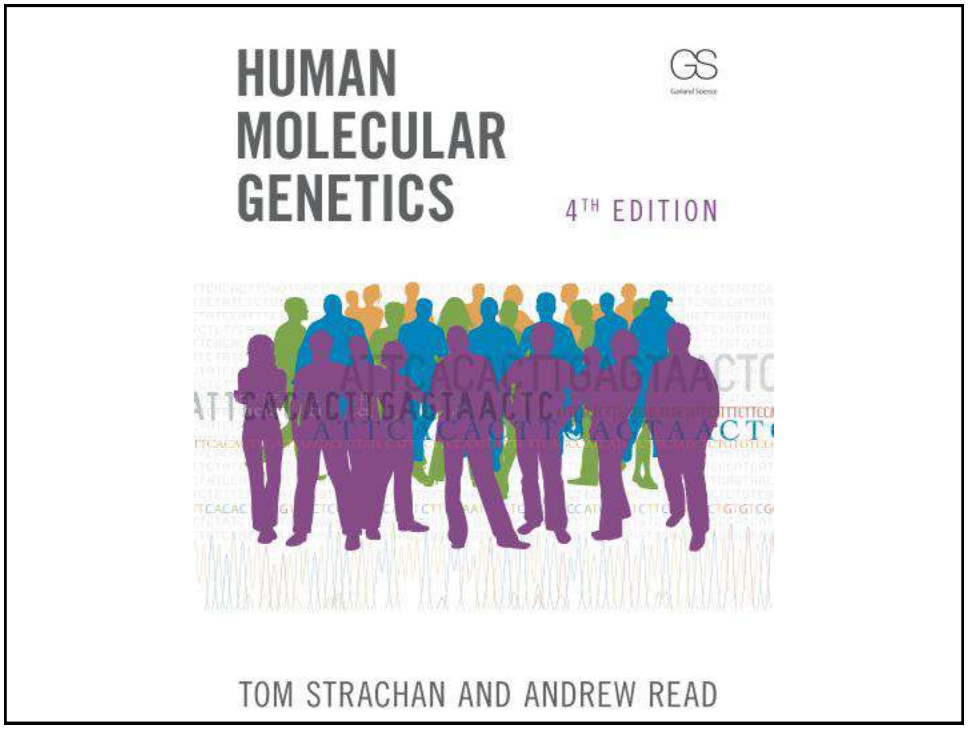
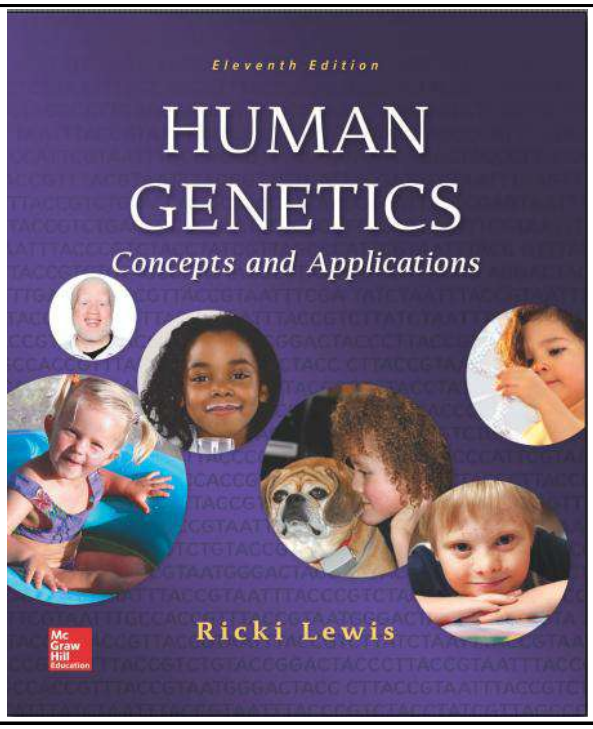
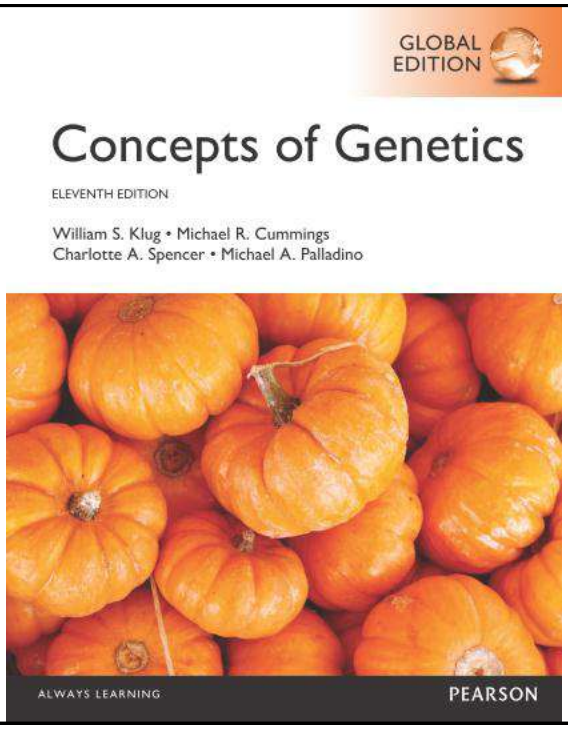

HUMAN
MOLECULAR
GENETICS
GS
4TH EDITION
TOM STRACHAN AND ANDREW READ


Eleventh Edition
HUMAN
GENETICS
Concepts and Applications
Ricki Lewis
Mc Graw Hill Education



All interest in disease and death is only another expression of interest in life

THOMAS MANN (1875–1955)

المحاضرة الأولى
مدخل لفهم الوراثة

Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

فهم الأمراض البشرية

- يعد المرض والموت التحديان الكبيران اللذان يواجهان الإنسان في صراعه من أجل البقاء.
- سعى الإنسان منذ الأزل لمعالجة الأمراض وتخفيف المعاناة النّاجمة عنها, وللشفاء منها وإطالة أمد الحياة.
- مسبّبات المرض: فيروسات (Viruses), جراثيم (Bacteria), فُطْرِيَّات (Fungi), طُفَيلِيَّات (Parasites), مواد سامة (Toxic substances), خلل وظيفي بيولوجي (Biologically based dysfunctions), سوء تغذية (Malnutrition).
- يعتمد مدى تأثير العوامل الإمراضية (Pathological effects/agents) إلى حدٍّ كبير على نوعية / ظروف الحياة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

سبب المرض وآليته

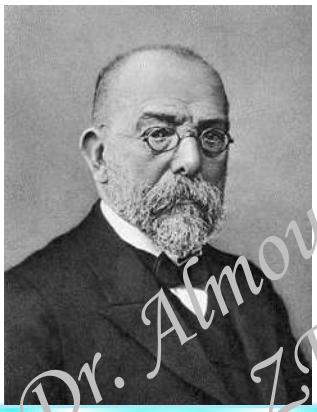
- الأرواح الشريرة (Evil spirits), غضب الآلهة (Angry gods), رياح ممرضة (Ill winds)....

- استُبدِلت هذه الاستراتيجيات البدائية مع تقدم البشريّة بالتّجارب العلميّة والّتي نجحت أحياناً وفشلت أحياناً أخرى.

- ساعد نشر الحالات والقصص المرضيّة على وضع قوائم للأعراض من قِبَل مجالس علميّة ساهمت بالوصول إلى دقة أكبر في التّشخيص.

- حقق كل من: Robert Koch [1843–1910] و Louis Pasteur [1822–1895] تقدّماً هائلاً في فهم الأمراض لدى الإنسان, عندما أثبت كلٌّ منهما على حدى بأنّ الميكروبات هي المسؤولة عن بعض الأمراض.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE



Robert Koch

Louis pasteur

سبب المرض وآليته

- اكتشفت في بدايات القرن العشرين العوامل المسبّبة لكل من الأمراض التّالية: التّيفوس (Typhus), السُل (Tuberculosis), الزُهْرِيّ (Syphilis), الجُدَرِيّ (Smallpox), الطاعون الدَبْلِيّ (Bubonic plague), الكُوليرا (Cholera), الحُمَّى الصَّفْراء (Yellow fever), البُرَداء (Malaria).

- ساعدت معرفة الأمراض والعوامل المسبّبة لها الباحثين على تطوير اللقاحات (Vaccines) والمعالجات الدوائيّة و اتخاذ التّدابير الصحية والوقائيّة العامة.

- تقهقر العديد من الأمراض بسبب: التّغذية الجيدة وتحسن ظروف العمل واستخدام الماء النّظيف وتطوّر الصّرف الصّحي.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

سبب المرض وآليته

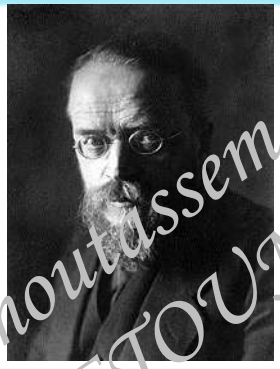
- لم تكن العوامل المسببة دائماً سبباً للأمراض كما كان مسلّماً به.

- ركّز الباحثون انتباههم على الأمراض العائلية (Familial diseases) وحالات أخرى مثل السرطان (Cancer) والاضطرابات العقلية أو النّفسية (Mental / psychological disorders).

- تزايد الاهتمام بهذا النوع من الأمراض مع إعادة اكتشاف قوانين ماندل في الوراثة من قبل كل من العلماء: Carl Correns [1864–1933] و Erich von Tschermak [1871– 1962].

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Carl Correns



Hugo de Vries

Erich von Tschermak

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الأمراض الوراثيّة

- فسّرت العديد من الحضارات والثّقافات عبر التاريخ الأمراض والاعتلالات التي تحدث ضمن عائلة واحدة بأنّها ناجمةً عن عاداتٍ طبيةٍ أو اجتماعيةٍ ما.

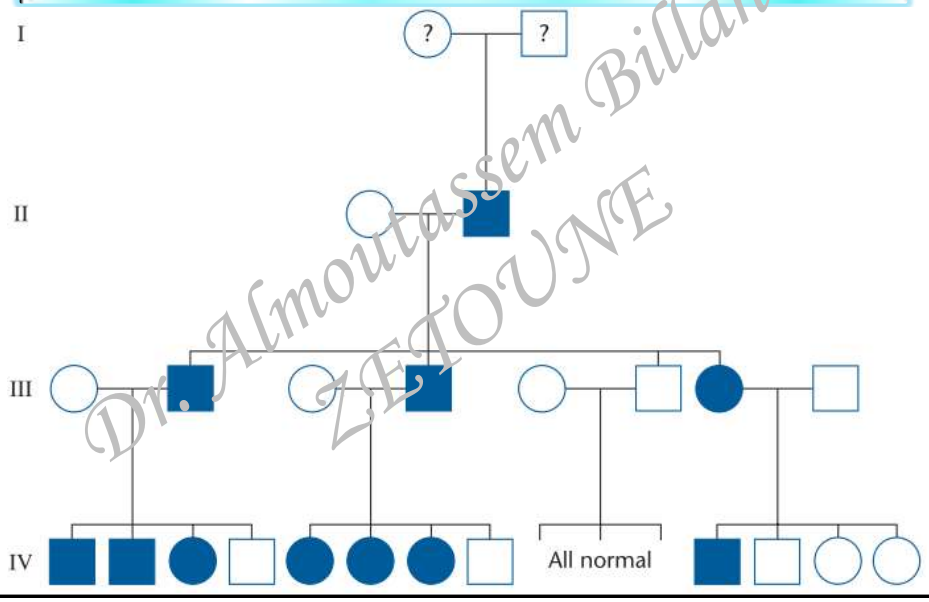
- مرض الناعور (Hemophilia) واحدٌ من أول الاعتلالات الوراثيّة المسجّلة (لدى إجراء الختان).

- دوّنَ Sir Kenelm Digby [1603-1665] ثمانية أفرادٍ من عائلة واحدة موزّعة على خمسة أجيال يملكون إبهام إضافي (Extra thumb) في اليد اليسرى. واستنتج بأن جزء من جسم الفرد [جوهره (Juices)] يحدد طبيعة المواليد في الجيل الثاني.

- بعد 100 عام, قام العالمان Pierre-Louis Moreau de Maupertuis وRené Antoine Ferchault de Réaumur بدراسة وراثة حالة كَثْرَة أَصابِع عائلية (Familial polydactyly), وكانت ملامح الوراثة واضحةً في الحالتين كليهما.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Families as recorded by Maupertuis and Réaumur



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مفهوم الوراثة قبل اكتشاف ماندل

- 1600s: وضع William Harvey فرضيّة التّخلّق المتوالي (Epigenesis) وفيها يقترح بأنّ الكائن الحي يتطور من بيضة ملقّحة بعد سلسلة إنقسامات متتالية.
- 1600s: نَظَرِيَّةُ التَّكَوُّنِ المُسْبَق (Preformation) تفترض بأنّ كائناً حياً مصغّراً يُسمّى أُنَيْسيان (Homunculus) موجودٌ في البيضة الملقّحة (Fertilized egg).
- 1830: وضع كلٌّ من: Matthias Schleiden و Schwann Theodor النظريّة الخلوية (Cell theory) وفيها يفترض العالمان بأنّ الكائن الحي مكوّنٌ من خلايا تنشأ من خلايا موجودة مسبقاً.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مفهوم الوراثة قبل اكتشاف ماندل

- 1859: وضع Charles Darwin فرضيّة التّطور (*The Origin of Species*), وفيها افترض بأن الكائنات الحيّة تنحدر من أصلٍ واحد. قاد هذا التّصوّر دارون إلى وضع فرضية الاصطفاء الطبيعي (Natural selection) والتي تقدّم تفسيراً للإختلاف المُشاهد بين الكائنات الحيّة.

- قدّم Alfred Russel Wallace تصوّراً مختلفاً لفرضيّة الاصطفاء الطبيعي, وهي أنّ تجمّعات الكائنات الحيّة تميل لإنجاب أكثر مما تستحمله الطّبيعة, مما يؤدي للكفاح من أجل البقاء, لذا يبقى الذي يحمل الخلّات الأنسب.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

ماندل أبو الوراثة

- 1866 نشر ماندل أبحاثه حول الوراثة وانتقال الصّفات الوراثيّة عبر الأجيال, ولكن لم يلتفت لنتائجه إلاّ قلّة من النّاس. 😢

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

الأمراض الوراثيّة بين عامي 1900-1957

- غيَّر إعادة اكتشاف قوانين ماندل في الوراثة في العام 1900 من مفهوم دراسة الوراثة لدى الإنسان.
- كان ماندل قد أظهر بأنّ وحدات وراثيّة (Units of inheritance) هي من تحدّد صفات معيّنة في الكائن الحي.
- قام بعض العلماء في نهاية القرن التّاسع عشر وبداية القرن العشرين بإجراء دراسات لإثبات وجود وراثة ما في اعتلال الناعور (Hemophilia) وعمى الألوان (Defects in color vision).
- اقترح Archibald Garrod في عام 1908 وجود خلل إنزيمي وراء بعض الأمراض الوراثيّة لدى الإنسان, وسمّاها حينها: أخطاء استقلابية خلقيّة (Inborn errors of metabolism).

Alkaptonuria

- استشهد غارو بالبِيلَة الكابتونِيَّة (Alkaptonuria) كمثال عن الأخطاء الاستقلابية المَوروثة.
- لا تعد البيلة الكابتونية من الأمراض الخطيرة, على الرغم من أنّه يتطور لدى المصابين بها نوع من الْتِهاب المَفْصِل (Arthritis) يدعى: التَمَغُّر (Ochronosis).
- يتحول بول المصابين بالبيلة الكابتونية إلى أسود بعد فترة وجيزة من طرحه خارج الجسم, بسبب تراكم كميّات زائدة من حمض الهوموجنتيزيك / الكابتون (Homogentisic acid / alkapton) في بول المرضى.
- لاحظ غاروا بأنّ قسماً كبيراً من المصابين بالبيلة الالكابتونية ناجم عن تزاوج بين أبناء العمومة من الدرجة الأولى (First cousins), وكانت تظهر الإصابة بين شقيقين (Sibling) أو أكثر لوالدين غير مصابين.

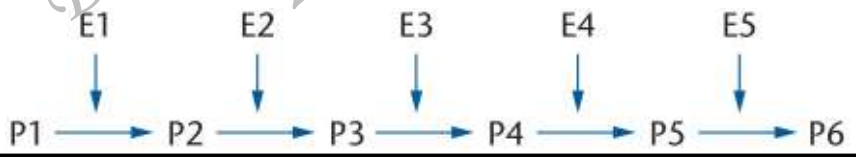
Dr. Amoutassem Billah ZETOUNE

Alkaptonuria

- بيّن غارو بأن البيلة الكابتونية كانت خَلّة (Trait) وراثيّة, وبأن تراكم حَمْض الهوموجنتيزيك هو نتيجة إنزيم معيب, والذي إذا ما عمل بشكل طبيعي فإنه يقلب هذا الحمض إلى مركّب مختلف.

- يحفّز الإنزيم عادةً تحويل مركّب إلى مركّب آخر, وتدعى مجموعة التّحولات الإنزيمية التي تعطي في النّهاية منتج ما بالسبيل الكيميائي الحيوي (Biochemical pathway).

- أثبت العلماء بعد خمسين سنة من وصف غارو للبيلة الكابتونية بأنّ الإنزيم المعطوب في هذه الحالة هو: Homogentisic acid oxidase



Garrod's concept of inborn errors of metabolism

- لقد كان مفهوم غارو في الاعتلالات الوراثيّة هاماً لسببين:

- لتبيانه الأساس الكيميائي الحيوي للعديد من الأمراض الوراثيّة لدى الإنسان.

- لتحفيزه العلماء على البحث في الطرق الكيميائية الحيويّة في الكائن الحي.

- ركز غارو الانتباه على إمكانية أن المعلومات الوراثيّة مسؤولة بطريقة ما عن إنتاج الإنزيمات / البروتينات.

- أثبتت الأبحاث بعد عقود من الزمن بأن المورّثة تُحدِد فعلاً تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الأمراض الوراثيّة 1900-1957

- عزا أغلبية العلماء والعوام خلال الربع الأول من القرن العشرين كل علّة / خَلّة تصيب عائلة ما إلى سبب وراثي.
- شاع مرض البِلاغْرَة (Pellagra) في جنوب الولايات المتحدة في بدايات القرن العشرين. ظن قسم من الباحثين بأن المرض مُعدٍ, و جادل قسم بأن سببه وراثيّ بسبب ظهور المرض في حالات عدة لدى الآباء والأبناء.
- لاحظ الباحث Joseph Goldberger في عام 1916 بأن البلاغرا سببها عوز Vitamin niacin. ومع ذلك لم توصِ الجهات الرسميّة بأخذ النّياسين كمتمّم غذائي حتى العام 1933.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الأمراض الوراثيّة 1900-1957

- تفشّى بين النّاس في القرن العشرين اعتقاد بأنّ كلّ صفات الإنسان السلوكية ذات منشأ وراثي: كالتّقوى (Piety) والفقر (Poverty) والنّجاح (Success) والاضطرابات العقلية (Mental disorders) والإجرام (Criminality) والذّكاء (Intelligence).
- تولّدت فكرة بأنّ الحضارة (الأثرياء المنحدرين من أصول أوروبية شمالية), في خطر من تنكّس وراثي (Genetic degeneration).
- نشأت حركة تحسين النسل (Eugenics movement) في الولايات المتحدة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Eugenics Movement

- غدت حركة تحسين النّسل في الولايات المتحدة واسعة الانتشار وذات تأثير واضح في صياغة القوانين الفيدرالية الخاصة بالهجرة.

- دفعت هذه الحركة باتجاه انجاز مشروع قانون في الولايات المتحدة يسمح بموجبه بإجراء إخصاء بأمر قضائي (Court-ordered sterilization) للأشخاص عديمي الأهلية لمنعهم من إنجاب الأطفال.

Oliver Wendell Holmes

Three generations of imbeciles are enough

- فقدت حركة تحسين النسل مصداقيتها في الأربعينيات من القرن الماضي بعد الأعمال المريعة للنازيين (Nazis).

الأساس الجزيئي للوراثة
(Molecular basis of inheritance)

- ذكر الباحثون بأن وحدة المعلومات الوراثيّة تدعى المورّثة (Gene), وهي قادرة بطريقةٍ ما على ترميز معلومات اصطناع الإنزيمات.

- وضعت الفرضية التالية: مورثة واحدة – إنزيم واحد.

- وجد الباحثون في العام 1949 بأنّ الهيموغلوبين الآتِ من خلايا الدم الحمراء المنجلية يختلف في حركيته الرحلانية الكهربائية (Electrophoretic mobility) مقارنةً بذاك الآتِ من خلايا كريات الدم الحمراء الطبيعية. وهكذا صُنّف فقر الدم المنجلي كمرضٍ جُزيئيٍ بسبب التغيّر الوراثي الذي يؤدي إلى تغيّر في جزيئة الهيموغلوبين.

- كيف يؤدي تحول بروتين طبيعي إلى آخر غير وظيفي (Nonfunctional) لظهورمرض وراثي لدى الإنسان.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNI

الأساس الجزيئي للوراثة

- تغيّرتْ إلى الأبد دراسة الأمراض الوراثيّة البشريّة عندما أصبحت هذه الدراسة على المستوى الجزيئي في الخمسينيات من القرن الماضي.

- الـ Molecularization كلمة اصطلاحية تهتم بدراسة العمليات الحيوية على مستوى البروتين والأحماض النووية: الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين (Deoxyribonucleic acid: DNA) والحَمْضُ النَوَوِيُّ الرِّيبوزي (Rribonucleic acid: RNA).

- أحدث العالمان James D. Watson [1928-] و Francis H. C. Crick[1916– 2004] في العام 1953 ثورةً في كل العلوم البيولوجيّة وذلك باكتشافهما البنية الثنائية الحلزونية للـ DNA.

اكتشاف جزيئة الدنا

- أدى كشف الستار عن بنية الـ DNA الحلزونية ثنائية الطاق إلى وضع حجر الأساس للوراثة الحديثة, وسمح فهم آليتين أساسيتين هما:
  - آلية تخزين المعلومات الوراثية في نموذج خطيّ قابل للقراءة.
  - آلية تضاعف المعلومات الوراثيّة لتتم نقلها بشكل أمين من جيل لآخر.

Nobel Prize in 1962 Along with Maurice Wilkins

James D. Watson

Francis Crick,

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المورّثات والنّمط الظّاهري
(Genes and Phenotype)

- وقف الإنسان طويلاً مفتوناً ومهتمّاً بمسألة الشّكل والتّركيب التي تبديها الكائنات الحيّة من جيلٍ لآخر.
- نستطيع أن نميّز الإنسان كإنسان, ولكن إذا ما نظرنا وجدنا أن بني البشر يختلفون فيما بينهم ظاهرياً.
- ما الذي يضمن أو يحدد ثباتية الشكل بالحد الأدنى أو الأعلى عبر الأجيال المتعاقبة؟
- كيف أنّ أفراداً من النوع نفسه يصبحون مختلفين الواحد عن الآخر؟
- النّمط الظّاهري (Phenotype) مزيجٌ معقدٌ من عوامل وراثيّة وغير وراثيّة (الطّفل الذي ينشأ بدون اتصال مع البشر خلال سنوات عمره الأولى يبدو غير قادر على التحدّث بشكل جيّد, وتبقى قدرته على الاتصال مع الآخرين محدودة).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المورثات و النمط الظاهري

- انقسمت الآراء حول تفسير أصل ومنشأ الصّفات إلى معسكرين:
  - يُخلق البشر كلّهم متساوون وتكون التّأثيرات المحيطيّة فقط مسؤولةً عن الاختلافات السّلوكيّة المُشَاهدة.
  - المورّثات هي العامل الأكثر وضوحاً في تحديد السلوك البشري, والصّفات محدّدة وراثياً.
- تلعب العوامل الوراثيّة والبيئيّة كلاهما دوراً في تحديد الصّفة النّهائية.
- مازال الجدل حتى يومنا هذا بشأن الجوهر والبيئة, أيهما أكثر تأثيراً.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

العوامل الوراثيّة والبيئيّة

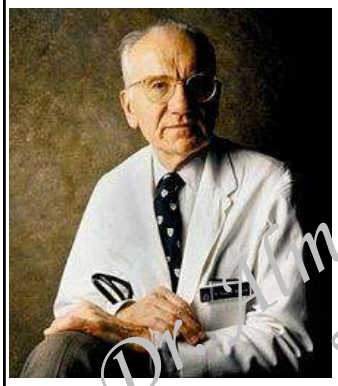
$$P = G + E$$

P: phenotype; G: genetic contribution; E: environmental contribution; The sum of G and E equals 1.

