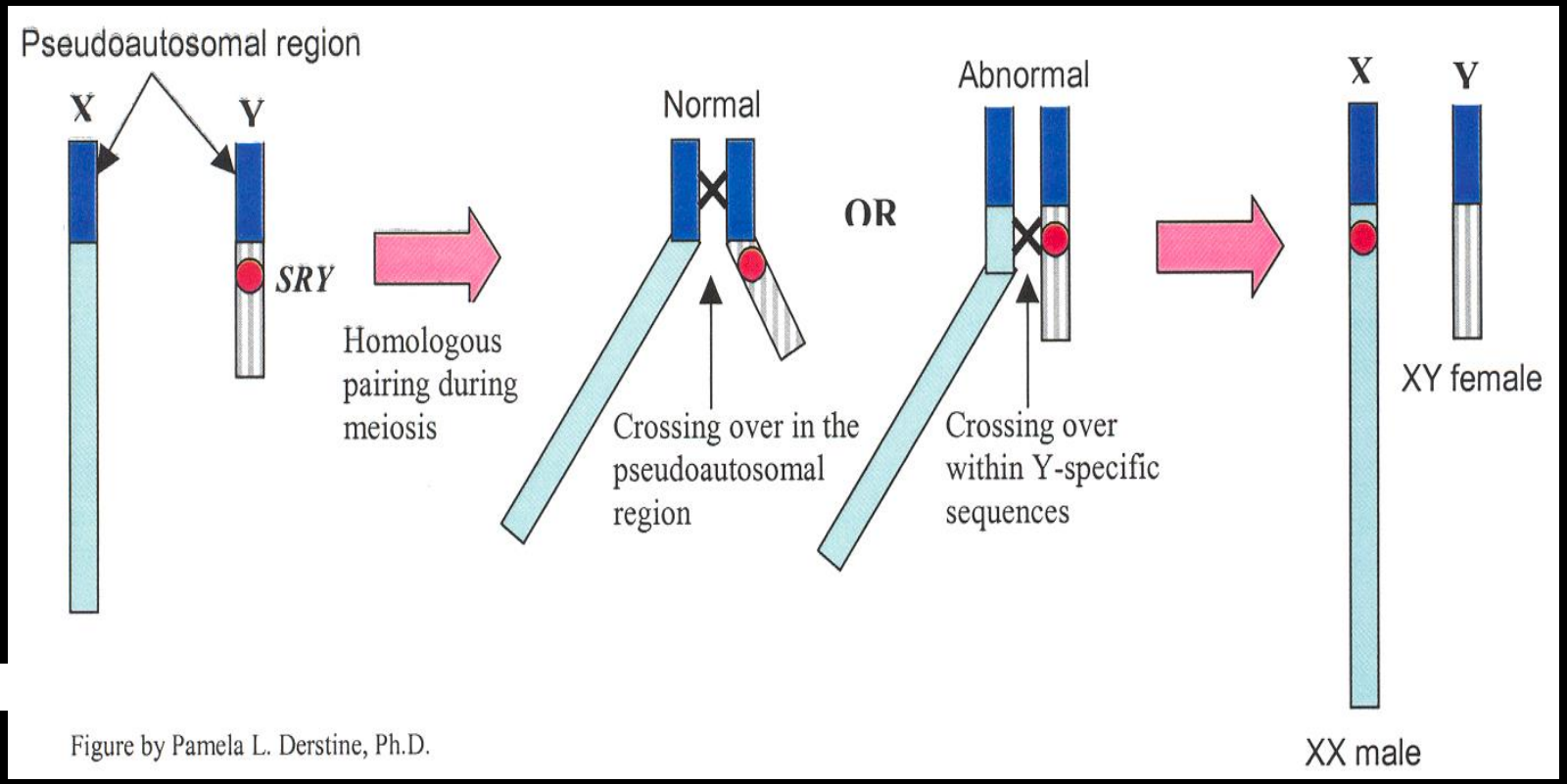
Translocation: non-random X-inactivation



Dr. Ahmed Youssef Mohamed-
a_yousef2005@yahoo.com

<u>Sex Reversal</u>:
Role of the *sry* gene

Sex reversal due to translocation of SRY from Y to X



كروموسومات الانسان Human Chromosomes

يتكون جسم الأنسان من عدة تريليونات من الخلايا يختلف بعضها عن بعض من حيث التركيب والوظيفة. وبداخل كل خلية توجد النواه التي تضم حاملات المادة الوراثية أو الكروموسومات.