- **قد يسبّب خمج فيروسي ما في مرحلة مبكّرة من الطّفولة تأخراً عقلياً وخيماً.**
- **يعزى النمط الظاهري في هذه الحالة للعوامل البيئية بشكل كامل, وتكون: E = P و G = 0.**
- **تسبب ببيلَة الفِينُولِ كِيتُون (PKU) تأخراً عقلياً وخيماً إذا ما تُركت دون معالجة.**
- **يعزى النمط الظاهري في هذه الحالة للعوامل الوراثيّة بشكل كامل, وتكون: G = P و E = 0.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

OMIM



- **أسس Victor McKusick [1921 -2008] الباحث في علم الوراثة البشريّة في جامعة Hopkins نشرةً (Catalog) للاعتلالات البشرية الوراثيّة في عام 1966 دوَّن فيها 1487 حالة, أطلق عليه اسم: OMIM.**
- **كلمة OMIM هي اختصار لمجموع الأحرف الأولى من الكلمات التالية:**
  Online Mendelian Inheritance in Man
- **يضم الموقع اليوم أكثر من 15000 حالة وهي متاحة للجميع على الموقع:**
  http://www.ncbi.nlm.nih.gov

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

OMIM

- تمتلك كل حالة اضطراب وراثي بشري مدوّنة في الـ OMIM مجموعة من التّفاصيل التّقنية يتم تحديثها كل فترة من الزمن.
- تتحدد كل حالة مدونة برقم سداسي بجانب الرمز OMIM.
- تمتلك كل حالة معلومات حول الاعتلال والملامح والتّدابير السّريرية, والوراثة الجزيئيّة والبشريّة, النّماذج الحيوانيّة.
- كما تُصاحِب كل حالة قائمة من المراجع تتيح للباحثين التّوغل عميقاً في أدبيات الاعتلال أو المرض.

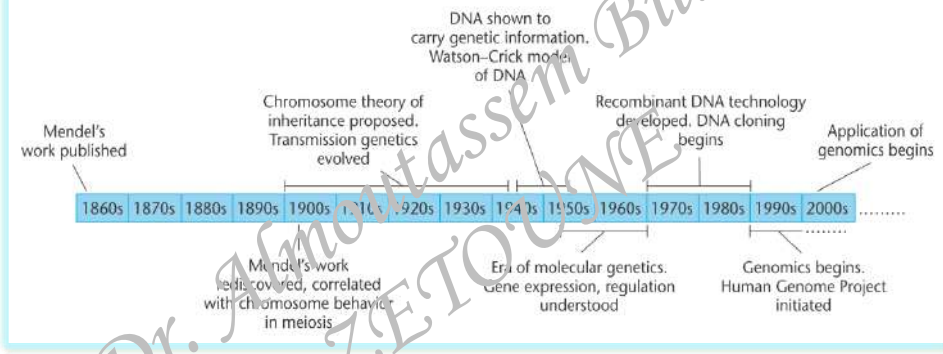
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Summary

- تسارع البحث كثيراً في مجال الوراثة البشريّة, حيث تطورت تقنيات تأشيب الدنا (Recombinant DNA) في التّسعينيات من القرن الماضي.
- تطوّرت العديد من التّقنيات التي تهدف لتحديد المورّثات المسببة للأمراض الوراثيّة, ووضع معالجات أكثر فعاليّة لتلك الأمراض.
- كان التّقدّم الأكثر وضوحاً في حقل الوراثة البشرية هو نشر النسخة الأولية لتسلسل الدنا البشري في عام 2001, وهي نسخةٌ قابلةٌ للتحديث باستمرار.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

جدول زمني يبيّن تطوّر الوراثة ابتداءً من اكتشافات ماندل



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المحاضرة الثّانيّة
الوراثة المندليّة

Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

قائمة بالمصطلحات (Glossary)

- علم الوراثة (Genetics): دراسة انتقال الخَلّات (Traits) و تنوعاتها.
- الوراثة (Heredity): انتقال الخَلّات والصّفات البيولوجيّة بين الأجيال.
- علم الأنساب (Genealogy): دراسة تاريخ العائلة.
- الجينوم (Genome): كامل المادة الوراثيّة في كائن حي بما فيها من مناطق مُرمِّزَة وغير مُرمِّزَة.
- المورّثات (Genes): وحدات الوراثة, وهي بُنَى كيميائية حيويّة وفيزيائيّة تُرمِّز البروتينات المصنّعة في الخليّة.
- الدّنا (DNA): ينقل المعلومات الوراثيّة من خلال تسلسل وحداته الأربعة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

قائمة بالمصطلحات (Glossary)

- الوراثة الخلويّة (Cytogenetic): العلم الذي يهتم بدراسة شكل المادة الوراثيّة المتمثّلة بالصّبغيّات (Chromosomes) المتواجدة في النّواة لدى حقيقيات النوى (Eukaryotes).
- الصّبغيّات (Chromosome): بُنى خيطيّة مجهريّة تتواجد في النّواة (لدى حقيقيات النوى), و تحمل معظم المعلومات الوراثيّة في الكائن الحي.
- البيولوجيا الجزيئيّة (Molecular biology): هي تقاطع علوم الوراثة والكيمياء الحيويّة والفيزياء بغية فهم آليات العمليات الحيويّة ضمن الخليّة على المستوى الجزيئي.
- أخلاقيات العلوم الحيوية (Bioethics): أُسِّسَ هذا العلم لمعالجة القضايا الأخلاقيّة والخلافات التي تنشأ عن تطبيق التكنولوجيا الطبيّة.

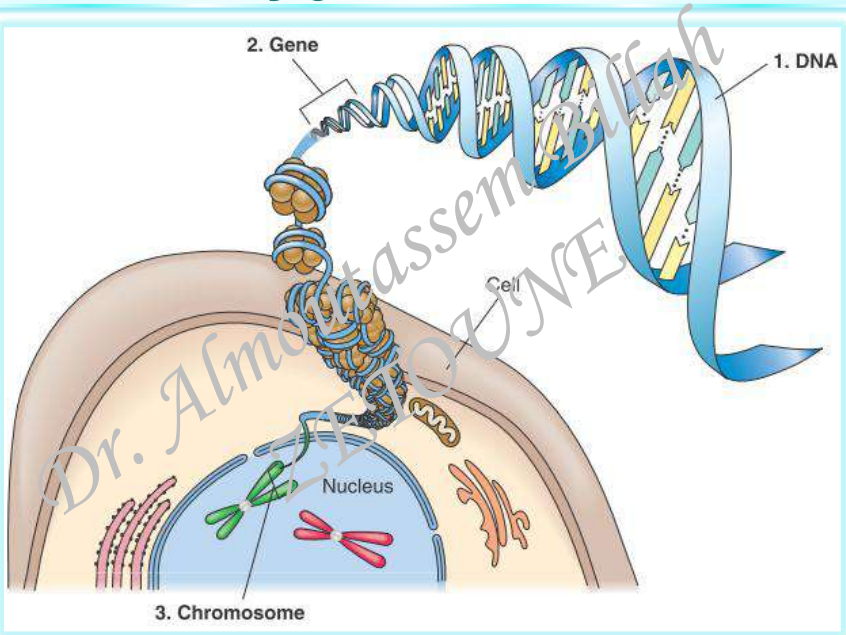
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الوراثة

- لفهم الوراثة يجب علينا إدراك المفاهيم الرئيسية التي تحدد نمط انتقال وحدات المعلومات الوراثية (Genes) من جيلٍ إلى آخر.
- إنّه من الأهمية بمكان معرفة كيفيّة فك المعلومات المُشفّرة الموجودة في الدّنا (DNA) وكيفيّة إنتاجها للبروتينات.
- لا يمكن فهم وتفحّص المبادئ الأساسية للوراثة البشريّة من دون فهم الوراثة الماندليّة (Mendelian genetics) والوراثة الخلويّة والبيولوجية الجزيئيّة لـ DNA.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مستويات الوراثة (*Levels of genetics*)



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

قوانين ماندل في الوراثة
(Mendel's Laws of Inheritance)

- مكّنت التجارب المصمّمة جيداً والأفكار النّيرة ماندل (Mendel) من وضع المبادئ الأساسية في الوراثة.
- درس ماندل خَلَّة (Trait) مفردة وانتقالها من جيل (Generation) إلى الذي يليه.

Why did certain traits disappear in one generation, yet reappear in the next?

Dr. Abdoulassem Billa, ZETOUNE

تجارب ماندل
(Mendel's Experiments)

- أجرى ماندل تجاربه على نبات البازلاء واستخدم فيها التَأْبير الذاتي (Self-pollination) والتَأْبير المتبادل بين النباتات (Cross-pollination).
- تَفحّص البذور من ناحية شكلها (Seed shape): مدورة (Round) أو مجعدة (Wrinkled), و من ناحية لونها (Seed color): صفراء (Yellow) أم خضراء (Green). كما فحص الجذوع من حيث طولها أو قصرها (Stem height), ولون الأزهار (Flower color) بيضاء (White) أم أورجوانية (Purple). شكل القرن الحاوي على البذور (Pod shape) منتفخة (Inflated) أو مقعرة (Pinched). لون القرن الحاوي على البذور (Pod color) أخضر أم أصفر. موضع الأزهار (Flower position) في النبتة مِحْوَرِيّ (Axial) أو مِطْراف (Terminal).

Dr. Abdoulassem Billa, ZETOUNE

الخلّات التي درسها ماندل

Character	Contrasting traits	
Seed shape	round/wrinkled	
Seed color	yellow/green	
Pod shape	full/constricted	
Pod color	green/yellow	
Flower color	violet/white	
Flower position	axial/terminal	
Stem height	tall/dwarf	

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تجارب ماندل

- استخدم ماندل ذُراري (Strains) من نباتات قادرة على إعطاء صفة من كل من هذه الصفات التي اختارها للدراسة (True-breeding individuals).
- درس ماندل كل زوج من الصّفات على حدى (Monohybrid cross).
- زَاوَج ماندل ما بين النباتات التي تعطي فقط البذور المدورة مع تلك التي تعطي فقط البذور المجعّدة.....
- حوّل ماندل نتائجه إلى بياناتٍ رقميّة وذلك بِعَدّ البذور كلٌّ حسب صفاتها التي ورثتها من جيل الآباء والأجداد.
- لاحظ ماندل بعد قيامه بعِدة تصالبات متنوعة نماذجَ من الوراثة تمثل علاقات رياضية متناسقة بسيطة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الخلّات التي درسها ماندل

Character	Contrasting traits		F_1 results	F_2 results	F_2 ratio
Seed shape	round/wrinkled		all round	5474 round 1850 wrinkled	2.96:1
Seed color	yellow/green		all yellow	6022 yellow 2001 green	3.01:1
Pod shape	full/constricted		all full	882 full 299 constricted	2.95:1
Pod color	green/yellow		all green	428 green 152 yellow	2.82:1
Flower color	violet/white		all violet	705 violet 224 white	3.15:1
Flower position	axial/terminal		all axial	651 axial 207 terminal	3.14:1
Stem height	tall/dwarf		all tall	787 tall 277 dwarf	2.84:1

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الرّموز المستخدمة في الدّراسة

- لفهم نتائج الدّراسات الوراثيّة لابد أولاً من وضع رموزٍ وراثيّةٍ واضحةٍ للأفراد المشتركين في الدّراسة.
- الجيل الوَالِديّ (Parental generation): يُرمَز له بـ P أو P_1.
- يدعى نسل الجيل الوَالِديّ بالجيل البَنَوِيّ الأول (First filial generation): يُرمَز له بـ F_1.
- يدعى النسل الناجم عن تزاوج يكون فيه الأبوين كليهما أو أحدهما من الجيل البَنَوِيّ الأول (F_1) بالجيل البَنَوِيّ الثّاني (Second filial generation): يُرمَز له بـ F_2.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الخَلّة المتنحية والخَلّة السّائدة
(Recessive trait and dominant trait)

- زاوج ماندل ما بين نباتات تعطي دائماً بذوراً مدوّرة مع تلك التي تعطي دائماً بذوراً مجعّدة فحصل في الجيل الأول على نباتات تنتج بذوراً مدوّرة.
- زاوج ماندل ما بين نباتات الجيل الأول فحصل في الجيل الثّاني على نباتات تنتج بذوراً مدوّرة و أخرى تنتج بذوراً مجعّدة بنسبة 3 إلى 1.
- لاحظ ماندل الشيء نفسه لدى دراسة كل زوجٍ من أزواج الصّفات الأخرى.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الخَلّة المتنحية والخَلّة السّائدة
(Recessive trait and dominant trait)

Experiment	Total	Dominant	Recessive	F_2 Phenotypic Ratios
1. Seed form	7,324	5,474	1,850	2.96:1
2. Seed color	8,023	6,022	2,001	3.01:1
3. Seed coat color	929	705	224	3.15:1
4. Pod form	1,181	882	299	2.95:1
5. Pod color	580	428	152	2.82:1
6. Flower position	858	651	207	3.14:1
7. Stem length	1,064	787	277	2.84:1
				Average = 2.98:1

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

وحدات الوراثة

- استنتج ماندل بأن العامل المسؤول عن تجعّد البذور كان موجوداً في الجيل البَنَوِيّ الأول (F_1) و لكنه لم يؤثّر على شكل البذور في هذه النباتات بل انتقل كعامل مستقل (Unit factor) إلى الجيل البَنَوِيّ الثّاني (F_2).

- استنتج ماندل أيضاً بأن عدد العوامل المحددة لصفة هو اثنين (Two factors), ويبقى العدد نفسه من جيل للذي يليه.

- أدرك ماندل بأنّه في نباتات الجيل الأول كانت مورّثة وحيدة كافية لظهور صفة التدوير على البذور.

- لم يكن للمورّثة المسؤولة عن صفة التجعيد أي تأثير على البذور رغم وجودها بين المورّثات المسؤولة عن شكل البذور في الجيل الأول (F1).

مفهوم النّمط الظّاهري والنّمط الجيني

- فهم ماندل بأن ظهور صفةٍ ما لا يعكس بالضرورة التركيب الوراثي للكائن.

- تُدعى في أيامنا هذه ظهور صفةٍ ما بالنّمط الظاهري (Phenotype), أمّا التّركيب الوراثي فيدعى بالنّمط الجينيّ (Genotype).

- المورّثات التي تحدّد صفة شكل البذور (مدوّرة, مجعّدة) هي ألائل (Alleles) لمورّثة شكل البذور في نبات البازلاء.

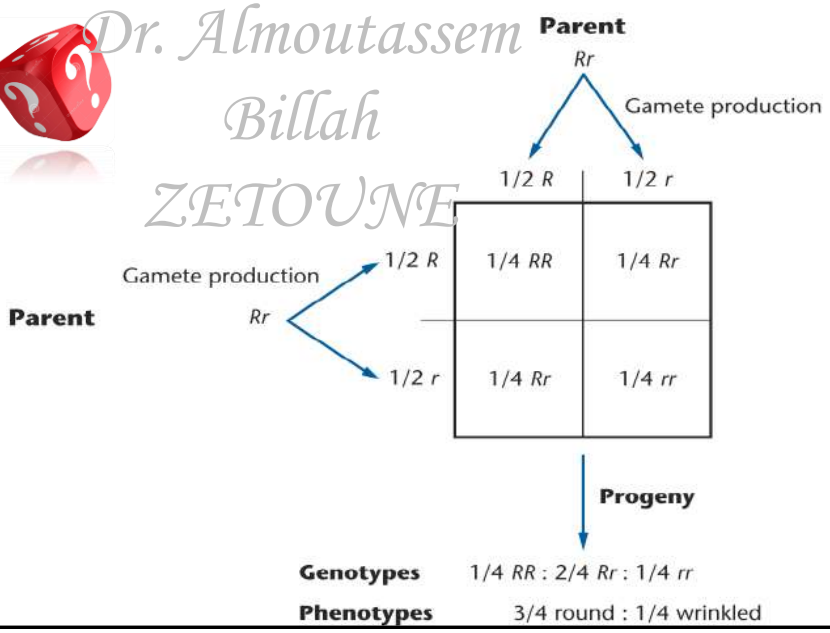
- الأَلِيل المسؤول عن صفة تدوير البذور أَلِيل سائِد (Dominant allele).

- الأَلِيل المسؤول عن صفة تجعيد البذور أَلِيل مُتَنَحٍّ (Recessive allele).

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

F1 X F1 cross (Punnett square)

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE



Reginald Crundall Punnett (20 June 1875 – 3 January 1967) was a British geneticist.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Reginald C. Punnett

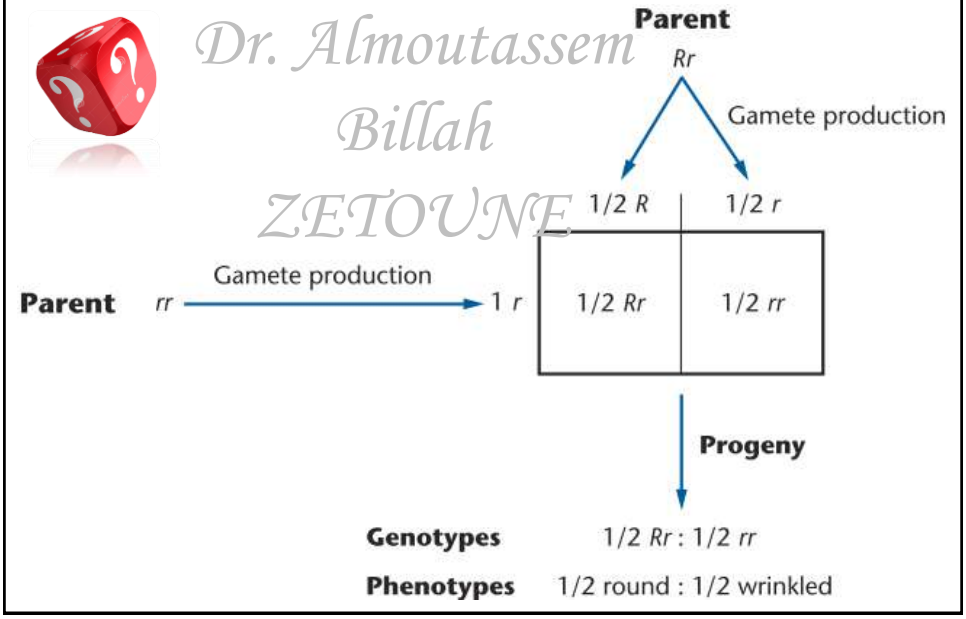
F2 plants

- يمتلك الجيل البَوِيّ الثاني (F_2) ثلاثة أنماط جينية هي: ***RR*** ,***Rr*** ,***rr*** بتكرارية: 1/4, 1/2, 1/4, أو بنسبة 1 : 2 : 1.
- كانت نِسَب تكرارية النّمط الظّاهري في نباتات هذا الجيل 3: 1.
- لدراسة العلاقة ما بين النّمط الجيني والنّمط الظّاهري زاوج ماندل بين نباتات ***Rr*** مع نباتات ***rr***.
- كانت نِسَب تكرارية النّمط الظّاهري النّاجم عن التّزاوج / التّصالب السّابق فيما يتعلق بصفة التّدوير والتّجعيد هي 1: 1.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

rr X Rr cross

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

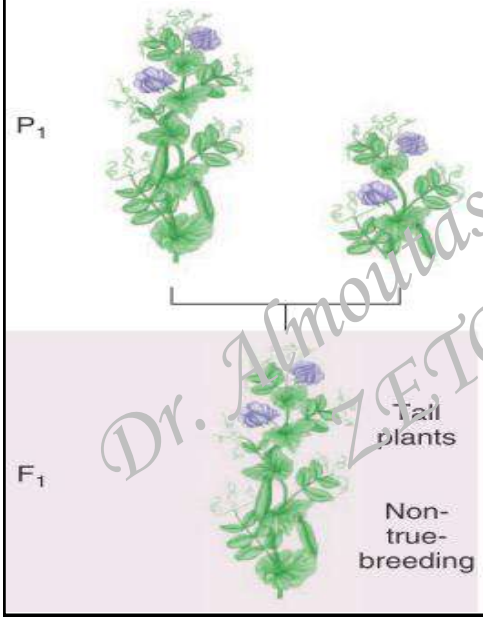


التّصالبات الذّاتية (Self-crosses)

- أجرى ماندل المزيد من التّصالبات لدراسة العلاقة ما بين النّمط الجيني والنّمط الظّاهري.
- أطلق على النّباتات التي كانت تعطي النّمط الظّاهري نفسه عبر أجيالٍ عدّة: تكاثر حقيقي (True-breeding).
- أجرى ماندل تصالبات ذاتية (Self-crosses) لدراسة الصّفات السّبع التي حددها.
- درس كل صفة على حدى. تُدعى هذه التجربة بـ: هَجين أُحاديّ الخَلَّة (Monohybrid cross).

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

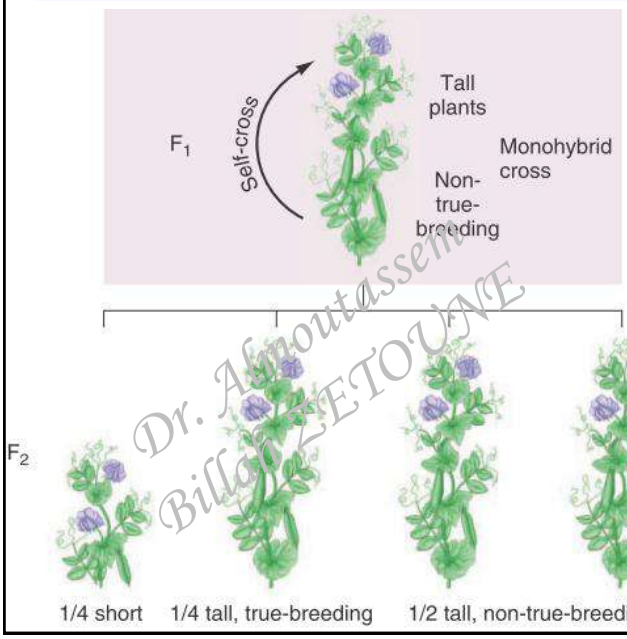
P1 X P1 cross



- عندما صالب ماندل بين نباتات قصيرة وطويلة الساق كانت نباتات الجيل الأول كلها طويلة.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

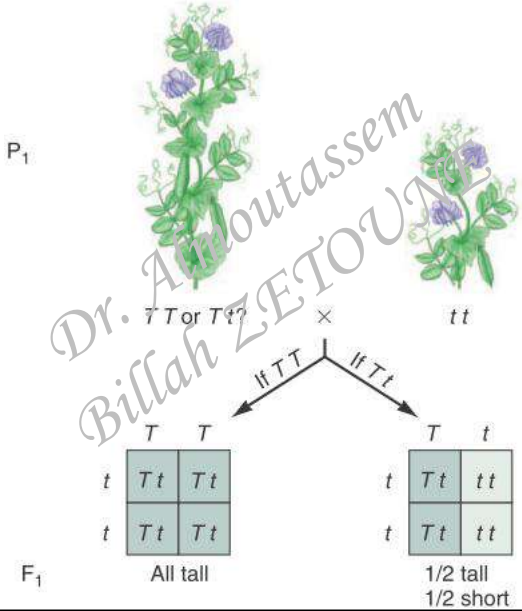
اختبار التّصالب (Testcross)



- أجرى ماندل العديد من التّصالبات لمعرفة أيّ من النّباتات: **true-breeding**, وأيّ منها: **Non-true-breeding**
- صالب بين نباتات طويلة السّاق مع نباتات قصيرة السّاق.

Dr. Aboutassem Billah ZETOUNE

True-breeding | non-True-breeding



- صالب ماندل بين نباتات طويلة السّاق مع نباتات قصيرة السّاق.
- إذا كانت نباتات الجيل الأول كلها طويلة السّاق فهذا يعني بأنّ النّمط الجيني للنبات المدروس سائد متماثل الزيجوت, وإذا ظهر من بين أفراد الجيل الأول نباتات قصيرة السّاق فهذا يعني بأنّ النّمط الجيني للنبات المدروس متغاير الزيجوت.

Dr. Aboutassem Billah ZETOUNE

Mendel's first Three postulates

1. UNIT FACTORS IN PAIRS

Genetic characters are controlled by unit factors existing in pairs in individual organisms.

2. DOMINANCE/RECESSIVENESS

When two unlike unit factors responsible for a single character are present in a single individual, one unit factor is dominant to the other, which is said to be recessive.

3. SEGREGATION

During the formation of gametes, the paired unit factors separate, or segregate, randomly so that each gamete receives one or the other with equal likelihood.

Dr Almoutassem Billah ZETODNE

استنتاجات ماندل

- أدرك ماندل بأن الوراثة (Inheritance) هي ظاهرة حيويّة ثابتة ولم تكن تعتمد على الصّفة التي دُرست.
- استنتج ماندل أيضاً بأن وحدات الوراثة (Units of inheritance) هي التي تحمل الصفات و تنقلها عبر الأجيال, وأطلق عليها اسم «elementen». ((Greek for "give birth to").
- أثبت ماندل وجود صفات سائدة وأخرى متنحيّة.
- يجب التّنويه هنا أنه في مصطلحات الوراثة الدّقيقة فإنّ التّنحي والسّيادة هما صفتان من صفات الأنماط الظّاهرية وليس من صفات المورّثات أو الألائل.
- أكّد ماندل حتمية وجود آلية تُؤَّمن استقبال الأعراس لعدد مفرد من زوج المورّثات (العوامل) من كل والد. قانونُ الفَصْل (Law of segregation).

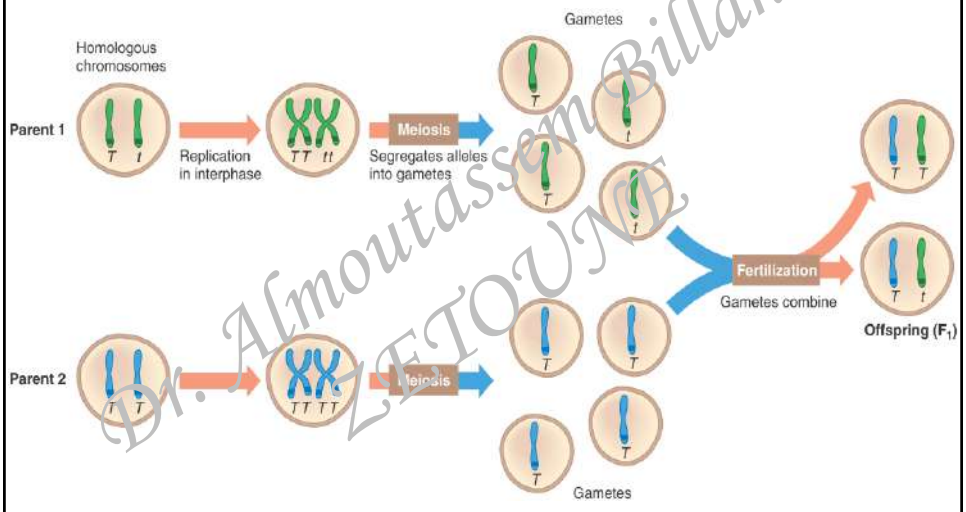
Dr Almoutassem Billah ZETODNE

تفسير بعض المصطلحات

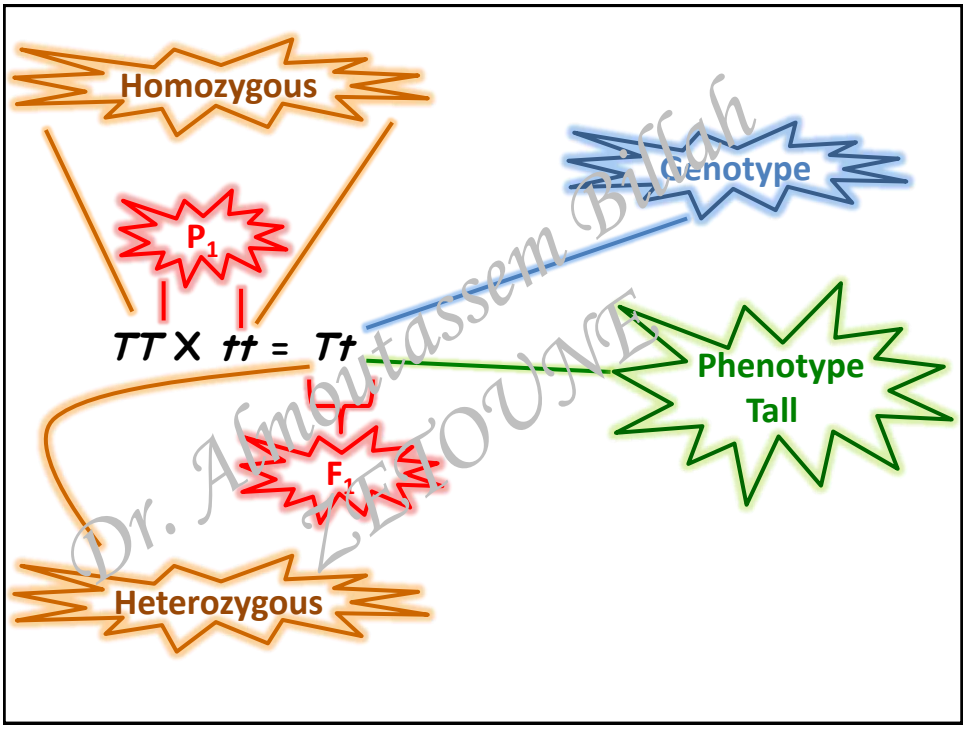
- يعكس قانون الفصل سلوك الصّبغيات والمورّثات المحمولة عليها خلال الانقسام الانتصافي.
- يعادل مصطلح non-true-breeding في دراسة ماندل مصطلح زَيْجوت مُتَغَايِرَة الأَلائِلِ (Heterozygote).
- يصف النَّمط الجينيّ (Genotype) ألائل الكائن الحي, ويصف النَّمط الظّاهريّ (Phenotype) التّعبير عن تراكيب الألائل في الكائن الحي.
- يدل النَّمطُ البَرِّيُّ (Wild type phenotype) على التّعبير الأكثر شيوعاً لتركيب ألائل معين في مجتمع سكاني ما, ويمكن أن يكون متنحياً أو سائداً.
- النَّمطُ الظَّاهريُّ الطَّافِر (Mutant phenotype) هو تغيّرٌ في تعبير مورّثة ما بسبب حدوث طفرة فيها.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Gene segregation



Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE



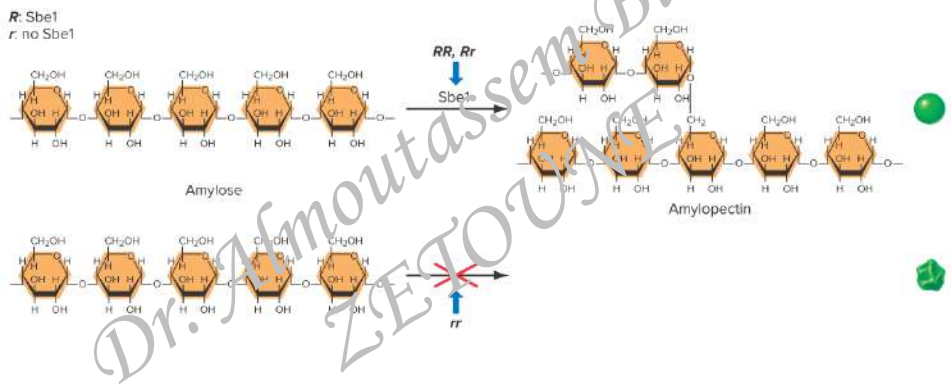
الأساس الجزيئي لصفات البازلاء

In the twentieth century, researchers discovered the molecular basis of some of the traits that Mendel studied.

"Short" and "tall" plants reflect expression of a gene that enables a plant to produce the hormone gibberellin, which elongates the stem. One tiny change to the DNA, and a short plant results. Likewise, "round" and "wrinkled" peas arise from the *SBEI* gene, whose encoded starch-branching enzyme. This enzyme catalyzes the formation of highly branched starch molecules as the seed matures. Seeds with a mutant *SBEI* gene cannot attach the sugars. As a result, water exits the cells, and the peas wrinkle.

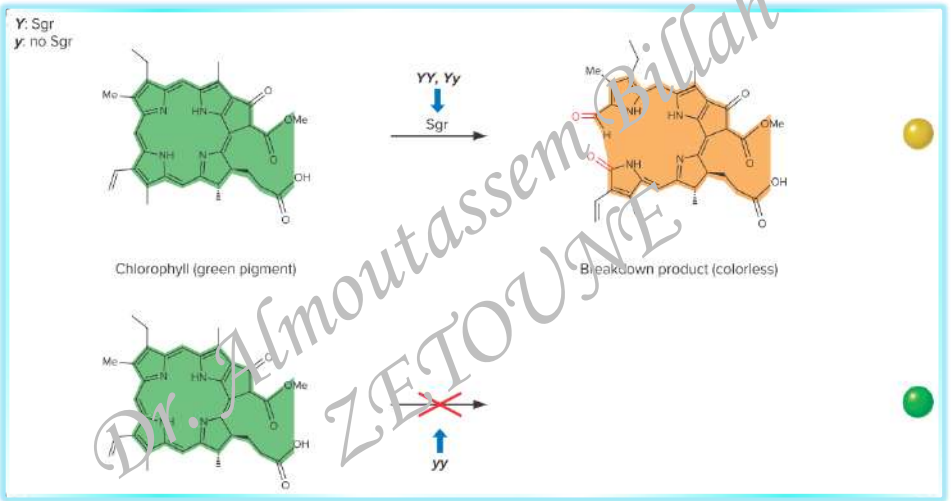
Dr. Aftoutassem Billah ZEROUNE

الأساس الجزيئي لشكل بذور البازلاء



Sbe1: Starch-branching enzyme 1

الأساس الجزيئي للون بذور البازلاء



Sgr: Stay green

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تعاريف

- النّمط الجيني (Genotype): التّركيب الجيني للكائن الحي.
- النّمط الظّاهري (Phenotype): التّعبير الفيزيائي لخلّة ما والذي يظهر على الكائن الحي.
- الأليل (Allele): معلومات جينيّة موجودة في موقع وراثي محدّد. يملك كل كائن حي أليلين اثنين لكل معلومة جينيّة.
- المورّثة (Gene): هي وحدة كاملة منفصلة تتألّف من تتالي نوكليوتيدات وتُرمّز بروتينات. يُدعى مكان المورّثة على الصّبغي بالموضع (Locus).

Dr.Almoutassem Billah ZETOUNE

مفهوم تماثل الألائل وتغاير الألائل

- يدعى الكائن الحي الحاوي على أليلين مختلفين لمورّثة ما زَيْجوت مُتَغَايِرَة الأَلائِل (Heterozygote), وذاك الحاوي على أليلين متشابهين زيجوت مُتَمَاثِلَة الأَلائِل (Homozygote).
- إذا ما كان تعبير الأليلين سائداً في كائن حي عندها يسمى ذاك الكائن زيجوت متماثل الألائل سائِد (Homozygous dominant), وإذا ما كان تعبير كلا الأليلين الموجودين في كائن حي متنحياً عندئذ يدعى الكائن الحي زيجوت متماثل الألائل مُتنحٍّ (Homozygous recessive).
- النمط الجيني لنباتات البازلاء في دراسة ماندل السابقة هو كالتالي: ***RR*** للزيجوت متماثلة الألائل السائدة, ***rr*** للزيجوت متماثلة الألائل المتنحية, ***Rr*** للزَيْجوت مُتَغَايِرَة الأَلائِل.

Dr.Almoutassem Billah ZETOUNE

التّسمية الاصطلاحية للألائل

- تُعطَى المورّثات البشرية رموزاً من أحرفٍ كبيرةٍ مائلةٍ بحسب الـ ISGN (International System for Human Gene Nomenclature).
- تشير النجمة * بعد الرمز إلى وجود أليلٍ ما للمورّثة يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار.
- تعطى الأليلات أرقاماً عربيةً لتميزها عن بعضها (حالات استثنائية مثل مورثة الزمر الدموية).
- ترمز مثلاً المورثة المرمزة لنازِعَة أَمين الأدينوزين (Adenosine deaminase gene) بـ *ADA*1* و *ADA*2*.
- يمثل النمط الظاهري بنفس الأحرف المستخدمة في ترميز المورثات ولكن لا يستعمل الخط المائل في كتابته وتُستَبدل النّجمة بفراغ. مثلاً يرمز النّمط الظّاهري للزيجوت متخالف الألائل *ADA*1/ADA*2* بـ ADA 1, 2.

التّسمية الاصطلاحية للألائل

Par Coeur

- يضاف الحرف N إلى رمز المورّثة للدلالة على الأليل الطبيعي لهذه المورثة مثل *HD*N*. أما الحرفان R و D فيشيران بالترتيب إلى أنّ الأليل متنحي أو سائد.
- عندما يتحدّد منتج المورّثة يُستبدَل رمز المورّثة بواحد أكثر دقّة.
- كان *CF* في البداية رمزاً لموقع الطّيف الكيسي, وبعد اكتشاف البروتين المُرمَّز من قِبَل المورّثة *CF* الطبيعية وهو CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) غيّر رمز المورّثة إلى *CFTR*.
- تُستخدم إشارتي + و – للدلالة على تماثل أو تغاير الزيجوت الطّبيعي أو الطّافر. مثلاً:
  - R^+/R^+ متماثل زيجوت طبيعي (Homozygote wild type).
  - R^-/R^- متماثل زيجوت طافر (Homozygote mutant).
  - R^+/R^- متغاير زيجوت (Heterozygote).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التّسمية الاصطلاحية لألائل الزّمرة الدّمويّة

- تشغل مورّثة الزّمر الدّمويّة *ABO* لدى الإنسان الموقع 9q34.2.
- اكتشفت الزّمر الدّمويّة من قبل Karl Landsteiner في بدايات 1900.
- تشكّل الأليلات *ABO*A, ABO*B, ABO*O* الأليلات الرئيسية المسؤولة عن الزّمر الدّمويّة: O, AB, B , A.
- يعد الأليلان *ABO*A, ABO*B* أليلان سائدان بالنسبة للأليل *ABO*O*, وينتج كل منهما نمطه الظّاهري الخاص به لدى تواجدهما معاً.
- يختلف أليلي *ABO*A* و *ABO*B* عن بعضهما بأربعة أزواج من النوكليوتيدات, وأما الأليل *ABO*O* فينقصه زوج من النوكليوتيدات.

ملاحظات هامّة

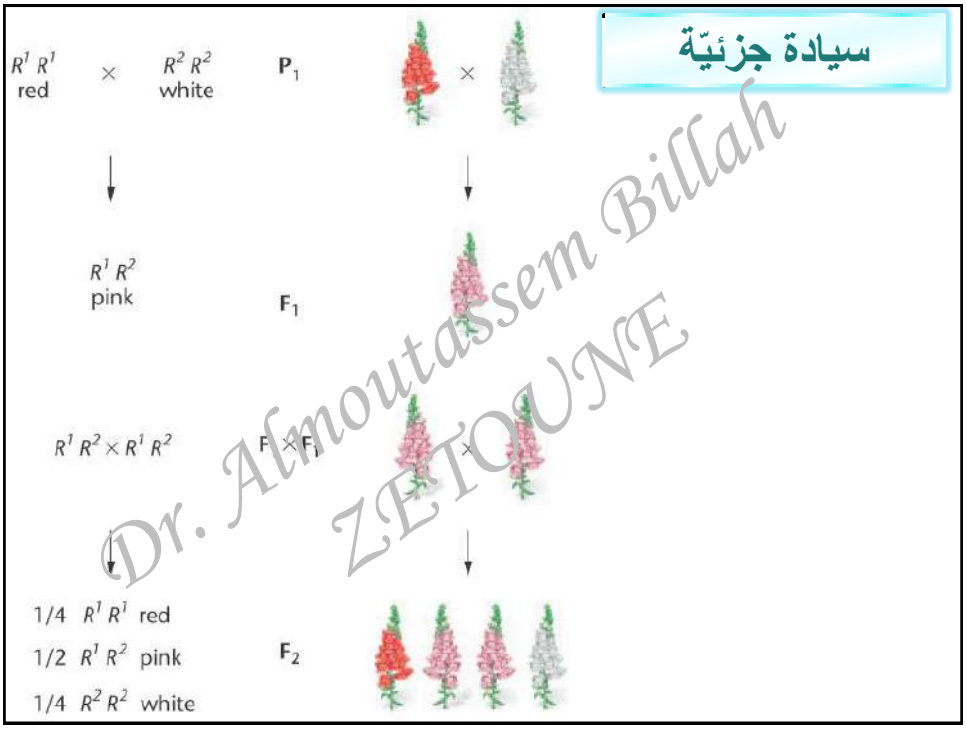
- إنّ مفهوم السّيادة (Dominance) في الكثير من الأمثلة ليس بالظّاهرة الكاملة ولا بالبسيطة, فالألائل المتنحية في الزَيْجوت مُتَغَايِرَة الأَلائِلِ يمكن أن تساهم أو تعدل في النّمط الظّاهري, رغم أن هذا التّعديل قد لا يبدو للعيان ببساطة دون إجراء فحوص كيميائية أو مجهرية. وإنّه لمن الخطأ الجسيم الاعتقاد بأنّ الأليل السّائد هو أفضل من ذاك المتنحي. فالسّيادة هي بروز تعبير أليل ما لدى الزَيْجوت مُتَغَايِرَة الأَلائِلِ.
- تنجم الأمراض الورّاثية لدى الإنسان إمّا عن ألائل سائدة أو عن ألائل متنحية.
- كما يجدر التنويه إلى استحالة إجراء الدراسات الجينية بدون وجودٍ ألائل متنوعة, فإذا ما كان أفراد مجتمع سكاني ما جميعاً من متماثلي الألائل فإنّنا سنكون أمام نمط جيني وحيد ولن تُظهِر تجارب الإخصاب شيئاً حول نمط وراثة هذه الألِيل.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNI

سيادة جزئيّة أو غير كاملة
(*Incomplete or partial dominance*)

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

سيادة جزئيّة



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

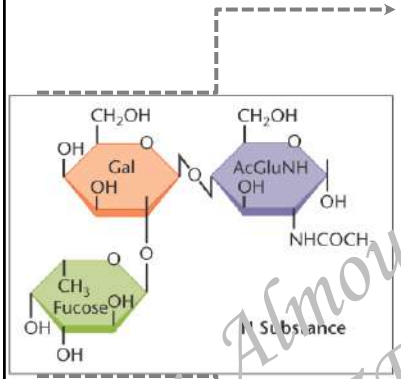
السّيادة المشتركة (Codominance)

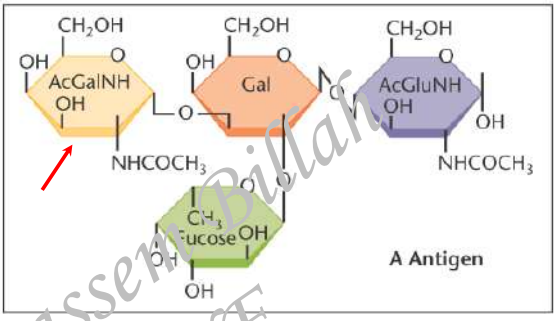
- تعد الزّمر الدمويّة لدى الإنسان أفضل مثال عن السّيادة والسّيادة المشتركة.
- ينجم عن ظاهرتي السّيادة والسّيادة المشتركة أربعة أنماطٍ ظاهريةٍ للزمر الدمويّة تُرمَّز من قِبَل ستة أنماط جينية.

Genotypes	Phenotypes
ABO*A/ABO*A	ABO A
ABO*A/ABO*B	ABO AB
ABO*A/ABO*O	ABO A
ABO*B/ABO*B	ABO B
ABO*B/ABO*O	ABO B
ABO*O/ABO*O	ABO O

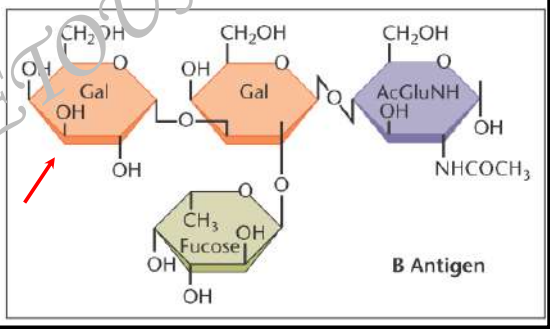
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

ABO blood groups



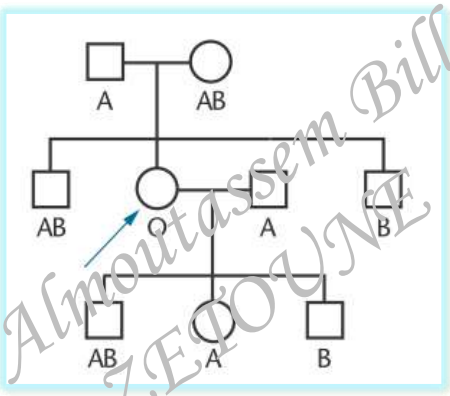


Enzyme add sugar to the H substance



Gal: galactose.
AcGlunh: N-acetylglucosamine.
AcGalnh: N-acetylgalactosamine.

Bombay phenotype



- This woman is homozygous for a rare recessive mutation in a gene designated *FUT1* (encoding an enzyme, fucosyl transferase), which prevents her from synthesizing the complete H substance.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

قانُونُ التَّفَارُزِ المُسْتَقِل
(Independent Assortment)

- **درس ماندل بالإضافة إلى التّصالبات وحيدة الجينة (Monogenic crosses) انتقال صفتين محددتين بزوجين من المورّثات معاً وهو ما يُطلق عليه التّصالب ثنائي المورّثة (Digenic crosses).**

- **افترض ماندل بأن المورثتين إما أن تنتقلا بشكلٍ مستقل الواحدة عن الأخرى من جيل إلى الذي يليه, أو أنهما تنتقلان سوية.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

قانُونُ التَّفَارُزِ المُسْتَقِل
(Independent Assortment)

- لدى مصالبة النّباتات التي تعطي بذوراً مدوّرة صفراء ***(RRYY)*** مع تلك التي بذوراً مجعّدةً خضراء ***(rryy)*** فإنّ نباتات الجيل الأوّل ستحمل النّمط الجيني التّالي ***(RrYy)*** و ستعطي بذوراً مدورةً صفراء.