ورغم إدراك وجود الكروموسومات منذ أكثر من مائة عام فإن العدد الصحيح لكروموسومات الإنسان لم يعرف إلا عام ١٩٥٦ بسبب الصعوبات الكثيرة التي واجهت تحضير كروموسومات معظم الثدييات بما فيها الإنسان فقد كان الإعتقاد أن كل خلية من خلايا جسم الإنسان يوجد به ٤٨ كروموسوماً وهو ما يماثل العدد الموجود في الغوريلا والشمبانزي . وفي عام ١٩٥٦ تمكن تيجو Tijio وليفان Levan بإستخدام تكنيك الهرس squash technique في أنسجة الإنسان من بيان أن العدد الحقيقي للكروموسومات في الخلايا الجسمية ٤٦ كروموسوماً، في حين يوجد نصف هذا العدد ٢٣ كروموسوماً في كل خلية من الخلايا الجرثومية (البيضة والحيوان المنوي) وعند إتحاد الحيوان المنوي بالبويضة (الأخصاب fertilization) فإن كلاً منهما يسهم بكروموسوماته الثلاث والعشرين لتكوين الزيجوت ذي الـ ٤٦ كروموسوماً.

وتترتب هذه الكروموسومات في أزواج متماثلة منها ٢٢ زوجاً متشابهة في كلا الجنسين وتعرف بالكروموسومات الجسمية أو الأتوسومات autosomes أما الكروموسومين الآخرين فيعرفان بالكروموسومات الجنسية sex chromosomes أحدهما كبير ويعرف بالكروموسوم X والآخر صغير يتراوح حجمه بين ثلث إلي خمس حجم كروموسوم X ويعرف بكروموسوم y . وتحمل البويضات كلها كروموسوم X أما الحيونات المنويه فبعضها يحمل كروموسوم X والبعض الآخر يحمل كروموسوم y .

وترجع الأهمية الرئيسية للكروموسومات إلي أنها ليست فقط الوسيلة التي يمكن بواسطتها نقل الأمكانيات الكامنه إلي الذرية ولكنها أيضاً الوسيلة التي يمكن بواسطتها نقل التنوعات والتغيراتإذ أن هذه الكروموسومات هي التي تستقر فيها المواد الأساسية للوراثة وهي الجينات genes.

وقد تم تصنيف كروموسومات الإنسان الست وأربعين في مؤتمر عقد ١٩٦٠ بمدينة دنفر بالولايات المتحدة الأمريكية تبعاً للطول وموضع السنترومير إلي سبعة مجاميع أخذت الحروف من A إلي G ويرقم كل زوج برقم من ١ إلي ٢٢ وفيما يلي وصف لهذه المجموعات :

مجموعة A : تشمل الكروموسومات من ١- ٣ وهي كروموسومات كبيرة ذات سنتروميرات وسطية metacentric أو قريبة من الوسط تقريباً. يسهل تمييز هذه الكروموسومات الثلاثة عن بعضها عن طريق الحجم وموضع السنترومير.

مجموعة B : تشمل الكروموسومين ٤-٥ وهما كروموسومين كبيرين ذوا سنترومير تحت وسطي submetacentric يصعب تمييزها وإن كان الكروموسوم الرابع أطول قليلاً.

مجموعة C : تشمل الكروموسومات من ٦-١٢ وهي كروموسومات متوسطة الحجم ذات سنتروميرات تحت وسطية. وكروموسوم X يشبه الكروموسومات الأطول في هذه المجموعة وبخاصة كروموسوم ٦ الذي يصعب تمييزه عنه . وهذه المجموعة الكبيرة هي التي تمثل صعوبة رئيسية في التعرف علي الكروموسومات كل علي حده.

مجموعة D : تشمل الكروموسومات ١٣-١٥ وهي كروموسومات متوسطة الحجم ذات سنتروميرات قريبة من الطرف (منحرفة السنترومير acrocentric)وكروموسوم ١٣ له تابع satellite بارز فوق الذراع القصيرة.

مجموعة E : تشمل الكروموسومات ١٦-١٨ وهي كروموسومات قصيرة إلي حد ما ذات سنتروميرات وسطية تقريباً (في كروموسوم ١٦) أو سنتروميرات تحت وسطية.

مجموعة F : تشمل الكروموسومين ١٩–٢٠ وهما كروموسومين قصيرين لهما سنتروميرات وسطية تقريباً.

مجموعة G : تشمل الكروموسومين ٢١ و ٢٢ وهما كروموسومين قصيرين جداً وسنتروميراتهما طرفية telocentric ، كروموسوم ٢١ له تابع فوق ذراعة القصير ويشبه كروموسوم y .