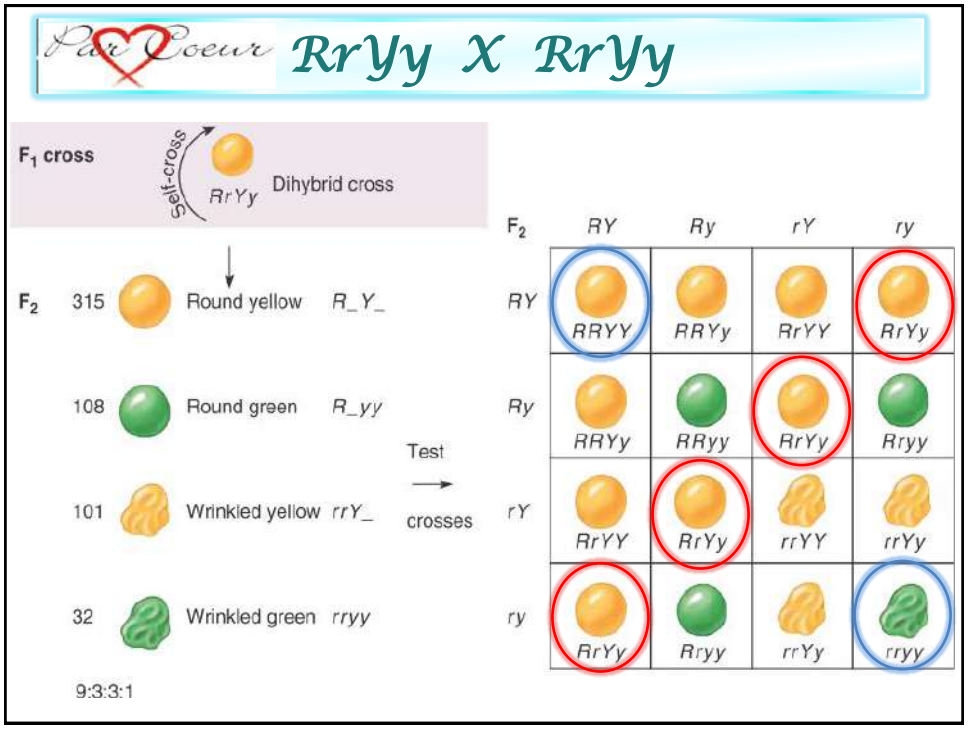
- لدى إجراء الإخصاب الذّاتي لنباتات الجيل الأول ***(RrYy x RrYy)*** فإنّ نباتات الجيل الثّاني النّاجمة عن هذا التصالب تعطي أربعة أنواعٍ من البذور وفق النِسَب التّالية: **1 : 3 : 3 : 9.**

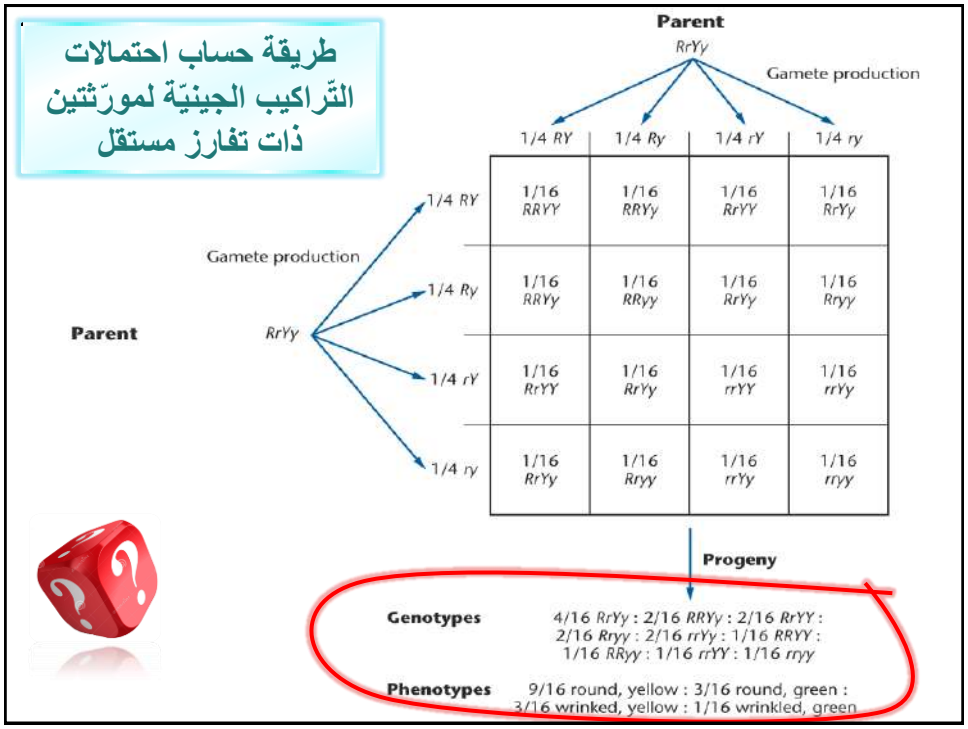
- أدرك ماندل بأن والداً متخالف الألائل يعطي أربعة أنماط من الأعراس ***(RY, Ry, rY, ry)*** وبشكلٍ متساوٍ.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

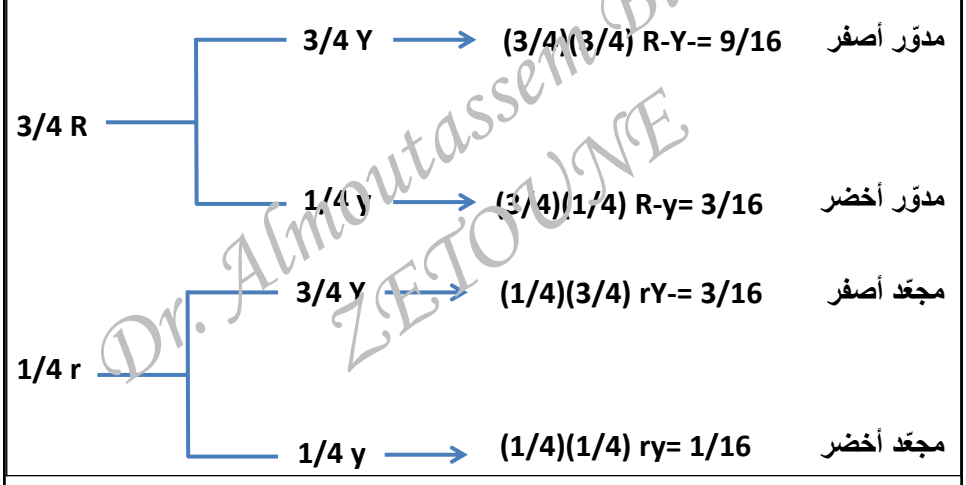
RRYY X rryy

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE


Par Coeur
RrYy X RrYy
F1 cross
Self-cross
RrYy
Dihybrid cross
F2 315 Round yellow R_Y_
108 Round green R_yy
101 Wrinkled yellow rrY_
32 Wrinkled green rryy
9:3:3:1
Test
crosses
F2 RY Ry rY ry
RY RRYY RRYy RrYY RrYy
Ry RRYy RRyy RrYy Rryy
rY RrYY RrYy rrYY rrYy
ry RrYy Rryy rrYy rryy

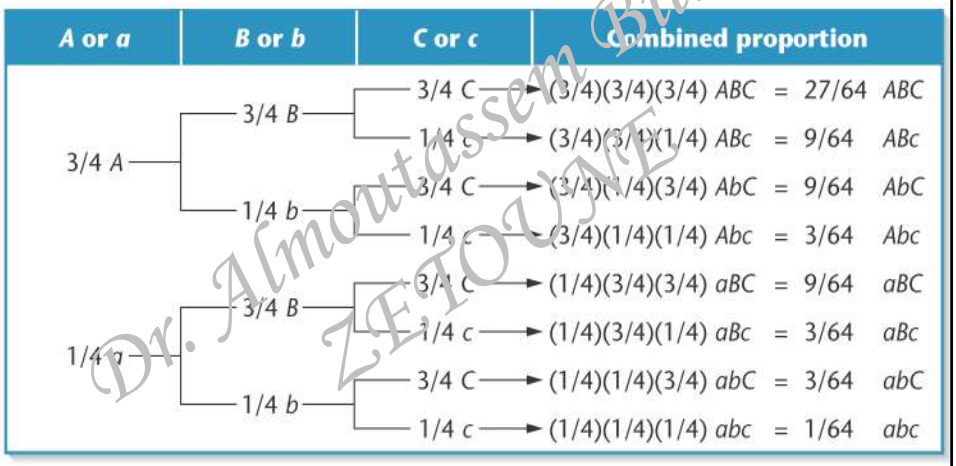

طريقة حساب احتمالات
التّراكيب الجينيّة لمورّثتين
ذات تفارز مستقل
Parent
RrYy
Gamete production
1/4 RY 1/4 Ry 1/4 rY 1/4 ry
1/16 RRYY 1/16 RRYy 1/16 RrYY 1/16 RrYy
1/16 RRYy 1/16 RRyy 1/16 RrYy 1/16 Rryy
1/16 RrYY 1/16 RrYy 1/16 rrYY 1/16 rrYy
1/16 RrYy 1/16 Rryy 1/16 rrYy 1/16 rryy
Progeny
Genotypes
4/16 RrYy : 2/16 RRYy : 2/16 RrYY :
2/16 Rryy : 2/16 rrYy : 1/16 RRYY :
1/16 RRyy : 1/16 rrYY : 1/16 rryy
Phenotypes
9/16 round, yellow : 3/16 round, green :
3/16 wrinked, yellow : 1/16 wrinkled, green

طريقة الخطوط المتشعّبة (Forked-line method)
لحساب احتمالات التراكيب الجينيّة لمورّثتين ذات تفارز مستقل



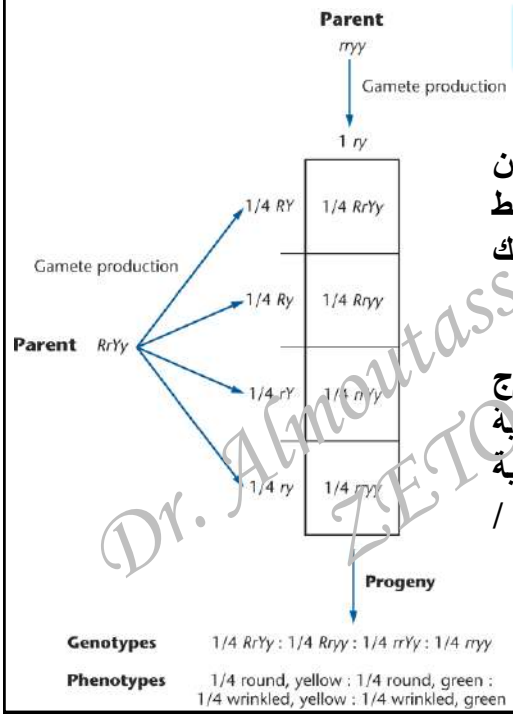
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

طريقة الخطوط المتشعّبة لحساب احتمالات التراكيب الجينيّة
لثلاث مورّثات مستقلّة بعضها عن بعض



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

RrYy X rryy



- يملك 50 % من النسل الناجم عن هذا التزاوج نمطاً جينياً مطابقاً للنمط الجيني الوالدي. والنّصف الباقي يملك تراكيب جينيّة جديدة.

- يسمى في علم الوراثة التّزاوج الذي يؤدي إلى ظهور أنماط ظاهرية في النسل متوافقة مع أنماط جينية محددة بالتَزاوُج المُتَصالِب الرَجْعِيّ / التبادلِيّ (Backcross mating).

تفسير قانُون التَّفَارُزِ المُسْتَقِل

- تتناغم نتائج ماندل مع سلوك الانقسام الانتصافي لصِبْغِيَّانِ لامُتَماثِلَان (Nonhomologous chromosomes).

- يحصل التّفارز المستقل (Independent Assortment) عندما تتوضّع مورّثتان على صبغيين مختلفين.

- أظهرت تصالبات ماندل ثنائية المورّثة (Digenic cross) بأنّ أنماطاً جينيّة جديدة يمكن أن تنشأ لا تشبه أيّ من التّراكيب الجينيّة الموجودة لدى الوالدين.

- المسألة التي لم يتطرق إليها ماندل كانت ما هو نموذج وراثة مورّثات مختلفة تشغل مواضع قريبة جداً من بعضها البعض على الصّبغي نفسه؟

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

نظريّة الصّبغي (Chromosome Theory)

- استطاع Walter Flemming رؤية الصّبغي في نوى خلايا مأخوذة من السلمندر (salamander) بعد عقدين من الزمن على نشر ماندل لأبحاثه.

- ثم درس كلٌّ من Walter Sutton و Theodor Boveri سلوك الصّبغيّات أثناء الانقسام الانتصافي (Meiosis), وأكّدا مبدأ ماندل في الفصل والتّفارز المستقل.

- وضع كلٌّ من Sutton و Boveri نظرية وراثة الصّبغيات (Chromosomal theory of inheritance).

- تنص نظرية وراثة الصّبغيات على أنّ المادّة الوراثيّة في الكائن الحي موجودة في الصّبغيّات.

الصِبْغِيَّانِ المُتَماثِلاَن (Homologous Chromosomes)

- أكّد الباحثون على أنّ كل خلايا حقيقيّات النّوى لنوع معيّن من الكائنات الحيّة تملك العدد ذاته من الصّبغيات.

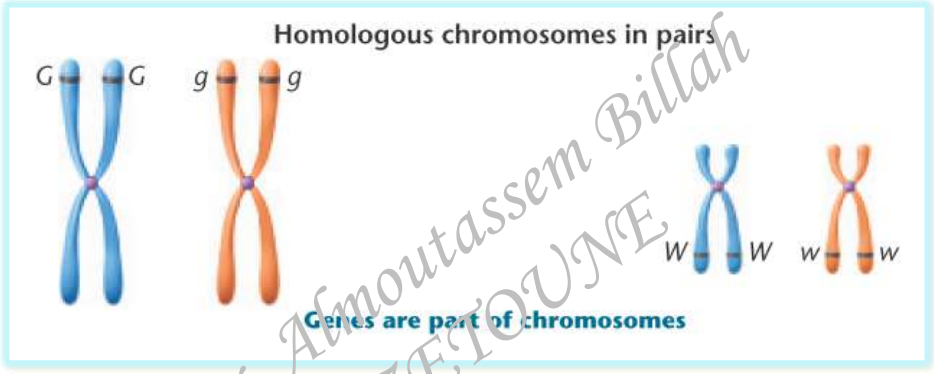
- سُمي هذا بالعدد الضّعفاني (Diploid number), اختصاراً 2n.

- يتألّف كل شفع من الصّبغيّات المتماثلة (HomologousChromosomes) من صبغي أصله من الأب (Paternal parent) وآخر أصله من الأم (Maternal parent).

- تستقبل الخلايا المتولّدة عن الانقسام الانتصافي نصف عدد الصّبغي, ويُطلَق عليه العدد الفرداني (Haploid number) , اختصاراً n.

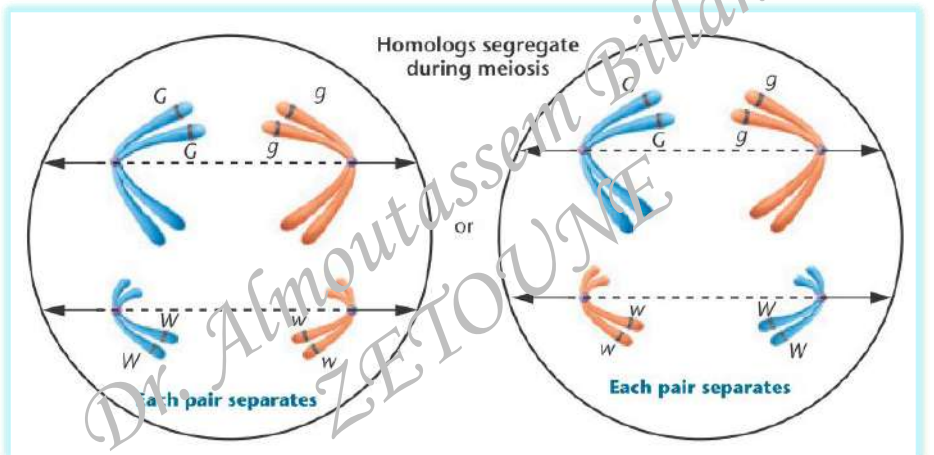
Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

وحدات الوراثة (المورّثات) في الصّبغيّات



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

انفصال المورّثات خلال الانقسام الانتصافي الأوّل



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الاحتمالات الممكنة بعد الانقسام الانتصافي الثّاني (التّفارز المستقل)

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

- لحساب احتمالات الأعراس الممكنة نطبق القانون التّالي: 2^n . تمثّل n العدد الفرداني للنوع.
- عدد الاحتمالات الممكنة للأعراس لدى أحد الوالدين: $2^{23} \approx 8 \text{ X } 10^6$
- ويصبح عدد الاحتمالات الممكنة لدى الوالدين كليهما: $64 \text{ X } 10^{12}$

النّظرية ثنائية الحد (binomial theorem)

- ما هم احتمال أن يكون عدد الذّكور في عائلة لديها 7 أولاد 5؟
- نطبّق القانون التّالي: $p = \frac{n!}{s!t!}a^s b^t$

n: عدد الأولاد - s: عدد الذّكور
t: عدد الإناث - a: احتمال عدد الذّكور في الحالة الطّبيعية
b: احتمال عدد الإناث في الحالة الطّبيعية.

$$= \frac{7!}{5!2!}(1/2)^5(1/2)^2$$
$$= \frac{(7)\cdot(6)\cdot(5)\cdot(4)\cdot(3)\cdot(2)\cdot(1)}{(5)\cdot(4)\cdot(3)\cdot(2)\cdot(1)\cdot(2)\cdot(1)}(1/2)^7$$
$$= \frac{(7)\cdot(6)}{(2)\cdot(1)}(1/2)^7$$
$$= \frac{42}{2}(1/2)^7$$
$$= 21(1/2)^7$$
$$= 21(1/128)$$
$$p = 21/128$$

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الارتباط الجيني (Genetic Linkage)

- يُعد تحديد التّرتيب الخطي للمورثات على طول الصّبغي من أحد أهم الأهداف الرئيسية للدراسات الجينيّة.

- إذا ما بقيت مورثات على صبغي ما مع بعضها أو بمصطلح جيني إذا ما كانت مرتبطة تماماً عندئذ ستنتقل إلى الأعراس أو الخلايا الجنسية كوحدة متكاملة وبدون تشكيل أي من التّراكيب الجينيّة الجديدة خلال الانقسام الانتصافي.

- يُرمز إلى الإرتباط الجيني بخط مستقيم مفرد أو بخط مائل أمامي فاصلاً المورّثات التي تتوضّع على صبغيين متماثلين.

$$\frac{AB}{ab}, \frac{Ab}{aB}, \frac{AB}{AB}, \text{etc.} \quad \text{or} \quad AB/ab,\ Ab/aB,\ AB/AB, \text{etc}$$

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الارتباط الجيني (Genetic Linkage)

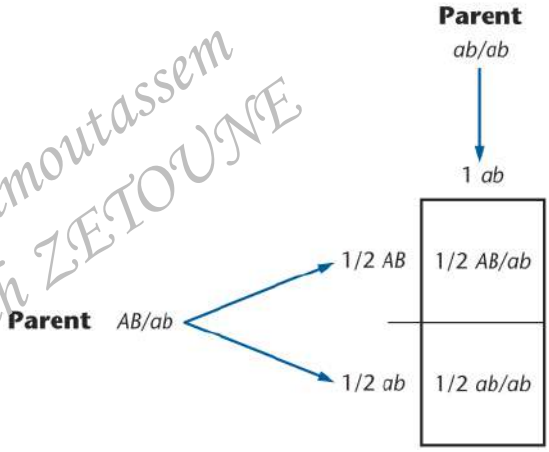
- يُفسَّر المصطلح ***AB/ab*** على النحو التّالي:

- يتوضّع الأليلان السائدان ***AB*** لموقعين جينيين مختلفين على الصّبغي الأول, و الأليلان المتنحيان ***ab*** يتوضّعان في الموقعين الجينيين نفسهما ولكن على الصبغي الآخر المماثل.

- سيعطي شخص متخالف الألائل ***(AB/ab)*** <u>وفي ظل وجود ارتباط كامل</u> <u>نوعين من الأعراس ***(1/2 AB, 1/2 ab)***</u>.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

AB/ab X ab/ab



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

- سينجم عن التزاوج ***AB/ab X ab/ab*** نوعان من الأنماط الجينيّة ***(1/2 AB/ab , 1/2 ab/ab)*** بين أفراد النسل ولن يتشكّل أي تراكيب جينيّة جديدة.

Ss/Tt X ss/tt

Ss / Tt	25%
Ss / tt	25%
ss / Tt	25%
ss / tt	25%

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

- يؤدي التّزاوج بين ثنائي متخالف الألائل مع ثنائي متماثل الألائل متنحي (حيث تتوضع كلا المورّثتان على صبغيين غير متماثلين) إلى تشكيل 50% من التّراكيب الجينية الجديدة التي لم تكن موجودة لدى أيّ من الوالدين, وهو الحد الأعلى لنسبة التّراكيب الجينية الجديدة وهو ما يمثل التفارز المستقل.

Ss/Tt X ss/tt

- قد يعطي التّزاوج تراكيب جينيّة جديدة تتراوح ما بين 0% و 50%.
- تُبيّن التجارب لدى تكرارها بأنّ التّركيب الجيني الجديد يظهر لدى 20% من مجموع النسل, أمّا التّركيب الجيني الوالدي فكلّ واحدٍ منهما يظهر لدى 40% من مجمل النّسل. ما تفسير تلك النّتائج؟

Phenotype	Genotype	Frequency
ST	SsTt	40%
St	Sstt	10%
sT	ssTt	10%
st	sstt	40%

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الوراثة لدى البشر (Human Genetics)

- تختلف الطّرائق المستخدمة في دراسة وراثة الخَلَّات (Traits) لدى الإنسان عن تلك المستخدمة في دراسة وراثة الخلاّت في كائنات حيّة أخرى مثل: البازلاء, الذّرة, القمح, ذبابة الفاكهة, الدّيدان.....
- عائلات صغيرة, أزمنة أجيال طويلة,إعتبارات أخلاقية.....
- يمكن دراسة الوراثة البشريّة للخلّات من خلال منظورين:
  - دراسة و تحليل بيانات أعداد كبيرة من البشر.
  - دراسة ضمن عائلات مفردة, ويفضّل أن تكون العائلات كبيرةً وممتدةً لعدة أجيال.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

استعمال شجرة النّسب لدراسة الاعتلالات الوراثية لدى الإنسان

1- تبدأ دراسة اعتلال وراثي غالباً عندما يراجع شخص ما بمجموعةٍ من الأعراض غير الطبيعة من الناحية السريرية.

2- تقارن تلك الأعراض بأخرى قريبة منها.

3- إذا كانت علامات الحالة و تظاهراتها مختلفةً عن غيرها من الحالات فعندها يتطلب الأمر دراسات لتحديد فيما إذا كانت الحالة موروثة أو نتيجةً لعوامل بيئيةٍ ومحيطيةٍ (Environmental factor).

4- يجب القيام كخطوةٍ أولى بفحص مباشر لأفراد العائلة التي اكتشف فيها أول فرد مصاب.

5- إذا لم تعطِ شجرة النسب تفسيراً جينياً للعلّة في هذه الحالة قد يلجأ الطبيب إلى دراسة عائلات أخرى تحمل العلّة نفسها.

شَجَرة النَّسَب (Pedigree)

- يمكننا مشاهدة نمط وراثة خلة ضمن عائلةٍ ما عن طريق إنشاء شجرة النسب (Pedigree). مصطلح الـ Pedigree انكليزي مشتق من الجملة الفرنسية أقدام طائر الكركي (Pied de grue).

- تشير الأرقام اللاتينية (I, II, III...) لرقم الجيل, والأرقام العربية (1, 2, 3 ...) لترتيب الفرد ضمن كل جيل.

- يرتب الأفراد الأقارب ضمن الجيل الواحد بحسب ولادتهم من الأكبر وحتى الأصغر من اليسار إلى اليمين.

- يدل الرمز الصّغير على أن الفرد قد مات خلال مرحلة مبكّرة من عمره.

- يُغفل أحياناً أحد الزوجين لتوفير المساحة لدى رسم شَجَرة النَّسَب بسبب عدم مساهمته الجينيّة في الدّراسة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Pedigree components

Symbols

= Normal female, male

= Female, male who expresses trait

= Female, male who carries an allele for the trait but does not express it (carrier)

= Dead female, male

= Sex unspecified

= Stillbirth

= Pregnancy

= Spontaneous abortion (miscarriage)

= Terminated pregnancy (shade if abnormal)

Pedigree components

Lines

= Generation

= Partners

= Adoption

= Siblings

= Identical twins

= Fraternal twins

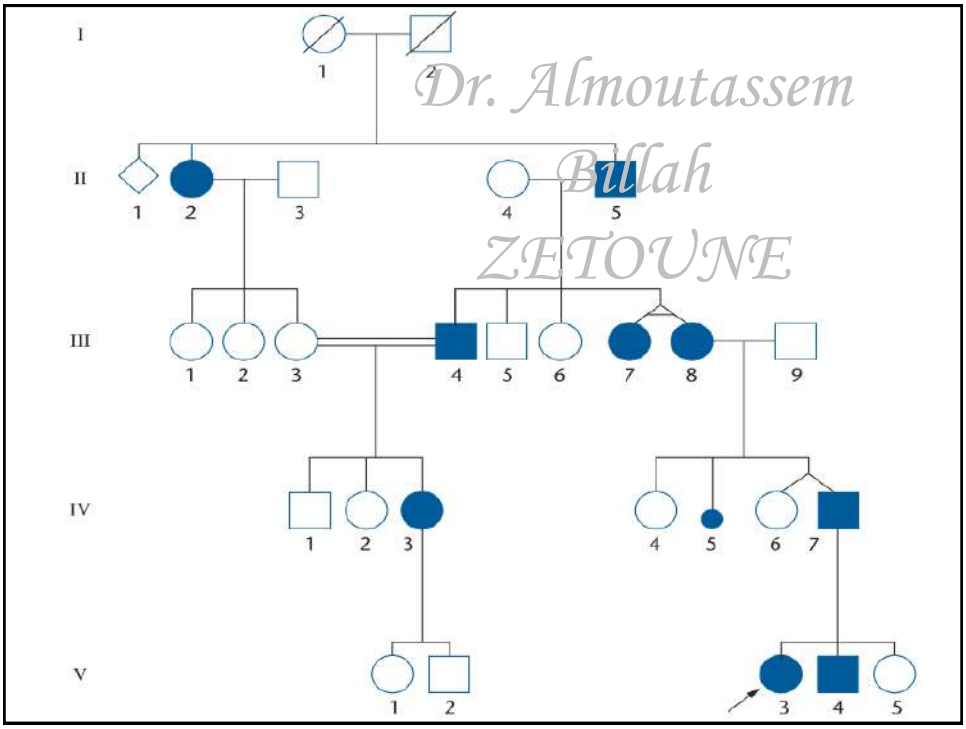
= Parents closely related (by blood)

P Proband

1 2 3 4 Offspring (in birth order)

Identical (monozygotic) twins (sex must be the same)

Fraternal (dizygotic) twins (sex may be the same or different)



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

نماذج الوراثة لدى البشر

- **حدّد الباحثون في مجال الوراثة البشريّة أربعة نماذج مختلفة يمكن أن تورّث فيها خلّة ما محددة بموقع جيني واحد ضمن العائلة الواحدة:**

- **أحادية الجين (Monogenic): جسدي سائد (Autosomal dominant), جسدي متنحي (Autosomal dominant).**
- **مرتبط بالصّبغي X متنحي (X-linked recessive), مرتبط بالصّبغي X سائد (X-linked dominant).**

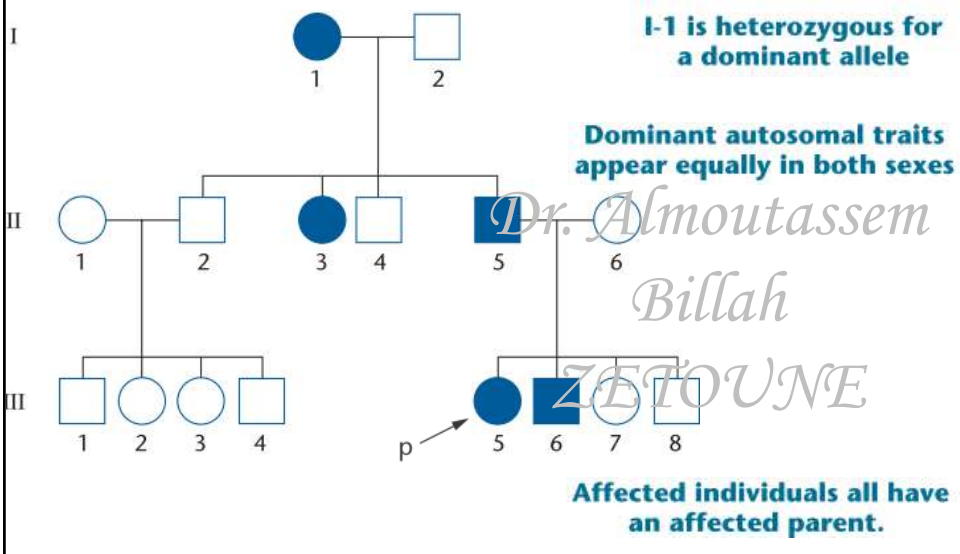
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Autosomal Dominant Inheritance

- يوجد حوالي 200 حالة وراثيّة بشريّة سببها مورّثات جسديّة سائدة.
- تحدث الاعتلالات الجسديّة السائدة بتواترات مختلفة ويمكن أن تؤثّر في أعضاء مختلفة في الجسم.
- يُصاب الإناث والذكور بنسبٍ متساوية.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Par Coeur Autosomal Dominant Trait



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

صفات شجرة النَّسب للخلّة الجسديّة السّائدة

- قد يكون الفرد المصاب متماثل أو متخالف الألائل (الزيجوت).
- تظهر الخَلاَّت في الوراثة الصبغية الجسدية السائدة لدى الذكور والإناث.
- لا تتخطى الخَلاَّت أي من الأجيال, وإذا لم تظهر الخلّة في النّسل فإنّ انتقالها سيتوقف عند ذاك الجيل.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

بعض الاضطرابات الجسدية السائدة لدى الإنسان

الاضطراب	الانتشار	الوصف
الوَرَامُ الليفِيُّ العَصَبِيّ النمط الأول Neurofibromatosis type1	1 /5000	أورام ليفية عصبية متعددة (Neurofibromas) على أعصاب الرأس و الرقبة و الجسم, بقع مُصْطَبِغة قهوة بالحليب (Café au lait).
داء الكُلْيَةِ مُتَعَدِّدَةُ الكيسات Polycystic kidney disease	1 /1000	متغاير جينياً, تفاوت في عمر البدء, كيسات كلية (Kidney cysts), تناقص مقدرة الكلية على التركيز, تضخم الكلية (Enlarged kidney), فَرْطُ الضَّغْطِ (Hypertension).
الْتِهابُ الشَّبَكِيَّةِ الصِّباغِيّ Retinitis pigmentosa	1 /4000	متغاير جينياً (Genetically heterogeneous), تناقص متدرج في الرؤية الليلية, حِدَّةُ الإبصَار (Visual acuity).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

بعض الاضطرابات الجسدية السائدة لدى الإنسان

الاضطراب	الانتشار	الوصف
فَرْطُ كوليستيرولِ الدَّم Hypercholesterolemia	1 /500	ارتفاع مستوى الكوليستيرول المصلي, بدء مبكر لمرض الشريان التاجي (Coronary artery disease).
تَكَوُّنُ العَظْمِ النَّاقِص Osteogenesis) (imperfecta	1 /10000	متغاير جينياً, متغاير سريرياً (Clinically heterogeneous), تشوه عظمي (Bone deformity), عظام هشة (Brittle bones), صمم, صُلْبَةٌ زَرْقاء (Blue sclera).

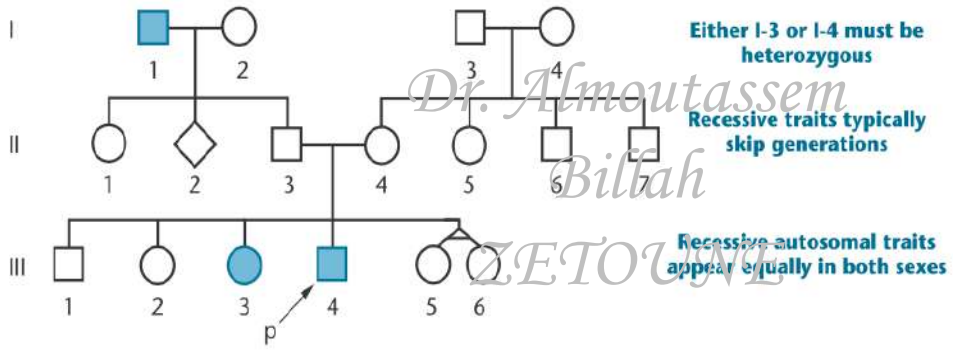
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Autosomal Recessive Inheritance

- يتم التّعبير عن الخلّة في هذا النّمط من الوراثة عندما تحدث طفرة في كلٍّ من الأليلين في الموقع نفسه من الصّبغييّن.
- يمكن أن يؤثر هذا النّمط من الوراثة في طيف من أعضاء جسم الإنسان.
- تتميّز شجرة النّسب الحاوية على حالة وراثة جسديّة متنحيّة بـ:
  - بوجود أو عدم وجود إصابة لأحد الوالدين اللذين لديهم ولد مصاب.
  - بعدم وجود فرق بين عدد الذكور والإناث المصابين.
  - بظهور الإصابة لدى كل الأولاد في حال كان الوالدان مصابين.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Autosomal Recessive Trait



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

صفات شجرة النَّسب للخلّة الجسديّة المتنحية

- الفرد المصاب هو متماثل الألائل (الزيجوت) وسينقل الأليل المصاب للنسل ما لم تسبب هذه الخلّة الموت المبكّر للفرد المصاب.
- تظهر الخَلاَّت في الوراثة الصبغية الجسدية المتنحيّة لدى الذكور والإناث.
- قد تتخطى الخَلّة الجيل الأول وتظهر في الجيل.
- والدي الفرد المصاب هما حكماً حاملين للخلّة أي متخالفي ألائل (زيجوت).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

بعض الاضطرابات الجسدية المتنحية لدى الإنسان

الاضطراب (Disorder)	الانتشار (Prevalence)	الوصف (Description)
تَلَيُّفٌ كيسِيّ Cystic fibrosis	1 / 2500	عيب في نقل الكلور في الأنَسجة الظِهارِيّة (Epithelial tissues), انسداد القُنَيَّات (Ductules) و المسالك الهوائية الصغيرة (Small airways), داء رئوي وخيم, قصور معثكلي (Pancreatic insufficiency), التهاب جيوب (Sinusitis), عقم (Iinfertility).
بِيلَةُ الفينيل كيتون (Phenylketonuria)	1 / 10000	عوز في الإنزيم الكبدي فنيل ألانين هيدروكسيلاز (Phenylalanine hydroxylase), ضرر دماغي, تَخَلُّفٌ عَقْلِيّ (Mental retardation), تراكم الفنيل ألانين في الدم.
الثَّلاَسيمِيَّة بيتا (b-Thalassemia)	1 /20000	نفاد وخيم لكريات الدم الحمراء أو فَقْرُ الدَّم (Anemia), ضخامة طحال, تشوهات عظمية.

Pseudo-dominant effect

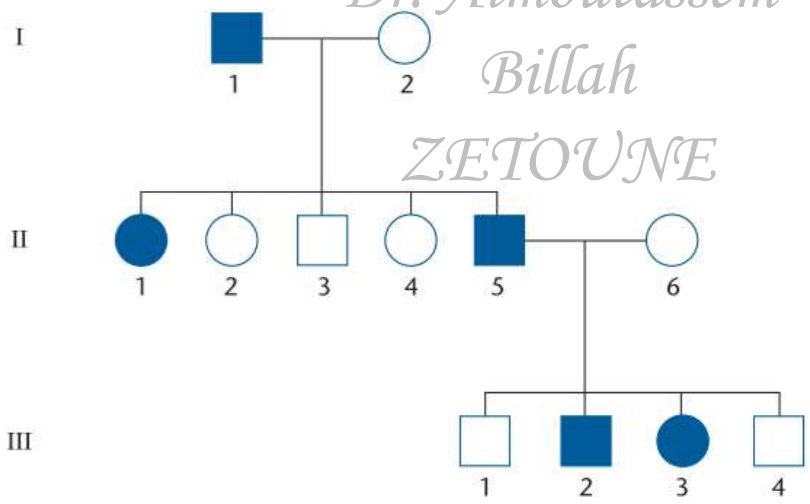
- لا يعدّ تفسير حالة الوراثة الجسدية المتنحية موثوقاً بالاعتماد على شجرة نسبٍ واحدةٍ. فإذا ما كان الأليل الطّافر في هذه الحالة ذا تكرارية عاليةٍ فهناك احتمال كبيرٌ لأن يتزوج فرد متماثل الألائل مصاب (بحيث يكون الأليلان كلاهما طافرين) مع فرد متخالف الألائل (أي أليل طبيعي وثاني طافر) مما قد يخلط هذه الحالة مع حالة وراثة جسدية سائدة.

- من الأنسب لدى تفحص نمط وراثة خلّة ما جمع البيّنات من عائلات عدّة يحملون الخلّة نفسها.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Pseudo-dominant effect

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE



X-Linked Inheritance

- تحمل نصف النّطاف لدى رجل كامل الخصوبة الصّبغي X, فيما يحمل نصفها الثّاني الصّبغي Y. أما البيضة غير المخصبة فتحمل الصّبغي X.
- سينجم عن التزاوج مواليد نصفهم إناثاً ونصفهم ذكوراً (نظرياً).
- يرث الذّكور الصّبغي Y من أبائهم والذي يحمل المورثة ***SRY*** في الموقع Yp11.3 (Sex determining region of the Y chromosome).
- يعد وجود أليل واحد مرتبط بالصبغي X كافٍ لظهور النّمط الظّاهري لدى الذّكور.
- يؤدي وجود أليل سائد مرتبط بالصّبغي X في شجرة نسب إلى ظهور النّمط الظّاهري المرتبط بوجود هذا الأليل لدى الذّكور والإناث.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

بعض الاضطرابات المُرتَبِطة بالصّبغي X لدى الإنسان

الاضطراب	الانتشار	الوصف
الحَثَلُ العضلي مِنْ نَمَطِ دوشين *Duchenne muscular dystrophy)*	ذكور 1/ 3500 إناث نادر	بدء مبكر, ضعف عضلي متدرج, تنكس وخيم في العضلات الهيكلية.
متلازمة الصبغي X الهش *(Fragile X syndrome)*	ذكور 1/ 1500 إناث 1/ 2500	تأخر عقلي, طول في الرأس, بروز في الفك و الجبهة, أذنين طويلتين, تقلقل مفاصل *(Loose joints)*, ضخامة في الخصيتين *(Macroorchidism)* عند الذكر.
عيوب الرُؤْيَةُ اللَونِيَّة *(Color vision defects)*	ذكور 8/ 100 إناث 1/ 100	عوز في رؤية اللون الأحمر أو الأخضر أو كليهما.

Dr Almoutassem Billah ZETOUNE

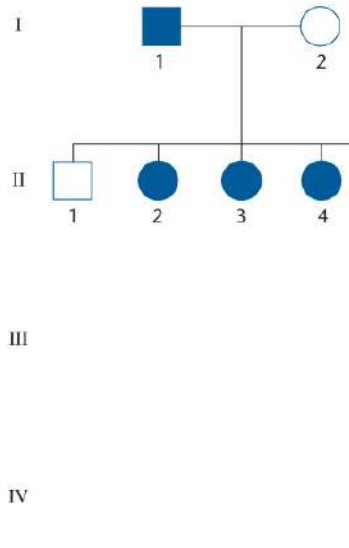
بعض الاضطرابات المُرتَبِطة بالصّبغي X لدى الإنسان

الاضطراب	الانتشار	الوصف (Description)
مُتَلازِمَةُ آلبورت (Alport syndrome)	ذكور 1/ 5000 إناث نادر	عيب في السلسلة α5 من الكولاجين ذي النمط الرابع, تغاير سريري, تنكس متدرج في الكلى, صمم, عيوب في الرؤية.
سُماك (Ichthyosis)	ذكور 1/ 6000 إناث نادر	عوز في إنزيم الستيروئيد سلفاتاز (Steroid sulfatase), جُفاف (Dryness) الجلد, منظر الجلد يشبه جلد السمكة.
النَّاعورُA (Hemophilia A)	ذكور 1/ 5000 إناث نادر	عوز في العامل الثامن لتخثر الدم (Clotting factor VIII), نزف مفرط بسبب الرضوح (Traumas) الصغيرة, نزف داخلي.

Dr Almoutassem Billah ZETOUNE

X-Linked Dominant Trait

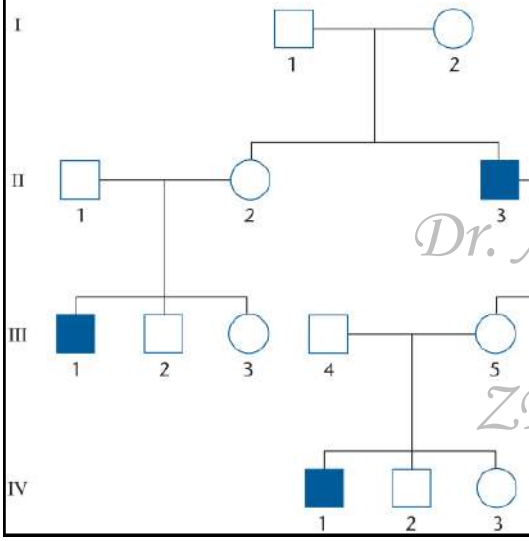
- الأم المصابة قد تورّث المرض لكل أولادها.
- الأب المصاب يورّث المرض لكل بناته.



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

X-Linked Recessive Trait

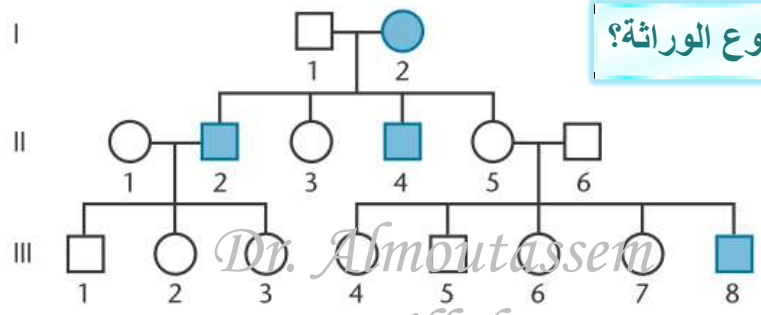
- الأم المصابة تورّث المرض لكل ذكورها.
- الأب المصاب لا يورّث المرض لأولاده.
- الأم الحامل للمرض قد تنقل المرض لذكورها.



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Ishihara color-blindness

ما نوع الوراثة؟



Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

ملاحظات حول شجرة النّسب لدى الإنسان

- لا يعد تحليل الاعتلالات الوراثية البشرية دائماً من المسائل الواضحة البيّنة.
- فقد تبدي عدة أشجار نسب مختلفةٍ الأعراض السّريرية نفسها ولكنّها في الحقيقة تحمل أنماطاً جينية مختلفةً.
- التَغايُرِيَّة الجِيْنِيَّة (Genetic heterogeneity) هو الوصف المستخدم لدى وجود مواقع غير أليلية (Nonallelic) مختلفة تعطي النّمط الظّاهري نفسه.
- قد يحمل الفرد في شجرة النّسب نمطاً جينياً لا يتوافق مع النّمط الظّاهري المتوقّع. تسمى هذه الحالة بالانْتِفاذ النّاقص (Incomplete penetrance).

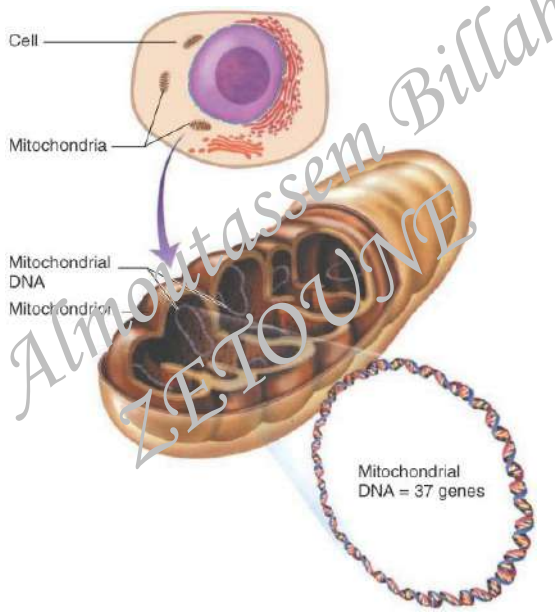
Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

اضطرابات المتقدّرات
(Mitochondrial disorders)

- تُورَّث المتقدّرات وصبغياتها جميعاً من الأم.
- تنقل الأم الحاملة لاضطراب في المتقدّرات الاعتلال إلى جميع الأولاد.
- لا يوجد أي خطورة على نسل الرّجل المصاب .

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Mitochondrial DNA



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Mitochondria

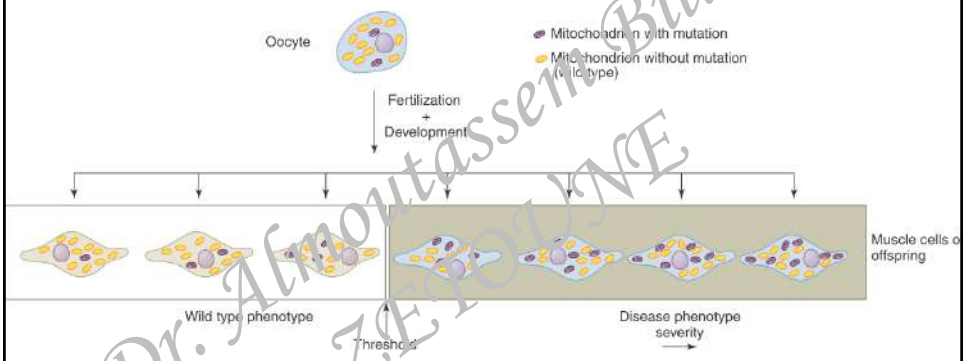
- تحوي الخَلِيَّةُ البَيضِيَّة (oocyte) نحو 100000 متقدّرة، وعند نضجها ينخفض العدد ليتراوح بين 10 – 100 متقدرة بآلية سُمّيت بالاختناق الجيني (Genetic bottleneck).

- يتضاعف عدد المتقدّرات خلال الأيام الأولى لانقسام الخَلاَيا المُضْغِيَّة (Embryonic cells) ليصل إلى 10000 أو أكثر في كل خليّة.

- تتوزع المتقدّرات بشكل عشوائي خلال التَخَلُّق (Embryogenesis) وتشكيل الأنسجة الجنينية في الرحم.

- إذا ما حدث أن حملت إحدى المتقدّرات طفرةً ما في مجينها، فإن المصادفة وحدها هي من ستحدد جهة توزّع هذه المتقدّرات في الخلايا البنات النّاتجة وفي الأنسجة.

Mitochondrial inheritance



Dr. Almoutassem Billah ZEYOUNE

حِمْل الطّفرة المتقدّري
(Mitochondrial mutation load)

- حِمْل الطفرة المتقدّري هو معدّل الدّنا المتقدّري الطّافر إلى معدّل الدّنا المتقدّري الطّبيعي.

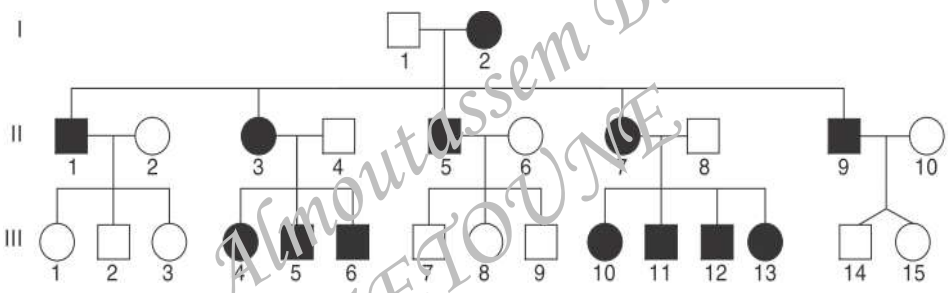
- يصف مصطلح الهيولى المثْلِيَّة (Homoplasmy) الخلايا التي تحتوي المتقدّرات فيها على المجين نفسه، أي إمّا كلها متقدّرات سليمة وإما متقدّرات حاوية على مجين فيه الطفرة نفسها.