الوصف الكامل لكل أزواج الكروموسومات في الخلية (الهيئة الكروموسومية الكاملة) يطلق عليه الطراز الكروموسومي karyotype . وعادة يجهز الطراز الكروموسومي بقطع أزواج الكروموسومات النظيرة من صورة فوتوغرافية ثم ترتب في مجموعات طبقاً للحجم.

وتفيد الطرز الكروموسومية في الآتي:

١. التعرف علي الشذوذ في عدد وشكل الكروموسومات.

٢. تفيد في تحديد العلاقات التطورية بين الأنواع المختلفة فالطراز الكروموسومي للفأر المنزلي يتشابه قليلاً مع الطراز الكروموسومي للإنسان.

والتمييز بين كثير من أزواج الكروموسومات يكاد يكون مستحيلاً من التحضيرات المصبوغة بالطريقة التقليدية ، إلا أن طرق صبغ الكروموسومات بالشرائط chromosome banding techniques بالأضافة إلي الطرق الآخري الجديدة ساعدت في التمييز والتعرف علي كروموسومات الأنسان بصفة نهائية.

تعرف الشرائط bands بأنها أجزاء من الكروموسوم تظهر أفتح أو أدكن (غامق) من الأجزاء المجاورة عند معاملتها بطرق صبغ معينة. وفيما يلي وصف مختصر لأكثر الطرق شيوعاً وهي حسب الترتيب الهجائي C, G,Q and R

شرائط C C–banding

تعرف طريقة الحصول علي حزم أو شرائط C بطريقة C للصبغ ، وهي تميز الهتيروكروماتين الحلقي constitutive heterochromatin . وهذا الكروماتين يصبغ بشدة في الدور البيني لكنه لا يظهر في الميتافيز إلا بمعاملات تشمل المعاملة بالأحماض أو القلويات أو درجات الحرارة العالية التي تحلل الـ DNA الموجود في الخلية. وتعتبر طريقة C مفيدة جداً في تمييز كروموسوم y .

شرائط G G–banding

تعطي هذه الطريقة تفصيلاً أكثر من طريقة C وتعتبر مثالية للمشتغلين بالوراثة السيتولوجية بالإضافة إلي شرائط Q – Rوتستخدم هذه الطريقة صبغة جيمسا Giemsa وتتطلب عادة معاملة الخلايا مسبقاً بمحلول تربسين مخفف أو يوريا أو أنزيم بروتيز protease .

شرائط Q Q–banding

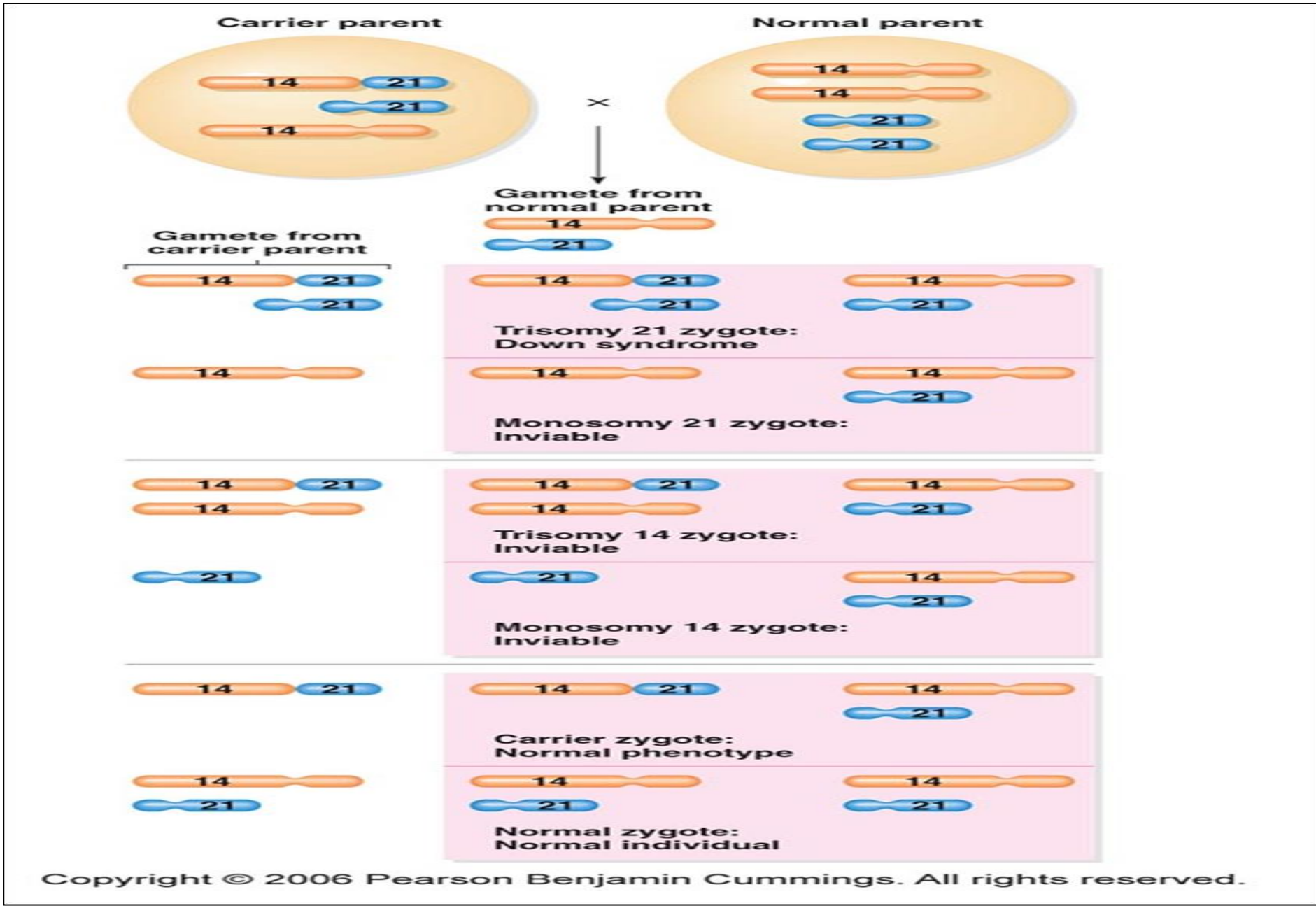
تستخدم فيها صبغة كيناكرين الخردل Quinacrine mustard وتعطي شرائط Q فلورسنت علي طول الكروموسوم.