- يشير مصطلح الهيولى المتغايرة (Heteroplasmy) إلى الخلايا التي بها نوعان من المتقدّرات جزء منها حاو على المجين الطّبيعي وآخر حاو على مجين طافر.

Dr. Almoutassem Billah ZETOONE

Inheritance of mitochondrial genes

Par Coeur



Dr. Almoutassem Billah ZETOONE

- الأم المصابة تورث المرض لكل أولادها.
- الأب المصاب لا يورّث المرض لأولاده.

اضطرابات المتقدرات

- تم التّعرّف حتى الآن على نحو 59 طفرة في المجين المتقدري مرتبطةً باعتلالات نادرة، إذ تبلغ تكراريتها 1 من كل 10000 من المواليد الأحياء.
- ترتبط وَخامَةُ المَرَض (Severity of illness) المتعلق باعتلالات المتقدرات بعدة عوامل:
  - نوع المورّثة الطّافرة، ومكان الطفرة.
  - كيفية توزّع المتقدرات الطافرة بين الأنسجة خلال مراحل الانقسام المبكرة للتطور الجنيني.
  - حِمْل الطفرة المتقدري في نسيج ما اللازم لظهور الأعراض السريرية.
- يتنوّع النمط الظاهري ضمن أفراد العائلة الواحدة.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

اضطرابات المتقدرات

- اعتلال الصرع الرَمَعِيّ العَضَلِيّ والألياف الحمراء الممزقة ويُرمز له اختصاراً بـ MERRF (Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fibers)
- اعتلال العصب البصري لِـ ليبر(Leber optic neuropathy) يرمز له اختصاراً بـ LHON.
- الاعتلال العصبي المترافق مع الرنح والْتِهابُ الشَّبَكِيَّةِ الصِّباغِيّ (and Retinitis Pigmentosa، Ataxia،Neuropathy) يرمز له اختصاراً بـ NARP.
- الاعْتِلاَل الدِماغِيّ المتقدري المترافق مع الحُمَاض اللَاكْتيكِيّ ونوبات سكتة دماغية (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke like Episodes)، يرمز له اختصاراً بـ MELAS.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Sites of mtDNA mutations in certain human diseases

MERRF: Myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease

LHON: Leber hereditary optic neuropathy

NARP: Neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosum

MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike symptoms

MMC: Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy

PEO: Progressive external opthalmoplegia

KSS: Kearns–Sayre syndrome

MILS: Maternally inherited Leigh syndrome

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المحاضرة الثّالثة
الوراثة لدى البشر

Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

المحاضرة الرّابعة
الوراثة اللامندليّة

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الوراثة اللامندلية (Non-Mendelian Inheritance)

- يُطلق على الخلّة التي تتحكم بظهورها مورّثة واحدة بالوِراثَة المَنْدِلِيَّة (Mendelian inheritance) أو الوِرَاثَة وَحِيْدَة الصِّبْغِي (Monogenic inheritance).
- تُدعى الخلّة التي يتحكم بظهورها عدة مورّثات بالوِراثَة عَديدَة الجينات (Polygenic inheritance).
- يطلق على الوِرَاثَة وَحِيْدَة الصِّبْغِي أو الوِراثَة عَديدَة الجينات اسم الوِراثَة عَديدَة العَوامِل (Multifactorial inheritance) إذا ما تضافرت في ظهور الخلّة كلٌّ من العوامل الجينيّة والعوامل البيئيّة (Environmental factors).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

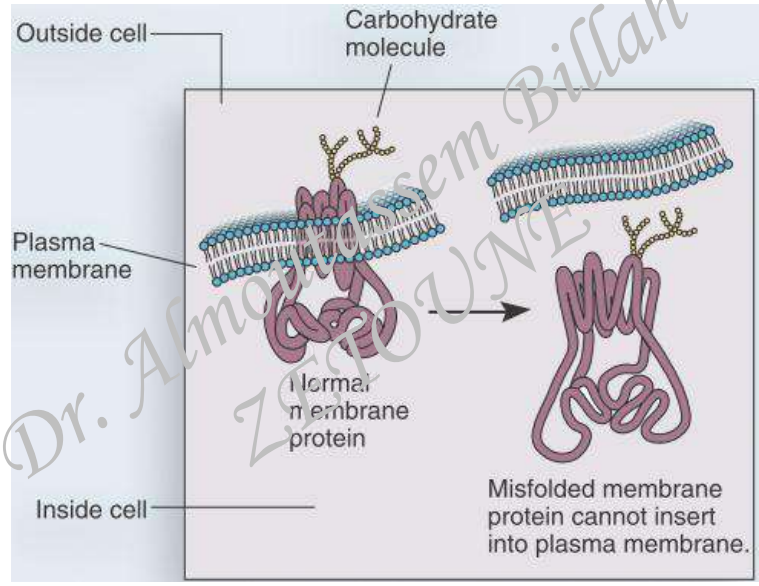
وراثة جينة وحيدة
(Single-Gene Inheritance)

● تُعدّ الأمراض التّالية من الحالات النادرة التي تنطبق عليها صفة وراثة وحيدة الجينة وحيدة العامل :

- فقرُ الدّم المِنْجَلي (Sickle cell anemia).
- الحَثَلُ العَضَلِيّ (Muscular dystrophy).
- التّلَيُّف الكيسيّ (Cystic fibrosis).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Cystic Fibrosis and Chloride Channels



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الوِراثَة عَديدَة الجينات (Polygenic inheritance)

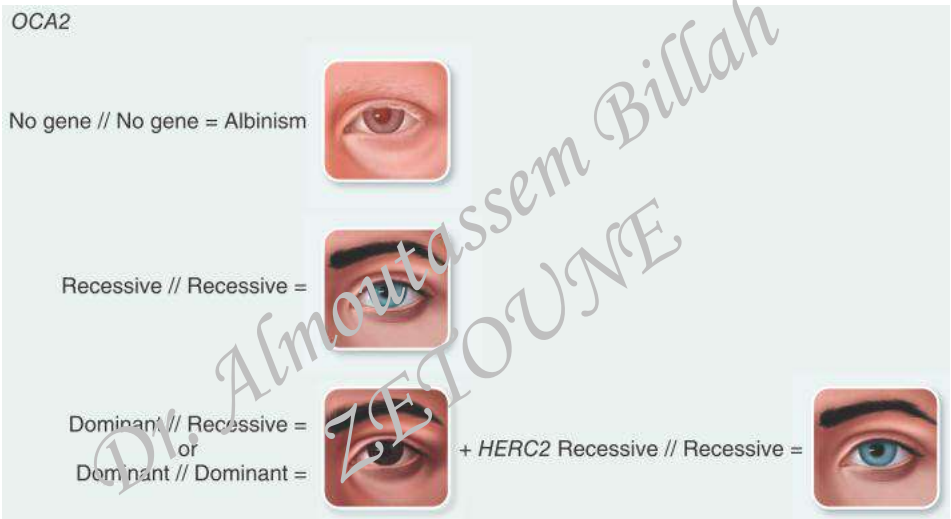
- يُقصد بها الخلّة التي يتحكم بها الكثير من المورّثات الواقعة في مواضع مختلفة دون أن تؤثر فيها العوامل البيئية.
- هذا النوع من الوِرَاثَة نادرٌ جداً، مثال عنها لون العيون.
- يكون تأثير المورّثات تراكمياً وهو ما يُشار إليه أحياناً بالوِراثَة الكَمِّيَّة (Quantitative inheritance)، حيث تسهم كل مورّثة بجزء من الخلّة.
- تنتج خلايا ميلانينية (Melanocytes) الميلانين والذي يخزّن في جسيمات ميلانينية (Melanosomes) في القزحية.
- يختلف الأفراد فيما بينهم بعدد الجسيمات الميلانينية وكمية الميلانين.

Eye color in humans

- تتوضّع المورّثة *OCA2* المسؤولة عن اصطناع الميلانين (Melanin) على الصّبغي 15 (OMIM 611409).
- يُسبب غياب المورّثة *OCA2* المهق (Albinism).
- تعطي الألائل المتنحية من مورّثة *OCA2* لون العيون الزرقاء.
- تعطي الألائل السّائدة من مورثة *OCA2* لون العيون البنية.
- تتوضّع على الصبغي 15 بالقرب من المورّثة *OCA2* مورّثةٌ أخرى تؤثّر على تعبيرها تدعى *HERC2*.
- تعيق الألائل المتنحية من مورّثة *HERC2* تأثير مورّثة *OCA2* والنتيجة عيون زرقاء.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Eye Color



- تؤثر مورّثتان على الأقل في لون العيون هما: ***OCA2*** ***(Oculocutaneous albinism II)*** و***HERC2***. تتوضع هاتان المورّثتان قرب بعضهما على الصّبغي 15.

الوِراثَة عَديدَة العَوامِل (*Multifactorial inheritance*)

- يطلق على هذا النوع من الوراثة أحياناً بالوراثة المعقّدة، ولكن تعدّ تسمية الوِراثَة عَديدَة العَوامِل أكثر دقةً.
- تستخدم عبارة الوِراثَة عَديدَة العَوامِل في أغلب الأحيان لوصف خلّات تتحكم بها عدة مورّثات بالإضافة لتأثير العوامل البيئية.
- تتضافر في ظهور سرطان الرئة (Lung cancer) مورّثات مع العوامل البيئية.

- السُّكَّرِيّ من النمط الثاني (Type II diabetes).
- الشَّقيقَة أو ما يسمى بالصُّداع النِّصْفِيّ (Migraine).
- الطول ولون الجلد والوزن والخَلّات السُّلوكِيَّة (Behavioral traits).

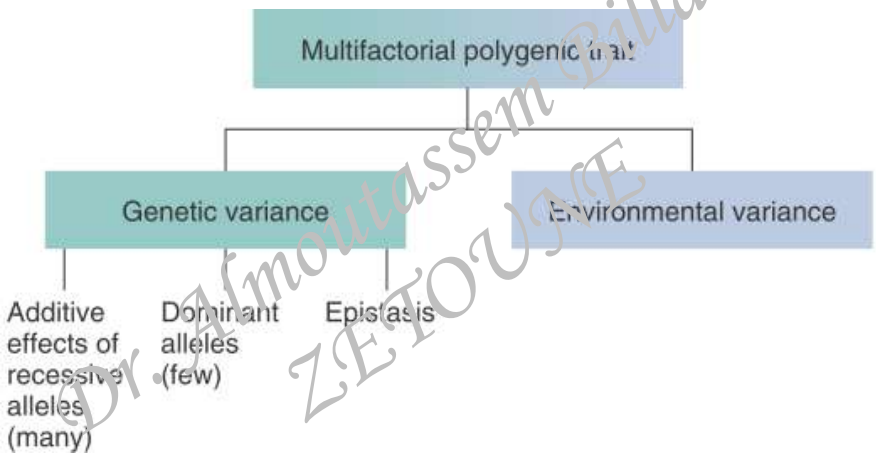
Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

تنوع الخلاّت

- يُعزى التّنوع الجيني في الخلّة متعددة الجينات في معظم الحالات إلى:
  - تراكم تأثير ألائل متنحية لجينات مختلفة.
  - الألائل السائدة نادرة.
  - الرَوكَبَة (Epistasis)

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تنوّع الخلاّت



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الرَوكَبَة (*Epistasis*)

- الرَّوكَبَة تعبير إحدى المورّثات يعدّل أو يغطي تعبير مورّثة أخرى.
- يمكن أن يكون تعبير المورّثة طبيعياً ولكن منتج مورّثة أخرى يكبح هذا التعبير.
- تُدعى المورّثة التي تؤثر على تعبير مورّثة أخرى بـ Modifier gene.
- تُفسر الروكبةُ أحياناً الاختلافَ في الأعراض بين الأولاد ضمن العائلة الواحدة الذين يرثون االاعتلال نفسه.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الطرق المتّبعة للتحقق من الخَلّات متعددة العوامل (Methods to Investigate Multifactorial Traits)

- يحتاج إثبات خضوع الصّفات إلى الوراثة متعدّدة العوامل إلى اتباع إستراتيجيات متعدّدة مثل: دراسات التّوافق عند التّوائم ودراسات التّبني ودراسات التّرابط العائلي.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التّوائم (Twins)

- التّوائم نوعان: متماثلة (Identical twins) أو أخوان (Fraternal Twins).
- تنشأ التّوائم المتماثلة عن زيجوت واحدةٍ انقسمت إلى مضغتين، لذا تُسمى وحيدة الزيجوت (monozygotics) واختصاراً MZ.
- ينشأ التوءم الأخوان عن لاقحتين مختلفتين نتيجة تلقيح بويضتين بنطفتين، لذا تُسمى ثنائية الزيجوت (Dizygotics) واختصاراً DZ.
- تكون التوائم أحادية الزيجوت متماثلة جينياً.
- التوائم ثنائية الزيجوت فتشترك بنصف جيناتها.

Dr. Aimoutassem Billah ZETOUNE

COINCIDENCE, OR GENETICS?

Dr. Aimoutassem Billah ZETOUNE

التّبني (Adoption)

- يتشارك الشخص المُتبَنى العوامل البيئية دون الجينية مع العائلة المُتبَنِّية.
- يتشارك الشخص المُتبَنى العوامل الجينيّة دون البيئيّة مع الوالدين البيولوجيين (Biological parents).
- التّشابه, إذا ما وجد, بين الشخص المُتبَنى والعائلة المُتبَنِّية مردّه إلى العوامل البيئيّة.
- التّشابه الملاحظ إذا ما وجد بين الشّخص المُتبَنى والوالدين البيولوجيين مردّه إلى العوامل الجينيّة.

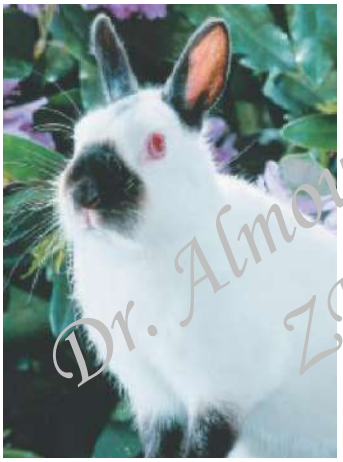
قابلِيَّةُ الانْتِقَالِ بالوِرَاثَةِ (Heritability)

- لا يعد تحديد قابلِيَّة انْتِقَال الخلاّت بالوِرَاثَةِ ومدى تأثير الشّروط البيئيّة عليها من المهام السهلة لدى الإنسان بسبب صعوبة تثبيت وتحييد تأثير العوامل البيئيّة.
- المهمة أسهل لدى النباتات والحيوانات بسبب القدرة على تثبيت الشروط البيئية وتحييدها.
- لتحديد فيما إذا كانت العوامل الجينيّة وحدها دون البيئيّة هي من يساهم في تنوع خلاّت ما تم دراسة حالات التّبني والتّوائم.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تأثير الحرارة (Temperature Effect)

- يعمل الإنزيم المُنتج للون الدّاكن عندما تنخفض درجات الحرارة في الأجزاء المُعرَّضة لحرارة أقل من باقي أجزاء الجسم.



Himalayan rabbit

Siamese cat

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Sex-influenced autosomal trait in humans

Genotype	Phenotype ♀	♂
BB	Bald	Bald
Bb	Not bald	Bald
bb	Not bald	Not bald

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تفاعل المورّثات (Gene interaction)

- **تفاعل المورّثات: لا يعني هذا المصطلح بالضّرورة أن مورّثاتٍ عدة أو منتجاتها تتفاعل مباشرةً بعضها مع بعض لتؤثّر في نمط ظاهري ما, وإنّما يشير المصطلح إلى مساهمة هذه المورّثات في الخليّة معاً في تطوّر نمط ظاهري محدّد.**

- **وُجد في حالة الصّمم الوراثي (Hereditary deafness) بأنّ 50 مورّثة تساهم في تطوّر حاسّة السّمع.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تفاعل المورّثات (Gene interaction)

F_1: $AaBb \times AaBb$
disc disc
↓

F_2 Ratio	Genotype	Phenotype	Final Phenotypic Ratio
9/16	*A–B–*	disc	9/16 disc
3/16	*A–bb*	sphere	6/16 sphere
3/16	*aaB–*	sphere	1/16 long
1/16	*aabb*	long	

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تعاريف هامّة

- **X-linkage**: يصف هذا المصطلح سلوك المورّثات الموجودة على الصّبغي X, والتي تبدي نمطاً من الوراثة مختلفاً عن تلك المورّثات الموجودة على باقي الصّبغيّات الجسديّة.
- **Sex-influenced inheritance**: تأثّر نمط تعبير المورّثات بجنس الفرد الحامل لهذه المورّثات الموجودة سواء على الصّبغيّات الجسديّة أو على الصّبغي X.
- **Penetrance**: نسبة الأفراد الذين يُعبِّرون عن النّمط الجيني الطّافر.
- **Expressivity**: مجال التّعبير عن النّمط الجيني الطّافر والذي قد يتراوح بين النّمط الظّاهري الطّبيعي والنّمط الظّاهري الطّافر.
- التّخلّق المتوالي (Epigenetics): التّعبير الجيني ليس النّتيجة المباشرة للمعلومات المخزّنة في تسلسلات النوكليوتيدات.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المحاضرة الخامسة
الخرائط الوراثيّة والارتباط الجيني

Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

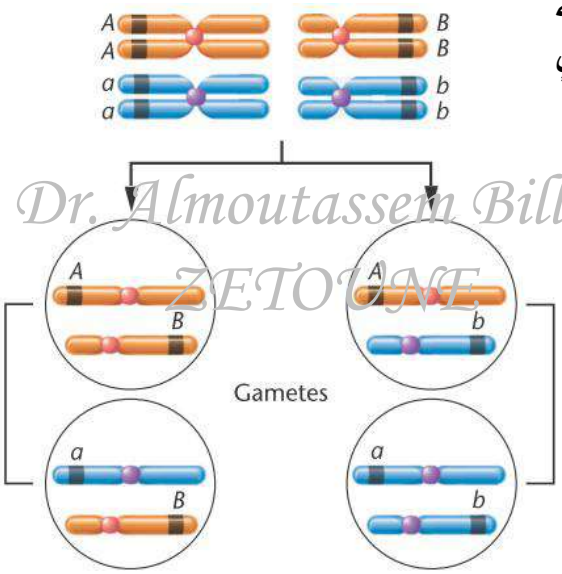
مقدّمة

- تتوضّع المورّثات في مواقع محدّدة على الصّبغي .
- إذا لم تنفصل هذه المورّثات بعضها عن بعض بسبب التّعابر خلال الانقسام الانتصافي فإنّ المورّثات تتوزّع في الأعراس المتشكّلة كوحدة كاملة.
- يؤدي التّعابر بين الصّبغيّات المتماثلة لتشكّل تراكيب جينيّة جديدة.
- إذا لم يحدث تعابر فلن تتشكّل تراكيب جينيّة جديدة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

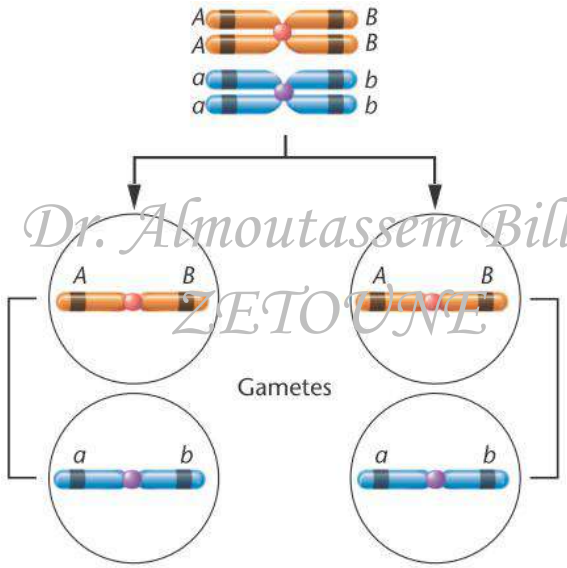
تفارز المورّثات على صبغيين مختلفين

- تتفارز المورّثات المتوضّعة على صبغيات مختلفة بشكلٍ مستقلٍ عن بعضها.



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

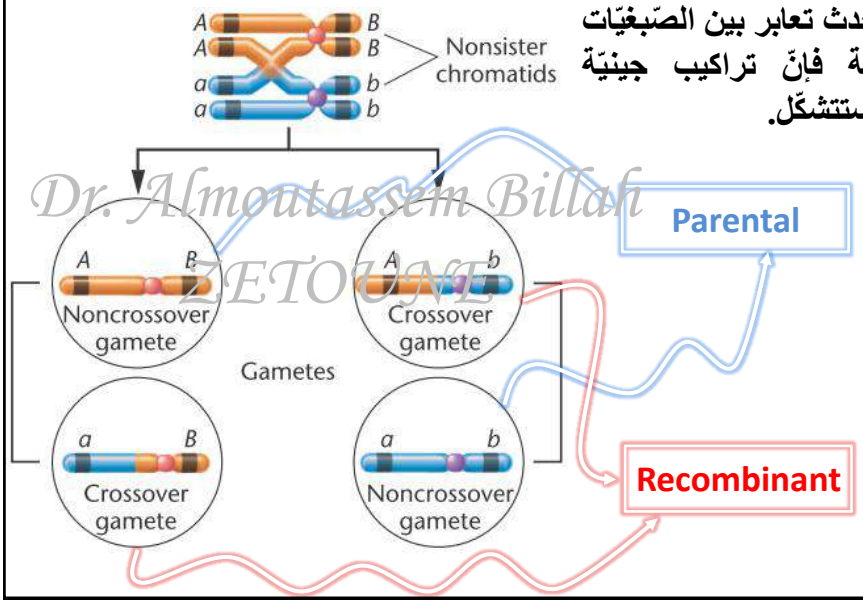
تفارز مورّثات متوضّعة على الصّبغي نفسه (بدون تعابر)



Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

- إذا لم يحدث تعابر بين الصّبغيّات المتماثلة فإنّه لن يتشكّل تراكيب جينيّة جديدة, وتتفارز المورّثات بشكلٍ مستقلٍ عن بعضها.

تفارز مورّثات متوضّعة على الصّبغي نفسه (مع تعابر)



Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

- إذا حدث تعابر بين الصّبغيّات المتماثلة فإنّ تراكيب جينيّة جديدة ستتشكّل.

الارتباط الجيني (Genetic linkage)

- يشير الارتباط الجيني إلى انتقال المورّثات معاً على الصّبغي نفسه.
- لا تتفارز المورّثات المرتبطة بشكلٍ مستقل.
- إذا لم تكن المورّثتان مرتبطتين فالنسب المتوقّعة للنّمط الظّاهري هي: 9: 3: 3: 1.
- إذا ما كانت المورّثتان مرتبطتين فالنِّسب المتوقعة للنّمط الظّاهري هي: 3: 1. (كما لو أنها مورّثة واحدة)

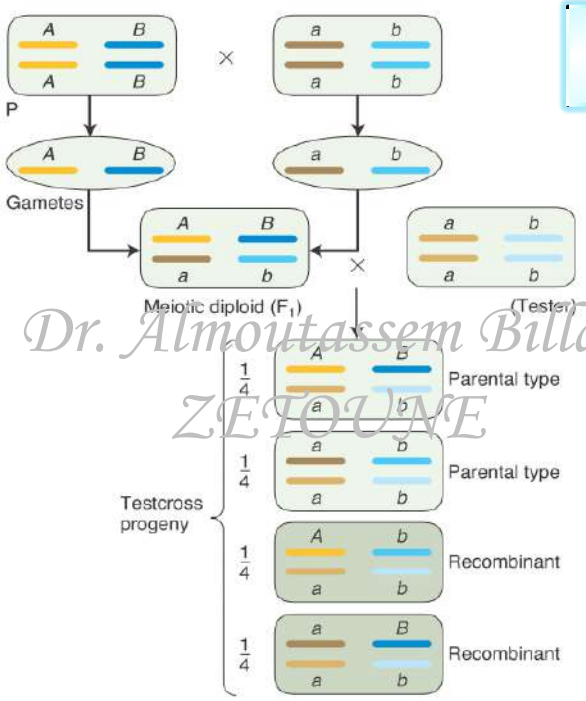
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التَّعابُر (Crossing over)

- بيّنت التّجارب بأن التّعابر يحدث ما بين موقعين على الصّبغي في بعض وليس في كل الانقسامات الانتصافية.
- بحسب الباحث Morgan فإن التّعابر يحدث في 10.7% من حالات الانقسام.
- يؤدي التّعابر إلى ظهور تراكيب مؤشّبة (Recombinants).
- لم تُلحظ قط نسبة تأشيب (Recombinant) أعلى من 50%.
- تعابر وحيد بين موقعين يؤدي لظهور اثنين من التّراكيب المُؤشَّبة.
- لحساب مقدار التأشيب يجب أن يكون أحد الوالدين في تزاوج ما ثنائي متخالف الألائل *(AB/ab, Ab/aB)*.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

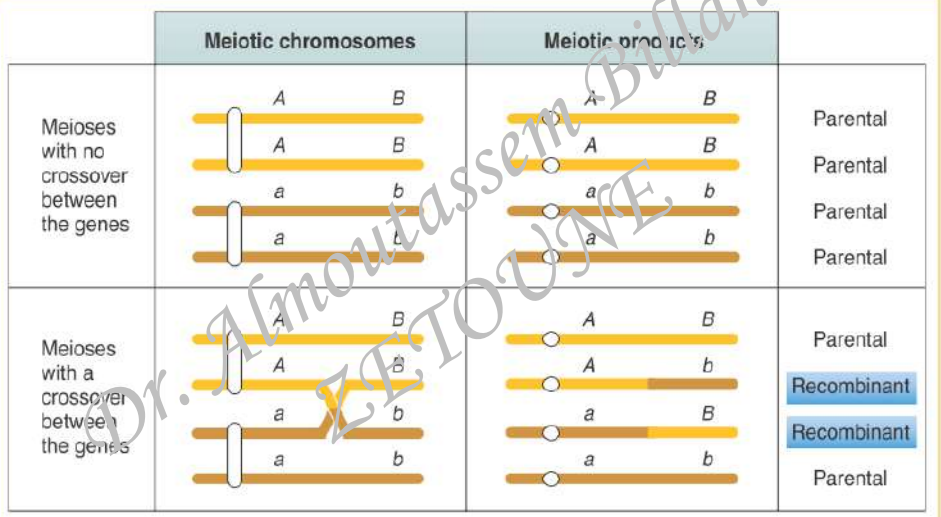
الاحتمالات الممكنة إذا حدث تعابر



- إذا حدث تعابر بين مورّثتين متوضّعتين على الصّبغي نفسه فسنحصل على تراكيب جينيّة جديدة.
- النّمط الظّاهري في هذه الحالة 1 : 2 : 1.

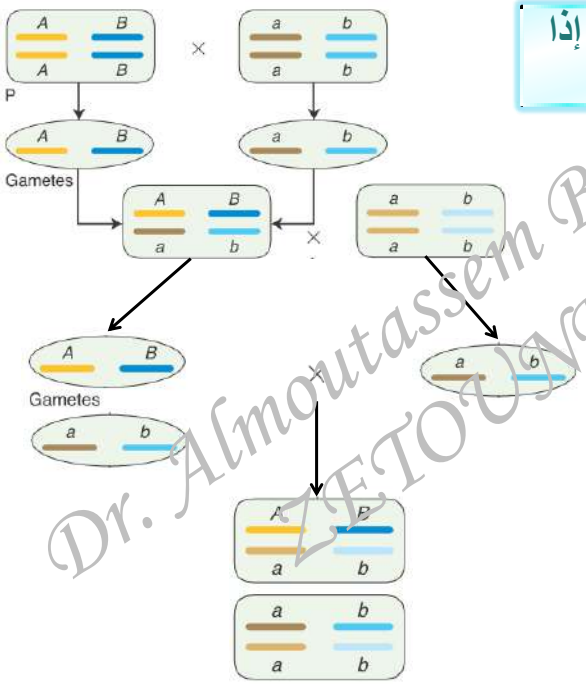
Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

لماذا تكرارية التّأشيبات (التّراكيب الجينيّة الجديدة) أقل من 50%؟



Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

الاحتمالات الممكنة إذا لم يحدث تعابر



- إذا لم يحدث تعابر بين مورّثتين متوضّعتين على الصّبغي نفسه فإنّنا سنحصل على التّراكيب الجينيّة نفسها الموجودة عند الآباء.
- النّمط الظّاهري في هذه الحالة 1 : 1.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNI

ملاحظات حول التّعابر

- إن حدوث تعابر في منطقة ما يقلل من فرص حدوث تعابر ثانٍ في المنطقة المجاورة, تدعى هذه الظاهرة بالتّداخُل (Interference).
- يمكن أن تختلف نسبة حدوث التعابر ما بين الجنسين في كائن حي ما:

- يحصل التعابر في ذُبابَة الفاكِهة (Drosophila melanogaster) لدى الإناث فقط.
- لدى الإنسان تكرار التّعابر بعد الإنقسام الإنتصافي أعلى عند الإناث منه عند الذّكور.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNI

وضع خريطة للصبغيّات

- بدايات القرن الماضي, استفاد كلّ من Thomas H. Morgan وطالبه Alfred H. Sturtevant من ظاهرة التّعابر وحدوث التّأشيب لوضع خريطة للمورّثات على الصّبغيّات لدى ذبابة الفاكهة .

- وجد العالمان بأنّه كلّما زادت المسافة بين المورّثات على الصّبغي نفسه كلّما زاد احتمال حدوث التّعابر بين المورّثتين.

- تمّ الاتفاق على أنّ 1% من التأشيب بين مورّثتين تعادل 1 وحدة خريطة (Map unit: mu).

- تكريماً لأعمال Morgan وُضعت وحدة السَنْتي مُورْغان (Centimorgan: cM) لقياس المسافة بين مورّثتين على الصّبغي نفسه. يكافىء 1% تأشيب عادةً 1cM.

- عند نسبة 20% تأشيب تقدر المسافة على الخريطة بـ 20mu.

الخرائط الجينية (Genetic maps)

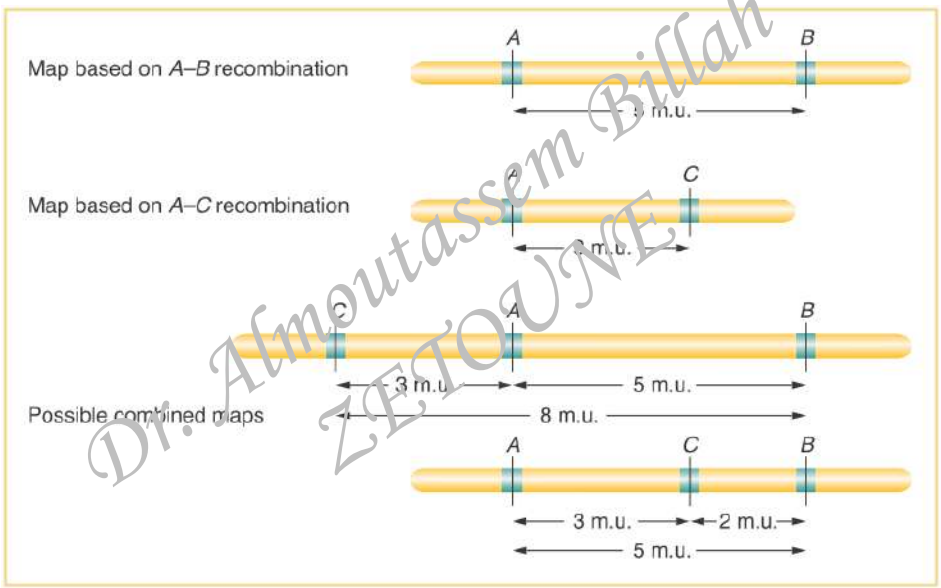
- يمكن الاستفادة من تكرارات التأشيبات في وضع الخريطة الجينية [أو مَوضَعة الجينات (Mapping genes) أو خَريطَة الارْتِباطات (Linkage map)] على ذراع صبغي ما.

- إذا كان الموقع A يبعد بمقدار 5mu عن الموقع B والموقع C يبعد عن الموقع A بمقدار 3mu وعن الموقع B بمقدار 2mu عندها يمكن الاستنتاج بأن الموقع C يقع بين الموقعين A و B.

- تدعى مجموعة من المواقع الجينيّة المرتّبة بشكل خطي والمعنونة بمسافات محدّدة على الصّبغيّات بالخريطة الجينية (Genetic map).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الخرائط الجينية (Genetic maps)



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

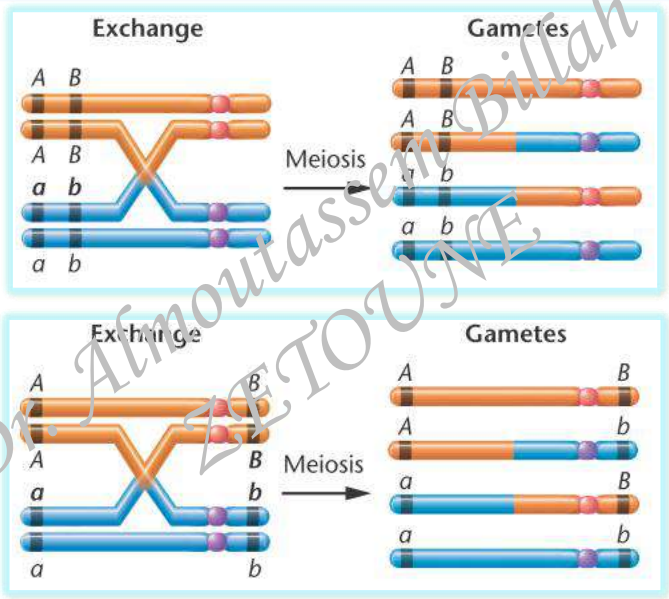
ملاحظات حول الخرائط الجينية

- **لا يمكن تحويل المسافة الجينيّة بين موقعين إلى مسافة فيزيائية أو إلى وحدات من الدّنا. لكن العديد من الدّراسات على مورّثتين محدّدتين في خريطة على صبغي ما أشارت إلى أن السنتي مورغان الواحد (1cM) يعادل تقريباً مليون شفع من أسس الدنا (DNA base pairs).**

- **لا يمكن الاعتماد على التّعابر أو التّأشيب دائماً في إنشاء الخرائط الجينيّة, خاصةً إذا ما كانت المورّثتان متباعدتين كفايةً بحيث أنهما تتصرفان بشكل تفارزي مستقل وكأنّهما على صبغيين مختلفين.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

شكل يوضّح تأثير المسافة بين المورّثتين على حدوث التّعابر بينهما



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التّعابر بين ثلاث مورّثات

- سلك الباحثون سبل التصالبات بين ثلاثة مواقع (Three-point cross) أو أكثر لإنشاء الخرائط الجينيّة بسبب محدودية تجارب تصالب الموقعين في إنشاء تلك الخرائط.

- يؤدي حدوث تعابر واحد بين ثلاثة مواقع جينية قريبة من بعضها إلى خلق تأشيبات جديدة (Novel recombinants) يمكن تحريها بين أفراد النسل.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التّعابر بين ثلاث مورّثات (Three-Point Cross)

- يُوضّح التّصالب بين زيجوت ثلاثية متخالفة الألائل *(AaBbCc)* وبين أخرى ثلاثية ألائل متنحية *(aabbcc)* الفائدة من استخدام ثلاثة مواقع في إنشاء الخريطة الجينيّة.
- إذا ما كانت هذه المورثات الثلاث مرتبطة فإن ترتيبها على ذراع الصّبغي إما أن يكون: *ABC* أو *CAB* أو *ACB*.
- لا يمنح الوالد الذي يملك فقط ثلاثة ألائل متنحيّة أي فائدة في الدّراسة الجينيّة بسبب أنّ أعراسه ستحمل مجموعة الألائل المتنحيّة نفسها.
- يمكن أن يعطي نسل الوالد متخالف الألائل صورةً عمّا حدث خلال الانقسام الانتصافي.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Three-Point Cross

Phenotypes	Genotypes	Numbers of progeny
ABC	*ABC/abc*	21
ABc	*ABc/abc*	77
AbC	*AbC/abc*	395
Abc	*Abc/abc*	4
aBC	*aBC/abc*	3
aBc	*aBc/abc*	397
abC	*abC/abc*	73
abc	*abc/abc*	30
		Total = 1000

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Three-Point Cross

- إذا كانت المواقع الجينية الثّلاثة المذكورة سابقاً متوزعةً على صبغيّات مختلفة فإنّ التّزاوج سيؤدي إلى ظهور ثمانية أنماطٍ ظاهريةٍ ومثلها جينيةٍ متساوية بين أفراد النّسل الجديد.

- نلاحظ بأنّ عدد الأفراد يختلف باختلاف الأنماط الظاهريّة, وبالتّالي يُوجد ارتباط بين مورّثتين على الأقل.

- مما يؤكّد وجود الارتباط الجيني هو عدم وصول نسبة تكرارات التّأشيب (التراكيب الجينيّة الجديدة) لحدود 50%.

- لتحري فيما إذا كانت هذه المورّثات الثّلاث مرتبطة مع بعضها يُدرس ارتباط كل مورثتين مع بعضهما على حدى في النّسل مع إغفال المورّثة الثّالثة.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

هل المورّثات مرتبطة مع بعضها؟

- الأنماط AC : 21 + 395 = 416.
- الأنماط AB : 21 + 77 = 98.
- الأنماط BC : 21 + 3 = 24.

- نلاحظ بأن القيم الثلاثة بعيدة جداً عن القيمة 250 والتي تمثّل الربع في حال كانت المورّثات الثّلاثة منفصلة تماماً عن بعضها, وبالتّالي ترتبط المورّثات A و B و C مع بعضها.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تحديد ترتيب المورّثات

- لتحديد ترتيب المورّثات على الصّبغي نقارن التّراكيب الجينيّة الأكثر تكراراً مع تلك الأقل تكراراً في النّسل.

- النّمطان الظّاهريان ***AbC***(395) و ***aBc*** (397) هما الأكثر تكراراً [(صبغيات بدون تعابر ويرمز لها اختصاراً بـ NCO (Noncrossover)].

- نستنتج من ذلك بأنّ المورّثات الثّلاث على صبغيين مختلفين: ***AC*** على صبغي و ***B*** على الصّبغي الآخر المشابه.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تحديد ترتيب المورّثات

- ينجم النّمطان الظّاهريان ***aBC***(3) و ***Abc*** (4) الأقل تكراراً عن حوادث تعابر مضاعف يُرمَز له اختصاراً بـ DCO (Double crossover) على كلٍّ من طرفي المورّثة المتوسّطة.

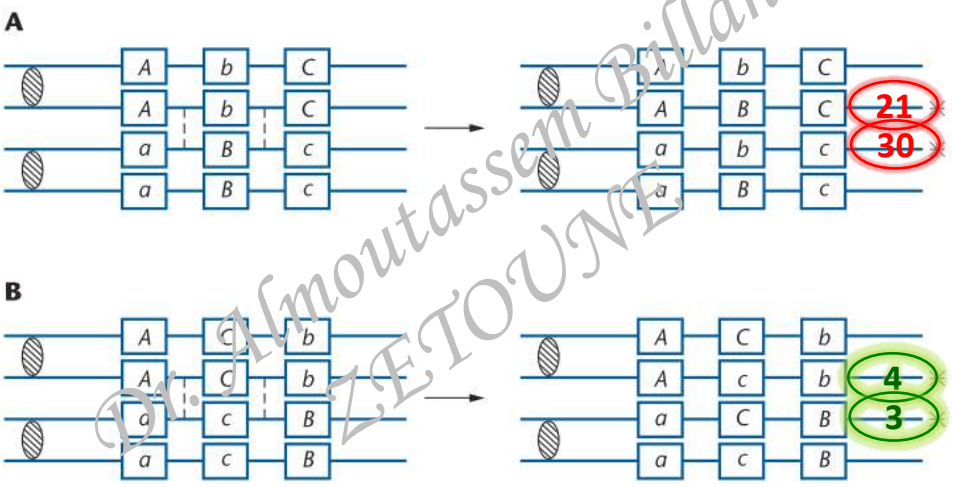
- إذا كانت المورّثة ***B*** في المنتصف, عندئذ وبالاعتماد على النّمط الجيني الوالدي ***AbC/aBc*** فإن التّعابر سيعطي الأليلين ***ABC*** و ***abc***. (ليسا النّمطان الأقل تكراريّة, وبالتّالي المورّثة ***B*** ليست في المنتصف).

- إذا كانت المورّثة ***A*** في المنتصف, عندئذ وبالاعتماد على النّمط الجيني الوالدي ***bAC/Bac*** فإن التّعابر سيعطي الأليلين ***baC*** و ***BAc***. (ليسا النّمطان الأقل تكراريّة, وبالتّالي المورّثة ***A*** ليست في المنتصف).

- إنّ النّمطين ***Acb*** و ***aCB*** هما من الأنماط الأقل تكراراً. وسيكون ترتيب المورّثات بالنسبة للوالد ثلاثي متخالف الألائل هو ***ACb/acB***. (لأنّ التّعابر المضاعف أقل حدوثاً وسينجم عنه أقل قيم بين التّكرارات المشاهدة).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تحديد ترتيب المورّثات



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNI

حساب المسافة بين المورّثات الثّلاث

- تحسب المسافة على الخريطة الجينية اعتماداً على المعطيات المتوفرة وذلك بجمع كل التّعابرات الحاصلة بين موقعين وتقسيم الرقم النّاتج على العدد الإجمالي للصبغيات المأشبة وغير المأشبة.

- يبلغ العدد الكلي للتعابر الوحيد (SCO) الحاصل للموقعين A و C والذي يولّد صبغيات تحمل النّمطين *AcB* (77) و *aCb* (73). ويبلغ تعداد الصّبغيات الخاضعة للتّعابر الثّنائي (DCO) والحاملة للنمطين *Acb* (4) و *aCB* (3). يُحسب معدل التأشيب بين الموقع A و C كما يلي:

[(77 + 73 + 4 + 3) / 1000] x 100 = 15.7 mu

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNI

حساب المسافة بين المورّثات الثّلاث

- يبلغ عدد الصبغيات الخاضعة للتعابر الوحيد بين الموقعين C و B و الحاملة للنمطين *ACB* (21) و *acb* (30), وتلك الخاضعة للتّعابر المضاعف *Acb* (4) و *aCB* (3). يُحسب معدل التّأشيب بين الموقع C و B كما يلي:

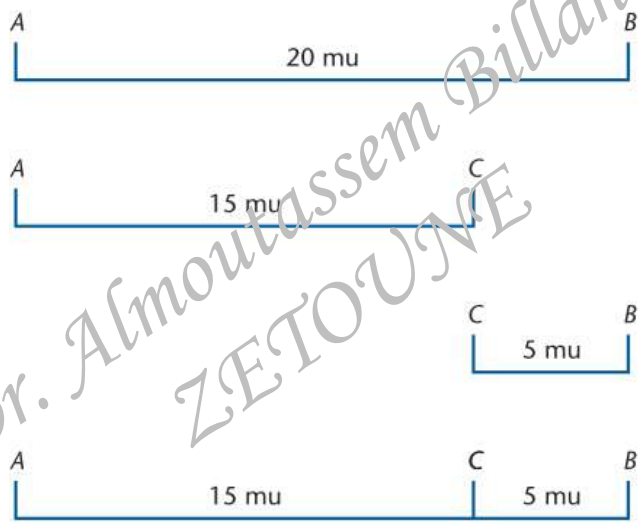
[(30+ 21+ 4 + 3) / 1000] x 100 = 5.8 mu

- يُحسب معدل التأشيب بين الموقع A و B بالاعتماد على بيانات التّصالب مع إهمال الموقع المتوسط كما يلي:

[(21+ 30+ 77+ 73) / 1000] x 100 = 20.1 mu

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

حساب المسافة بين المورّثات الثّلاث



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

ملاحظات هامّة حول التّرابط الجيني

- نادراً ما يكون ارتباط المورّثة مع غيرها من المورّثات كاملاً, بسبب أن حادثة التّعابر بين شقّي الصِّبْغِيِّ اللَّامُتَآخَيين خلال الإنقسام الانتصافي.
- إذا كانت تكرارية التّراكيب الجينية الجديدة 50% فهذا يعني بأنّ المورّثتين موجودتان على صبغيين مختلفين, أو هما بعيدتان جدّاً عن بعضهما على الصبغي نفسه.
- إذا كانت تكرارية التّراكيب الجينية الجديدة أقل من 50% فهذا يعني أنّ المورّثتين مرتبطتان جينياً على الصبغي نفسه (غير متفارزين بشكل مستقل).
- إذا كانت تكرارية التّراكيب الجينية الجديدة أكبر من 0% فهذا يعني بأنّ المورّثتين مرتبطتان ولكن بشكلٍ غير كامل.
- إذا كانت تكرارية التّراكيب الجينية الجديدة 0% فهذا يعني بأنّ المورّثتين مرتبطتان بشكلٍ كامل.

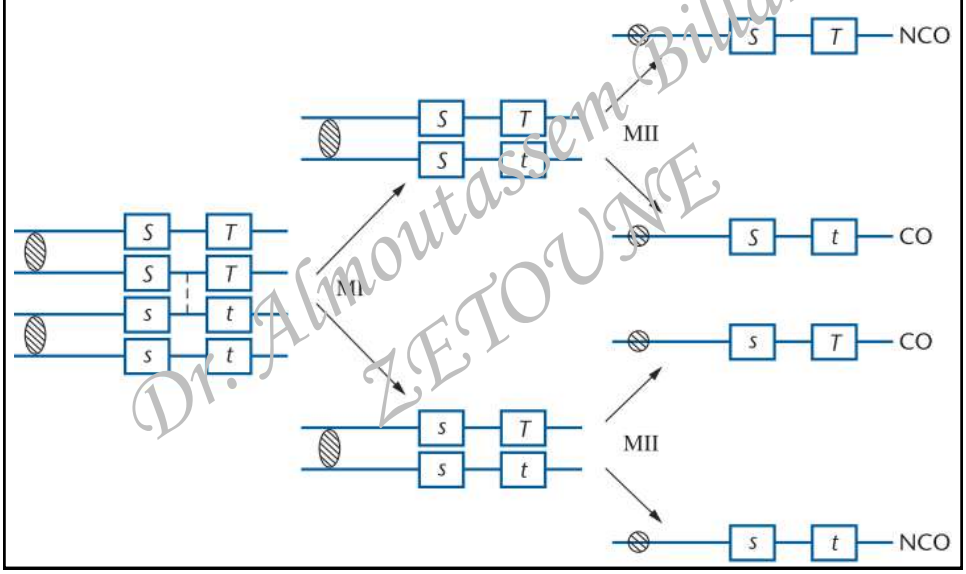
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مسألة كيف نحدّد النّمط الجيني الوالدي؟

- أظهر التزاوج ***SsTt X sstt*** بأن الأنماط الظاهرية ST و st تشكّلان الأغلبية بين مجمل الأنماط الظّاهرية.
- هل النّمط الجيني للوالد هو: ***St / sT*** أم ***ST / st*** ؟
- تمثّل أغلبية الأنماط الظّاهريّة الصّبغيات غير المؤشبة, أي الصّبغيّات الوالديّة.
- نتيجةً لما سبق يكون التّرتيب الجيني للوالد ثنائي متخالف الألائل على النّحو التالي: ***ST/st*** , ويجب أن يُمثّل التّزاوج على النّحو التّالي: ***ST/st X st/st***.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مسألة كيف نحدّد النّمط الجيني الوالدي؟



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Chi-Square Distribution: Testing for Significance

- **يعد اختبار كاي مربع [Chi-square (χ^2) test] وسيلة إحصائية يُطبّق غالباً على نتائج التّصالبات الجينية.**

- **تقارن القيم النّاتجة عن تجربةٍ ما مع تلك المتوقّعة من أجل نمط معيّن من الوراثة (Inheritance). ثم تقيَّم النّتائج لتحديد فيما إذا كانت النّتائج المشاهدة تعكس اختلافات مقبولة عن القيم المتوقّعة أو فيما إذا كانت الفرضية الموضوعة غير مقبولة.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لتطبيق اختبار كاي2

- يُبدي (من بين 1000 فردٍ من النسل) 720 نمطاً ظاهرياً معيناً و 280 نمطاً ظاهرياً مخالفاً, أي النّسبة المشاهدة هي: 2.6 إلى 1, والسؤال المطروح هل تتماشى هذه النّسبة المشاهدة مع النّسبة 3 إلى 1؟

- إذا كانت نتائج هذا التّزاوج تتبع المعدّل 3 إلى 1 فعندها يجب الحصول على نمطين ظاهريين يبلغ تعداد أفرادهما 750 و 250 على التّوالي.
تُحسب قيمة $\chi 2$ وفق المعادلة التالية:

$$\sum \frac{(O-E)^2}{E}$$

- يُمثّل O عدد الحالات المشاهدة, و E الرقم المتوقّع للحالة. تساوي قيمة $\chi 2$ بالنسبة لمثالنا السّابق:

$$\left[\frac{(720-750)^2}{750}+\frac{(280-250)^2}{250}\right]=2.4$$

Dr. Moutassem Billah ZITOUNI

مثال لتطبيق اختبار كاي2

- في مثالنا كانت قيمة كاي مربع 2.4 وهي أقل من 3.84 وبالتّالي فإنّ المعدّل الجيني المُفتَرض (3 : 1) صحيح.