شرائط R R– banding

وتظهر طابعاً عكسياً لشرائط G حيث تصبغ شرائط G الباهته بشدة عند صبغها بطريقة R . وقد أقترح سيشتد Scheisted عام ١٩٧٤ استخدام تركيز منخفض من الأس الأيدروجيني (٤ –٤.٥) مع وضع الخلايا في محلول قياسي 1M من فوسفات الصوديوم علي درجة ٨٨ درجة مئوية كمعاملة ضرورية للجصول علي هذه الشرائط وقد أدي تحسين طرق الصبغ إلي أن أصبح في الإمكان تمييز كل كروموسومات الإنسان.

ولقد عقد مؤتمر خاص بالتوحيد القياسي للوراثة السيتولوجية البشرية في باريس عام ١٩٧٠ ووافق المؤتمر علي أن توصف الأتوسومات الزرائدة بوضع رقم الكروموسوم الزائد بعد العدد الكلي وبعد الكروموسومات الجنسية مع وضع علامة (+) أو (−) قبل رقم الأتوسوم المعني ، وعلي سبيل المثال (47, XX +21) تدل علي الطراز الكروموسومي لأنثي ثلاثية الكروموسوم رقم ٢١، هذا ويرمز للذكر المحتوي علي كروموسوم X زائد كما يلي(47, XXY) وتوضع علامة (+) أو (−) بعد رمز الكروموسومات لبيان الزيادة أو النقص قي طول الذراع ، ويدل الحرف q علي الذراع الطويل والحرف p علي الذراع القصير . وعلي سبيل المثال فإن الرمز (46, XY, 1q+) تدل علي زيادة في الذراع الطويل للكروموسوم رقم ١ ويكون هذا الفرد ذكراً به ٤٦ كروموسوما . ويدل الطراز الكروموسومي (47,XY,14 P+) علي ذكر به ٤٧ كروموسوماً يحتوي علي كروموسوم رقم ١٤ زائد مع زيادة في طول ذراعة القصير.

هذا وقد وضعت أيضاً أختصارات للتغيرات الكروموسومية في الطرز الكروموسومية منها def للنقص ، dup للتكرار ، r للحلقة ، inv للأنقلاب ، t للإنتقال ، dic لثنائي السنترومير ، ace لعديم السنترومير ، ins للأندماج insertion ، rcp للإنتقال المتبادل ، rob للألتحام السنتروميري أو الأنتقال الروبرتسوني Robertsonian translocation ، : للكسر ، :: للكسر والإلتحام...وهكذا.



تكون إنتقال روبرتسونيون بسبب الإنتقال بين كروموسومى ١٤ و ٢١