	Probability							
DF	0.99	0.90	0.70	0.50	0.20	0.05	0.01	0.001
1	0.00016	0.016	0.15	0.46	1.64	3.84	6.64	10.83
2	0.02	0.21	0.71	1.39	3.22	5.99	9.21	13.82
3	0.12	0.58	1.42	2.37	4.64	7.82	11.34	16.27
4	0.30	1.06	2.20	3.36	5.99	9.49	13.28	18.46
5	0.55	1.61	3.00	4.35	7.29	11.07	15.09	20.52
6	0.87	2.20	3.83	5.35	8.56	12.59	16.81	22.46
7	1.24	2.83	4.67	6.35	9.80	14.07	18.48	24.32
8	1.65	3.49	5.53	7.34	11.03	15.51	20.09	26.12
9	2.09	4.17	6.39	8.34	12.24	16.92	21.67	27.88
10	2.56	4.86	7.27	9.34	13.44	18.31	23.21	29.59

Dr. Moutassem Billah ZITOUNI

مثال لتطبيق اختبار كاي2

- لنفترض الآن بأن التّجربة السّابقة أجريت بناءً على فرضيّة أنّ معدّل الوراثة هو 2 : 1 . عندئذٍ تحسب قيمة $\chi 2$ وفق المعادلة التّالية:

$$\left[\frac{(720-666.7)^2}{666.7}+\frac{(280-333.3)^2}{333.3}\right]=12.78$$

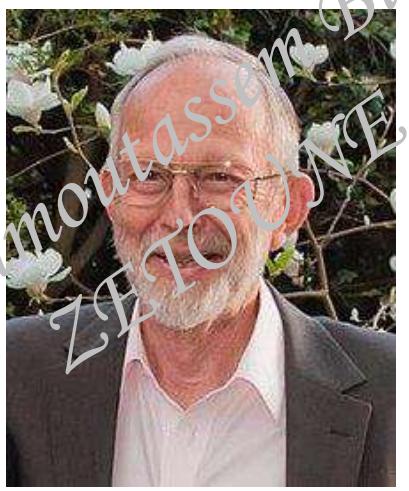
- إن قيمة كاي مربع المحسوبة (12.78) هي كبر من قيمة كاي مربع عند درجة حرية 1 ومستوى احتمال 0.001.
- يُوجَد فارق كبير بين القيم المشاهدة والقيم المتوقّعة.
- لا تعلل القيم المشاهدة المعدّل 2 : 1.

Detection and Estimation of Genetic Linkage in Humans

- تعتمد طريقة تحري الارتباطات لدى الإنسان في حساب نسبة التأشيب بين موقعين على تسجيل أكبر عدد من حالات حدوث التّأشيب من عدمه.
- لا تعتمد هذه الطريقة على معرفةٍ مسبقةٍ بنموذج الوالد متخالف الألائل الثّنائي, بل تجمع وتدمج المعلومات من عائلات مختلفة.
- استنبط العالم N. E. Morton هذه الطّريقة لتحديد الارتباط لدى الإنسان.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Newton Ennis Morton
(21 December 1929 – 7 February 2018)
An American population geneticist



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

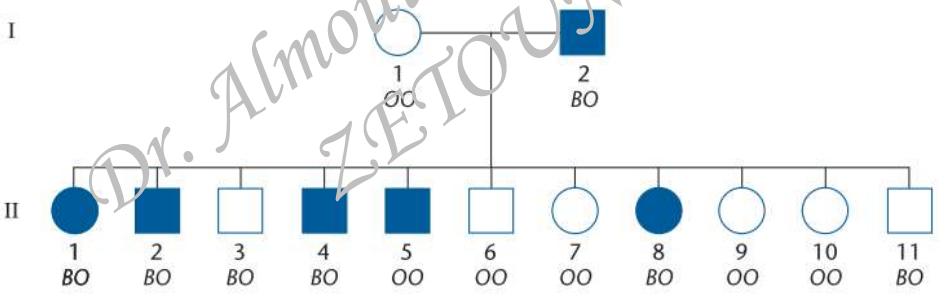
حَرَز لود (LOD Score)

- يرمز إلى نسبة التاشيب في دراسات الارتباط لدى الإنسان بالحرف تيتا (θ).
- تقارن طريقة مورتن بين احتمال أن يكون موقعان لدى مجموعة من الأقارب مرتبطين [(L(θ)] مع احتمال أن يكون الموقعان غير مرتبطين [(L(0.50)].
- تتراوح قيمة الاحتمال لدى وجود ارتباط (بما أن نسبة التاشيب (θ) غير معروفة) بين 0.50 و 0 ($0 < \theta < 0.50$).
- عندما يكون هناك تفارزٍ مستقلٍ ما بين موقعين تعادل نسبة θ الـ 0.50. هذا يعني بأنّ الموقعين إمّا على صبغيين غير متماثلين أو أنّهما على الصّبغي نفسه و لكن بينهما مسافة كبيرة.
- يسمى اللوغاريتم العشري لمعدل هذين الاحتمالين أي: $\log[L(\theta)/L(0.50)]$ بحَرَز لود (LOD score) و يُرمَز له بالحرف Z.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

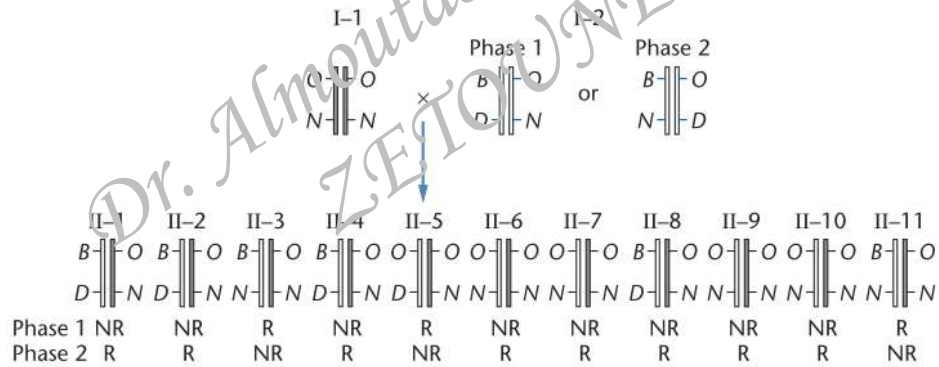
- تمثل الرموز B و O الألائل *ABO*B* و *ABO*O* لزمر الدم *ABO*.
- تدل الرموز الغامقة على وجود اختراق كامل لخلّة جسدية سائدة تدعى: مُتَلازِمَةُ الظُّفْرِ والرَّضَفَة (خلل تنسج ظفري وعظمي) (Nail-patella syndrome).



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- يُرمز للأليل الطّبيعي بـ *NPS1*N* و للأليل السّائد بـ *NPS1*D*.
- تعد متلازمة NPS مثالاً جيداً في دراسات الارتباط كونها أي المتلازمة سهلة التّشخيص, ولا تؤثر على العَيُوشِيَّة (إمكانيَّةُ الحَيَاة بَعْدَ الوِلاَدَة) (Viability) أو على الخصوبة (Fertility), و تظهر منذ الولادة.



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- الأب I– 2 متخالف ألائل بالنّسبة للـ *NPS* وبالنّسبة للموقع *ABO*.
- الأم I– 1 متماثلة ألائل بالنّسبة للـ *NPS* وبالنّسبة للموقع *ABO*.
- قد يحمل الأب التّوزع التّالي BD/ON ويُدعى النّموذج الأول, أو BN/OD و يُدعى النّموذج الثّاني.
- لنفرض أن الأب يحمل النّموذج الأول, بالتّالي سيورث الأولاد: II-1, II-2, II-4, II-6, II-7, II-8, II-9, II-10 أنماطاً غير مؤشرة لأنهم سيرثون من أبيهم إمّا الصّبغي الحامل لـ B/D أو الصّبغي الحامل لـ O/N.
- بناءً على ذلك فإنّ الأولاد II-3, II-5, II-11 يرثون من أبيهم صبغي مأشوب, وعندئذ يصبح احتمال استقبال تراكيب مأشوبة وغير مأشوبة: $(\theta)^3 (1 - \theta)^8$.

Dr. Almoutassem Billah ZEIDANE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- لنفرض أن الأب يحمل النّموذج الثّاني, بالتّالي سيرث الأولاد: II-3, II-5, II-11 من أبيهم صبغي غير مأشوب وبقية الأولاد سيرثون الصّبغي المأشوب, وعندئذ يصبح احتمال استقبال تراكيب مأشوبة وغير مأشوبة $(\theta)^8 (1 - \theta)^3$.
- بما أنّ النّموذجين الجينيين للأب لديهما فرص متساوية بالتالي سيصبح الاحتمال الكلي [L(θ)] للأولاد: $1/2 (1 - \theta)^8 (\theta)^3 + 1/2 (\theta)^8 (1 - \theta)^3$.
- قد تأخذ θ أي قيمة بين 0 و 0.50.
- مثلاً من أجل قيمة θ تساوي 0.10 يمكن حساب الاحتمالية وفق المعادلة التّالية:

$$\frac{L(0.10)}{L(0.50)} = \frac{1/2(1-0.10)^8(0.10)^3 + 1/2(1-0.10)^3(0.10)^8}{1/2(1-0.50)^8(0.50)^3 + 1/2(1-0.50)^3(0.50)^8} = \frac{2.152\times10^{-4}}{4.883\times10^{-4}} = 0.441$$

Dr. Almoutassem Billah ZEIDANE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- تحسب قيمة LOD score بأخذ لوغاريتم 0.441 أي -0.356, بكلمات أخرى يمكن أن نقول بأنّ Z(0.10) تساوي - 0.356.

- إذا كان الأب يملك النّموذج الجيني الأول عندها تحسب قيمة Z score وفق المعادلة التّالية:

$$\log\frac{(1-0.10)^8(0.10)^3}{(1-0.50)^8(0.50)^3} = \log\frac{4.305\times10^{-4}}{4.883\times10^{-4}} = -0.055$$

- إذا كان الأب يملك النّموذج الجيني الثّاني عندها تحسب قيمة Z score وفق المعادلة التّالية:

$$\log\frac{(1-0.10)^3(0.10)^8}{(1-0.50)^3(0.50)^8} = -4.826$$

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- إذا لم يكن النّموذج الجيني معروفاً فستتراوح نتائج Z scores كما هو مبيّن في الجدول بين -5.993 و +0.029:

θ	0	0.001	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.45
Z score	$-\infty$	−5.993	−3.025	−1.071	−0.356	0.138	0.209	0.095	0.029

- اتفق اصطلاحياً بأن قيمة LOD score مساويةٌ لـ 3.000 + أو أعلى تعد الحد الذي يحتمل فيه بأنّ موقعين جينيين (على الصبغيّات الجسديّة) مرتبطان.

- تشير قيمة LOD score المساوية لـ 2.000 - إلى نفي وجود الارتباط بين موقعين جينيين (احتمال 1 إلى 100 بوجود ارتباط بين الموقعين).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مثال لحساب حَرَز لود (LOD Score)

- أعطت نتائج دراسة موسّعة للارتباط ما بين الموقعين *NPS* و *ABO* شملت 25 شجرة نَسب قيمة 31.235 + من أجل قيمة Z(0.10).

θ	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40
Z score	28.159	31.235	30.405	27.756	23.983	19.434	9.048

- كشفت الدّراسات الجينية لاحقاً بأنّ المورّثتين *ABO* و *NPS* متوضّعتان على التّرتيب في: 9q34.2 و 9q33.3.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

العوامل المؤثرة على حساب حَرَز لود (LOD Score)

- تُحسب قيم LOD score في معظم الدّراسات باستخدام برامج حاسوبيّة وبوجود خيارات تأخذ بالحسبان تأثير العديد من العوامل. تساعد هذه البرامج على حساب مجال كامل لقيم LOD score وتحديد القيمة العظمى.

ولكن

- قد نحصل على قيم LOD score خاطئة بسبب:

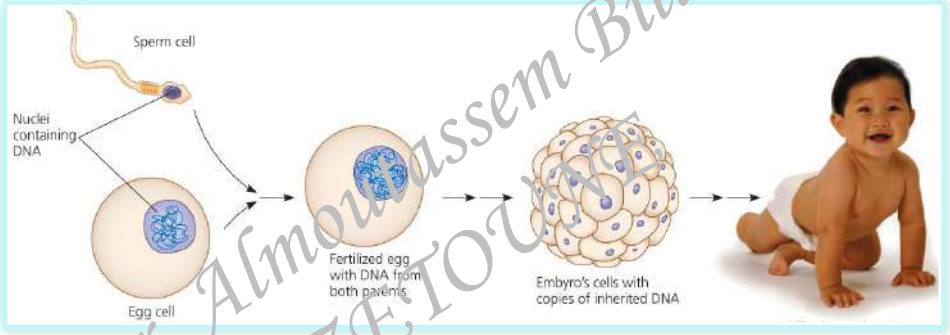
- إذا ما عُدّ شخص في عداد الأصحاء أثناء الدّراسة و تبيّن لاحقاً عكس ذلك.
- الانتفاذ النّاقص أو عمر بدء هجوم المرض.
- اختلاف تكرارات التأشيب ما بين الذكور و الإناث.
- التشخيص الخاطئ.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

المحاضرة السّادسة
الزّيوغ (الشّذوذات) الصّبغيّة

Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

الدّورة الخلويّة (The cell cycle)



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الانقسام التّفتّلي

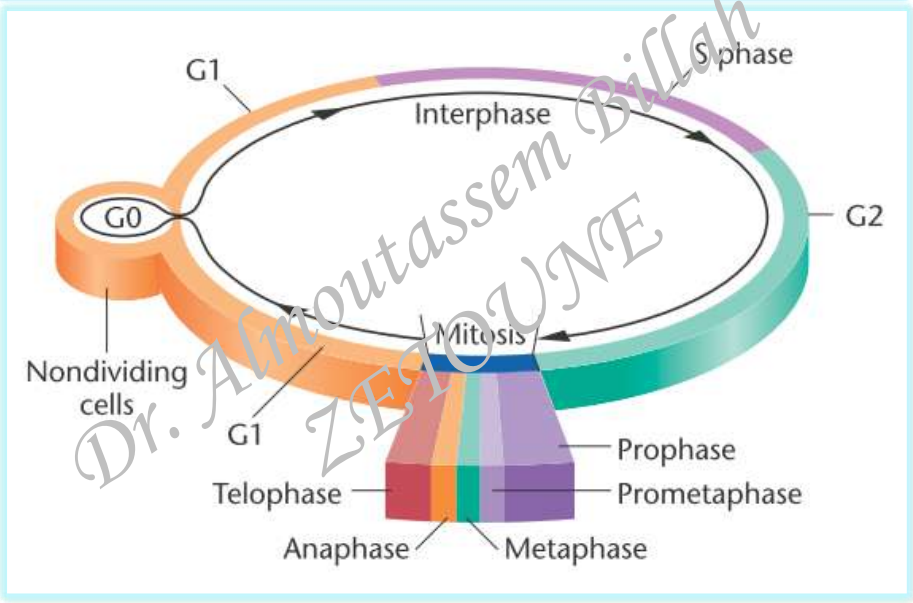
- يتواجد في الحالة الطبيعيّة في نواة اللاَقِحَة البشرية (Zygote: Fertilized human egg) 46 صبغي, أو 23 شفعاً (Pairs).
- في نهاية الانقسام الأول الذي تخضع له اللاقحة تحوي نواة كل خلية بنت على 23 شفعاً وبعد 40 انقساماً تالياً تحوي نواة كل خليّة من آلاف الخلايّا المتولّدة على 23 شفعاً.
- يضمن الانقسام التّفتّلي (Mitotic cycle) استقبال كل خليّة بنت العدد نفسه من الصّبغيّات الموجود في الخليّة الأم بعد كل انقسام.
- تدعى الخلايا التي لا تولّد أعراساً والتي تملك ثنائيةً من كل صبغي (ضِعْفانِي ;Diploid أو 2n) بالخلايا الجَسَدِيَّة (Somatic cells).

الانقسام الانتصافي

- تتولد الأَعْراس (Gametes) نطفةً (Sperm) كانت أم بويضةً (Ova) عن انقسام خلوي, ولكنها تحوي نصف العدد من الصّبغيّات الموجودة في الخليّة الأم.
- يضمن الانقسام الانتصافي (Meiosis) بأن تستقبل كل خليّة منتشة واحد من كل زوج من الصّبغيّات أي 23 صبغي.
- تملك الأعراس عدداً مفرداً من الصّبغيّات (فَرْدانِي :Haploid أو 1n) وتتولد من الخلايا المولّدة للأعراس (Germ line cells).

Dr. Almoutassem Billah ZEROUNE

أطوار الدّورة الخلويّة



مقدّمة عن الصّبغيّات

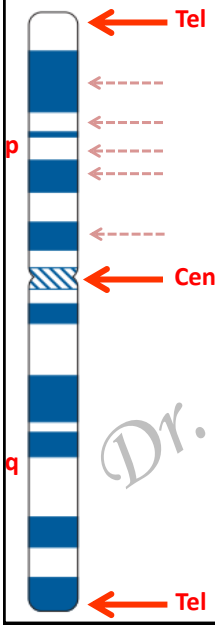
- استطاع العالمان **Joe Hin Tjio** و **Albert Levan** في العام **1956** تطوير تقنيّة يمكن من خلالها رؤية الصّبغيّات.

- أثبت العالمان **Tjio** و **Levan** بأنّ عدد الصّبغيّات عند الإنسان **46**, وكان يُعتقد سابقاً بأنّ عددها يتراوح بين **45** و**48** صبغياً, وبأنّ الأنثى لديها عدد أكبر من الصّبغيّات مقارنةً بالذّكر.

- يُحدد الصبغي **Y** الذّكورة (**Maleness**) ويُرمَز لها بـ ♂, ويُحدد وجود صبغيين **X** الأنوثة (**Femaleness**) ويُرمَز لها بـ ♀.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Par Coeur الصّبغيّات (Chromosomes)

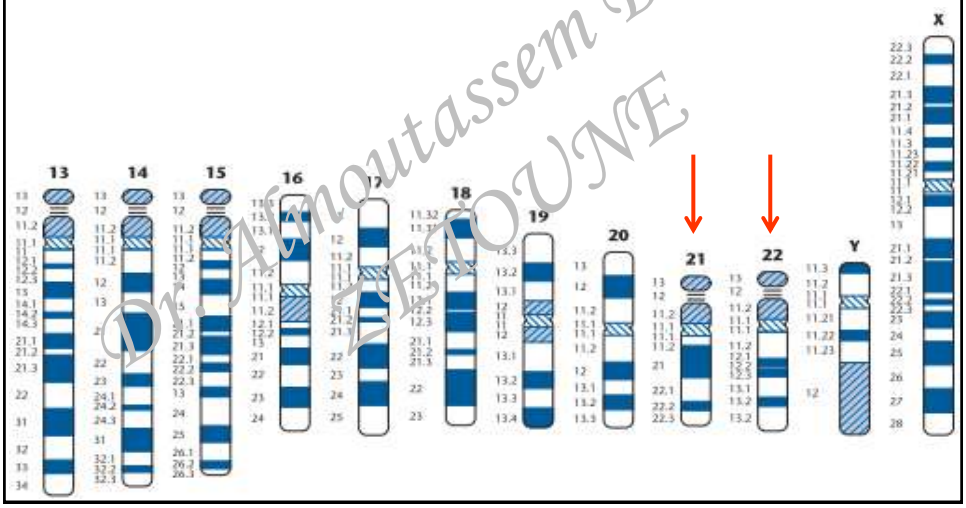


- Chroma: meaning “color”
  Soma: meaning “body”
- يتواجد لدى الانسان 23 زوجاً من الصّبغيات (22 جسدي و 1 محدد للجنس).
- يحوي الصّبغي على عدد كبير من المورّثات المرتّبة بشكل خطّي. يسمى موقع المورّثة على الصّبغي بـ Locus, وجمعها مواقع أو Loci.
- نميّز في الصبغي بعد تلوينه: القُسَيم المَرْكَزِيّ (Centromere), والقُسَيم الطَرَفِيّ (Telomeres), والذراعين (Arms), والعصابات (Bands).

Dr. Amoutassem Billah ZEITOUNE

الصّبغيّات (Chromosomes)

- صنفت الصّبغيّات في البداية بحسب طولها من 1 إلى 22 بالإضافة للصبغيين المسؤولين عن تحديد الجنس. ولا يعكس دائماً ترتيب الصّبغيات طولها الحقيقي, فالصّبغي 22 أطول قليلاً من الصّبغي 21.



Dr. Amoutassem Billah ZEITOUNE

العُصابات (Bands)

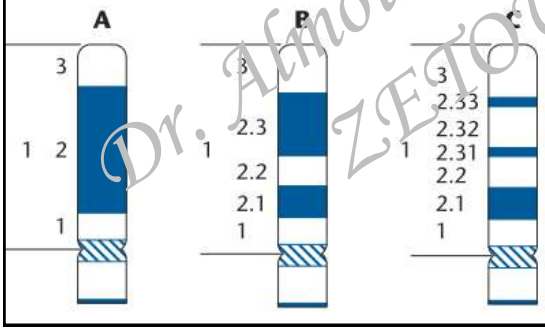
- يقصد بالعُصابات المناطق المعتمة والمناطق غير الملونة التي تتوزّع على طول الصّبغي بحسب المُلوِن المستخدم وشروط التّلوين المطبقة.
- يكون نمط توزع العُصابات وحجمها مميزاً لكل صبغي.
- لم تتضح حتى الأن الآلية الفيزيائية والجزيئية لتلوين الصّبغيّات وتوزع العُصابات على طول الصّبغيّات, والذي قد يُفسّر إمّا بـ:
  - اختلاف في تسلسل النّوكليوتيدات على طول الصّبغي.
  - اختلاف في البنية الفراغية لمنطقة ما دون غيرها.
  - ارتباط بروتينات مع منطقة دون غيرها.
- نميز في كل صبغي, بغضّ النّظر عن الأساس الفيزيائي والجزيئي للتلوين, نمطاً محدداً من توزع العُصابات عليه.

Chr 3 Chr 6

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

التّسمية (Nomenclature)

- تطورت التّسمية الاصطلاحية للعُصابات وللمناطق الملونة في الصّبغيات مع تحسّن طرائق التلوين ودقتها.
- قُسِّم كل صبغي إلى ذراعين طويل (q) وقصير (p).
- قُسِّم كل ذراع إلى منطقة / مناطق, واستخدمت الأرقام العربية لترقيم المناطق الملوّنة ابتداءً من القسيم المركزي وحتى الطّرفين الانتهائين من كل صبغي.
- قُسِّمت كل منطقة إلى عُصابات, واستخدمت الأرقام العربية لترقيمها.
- قُسِّمت كل عُصابة إلى تحت عُصابات, واستخدمت الأرقام العربية لترقيمها.

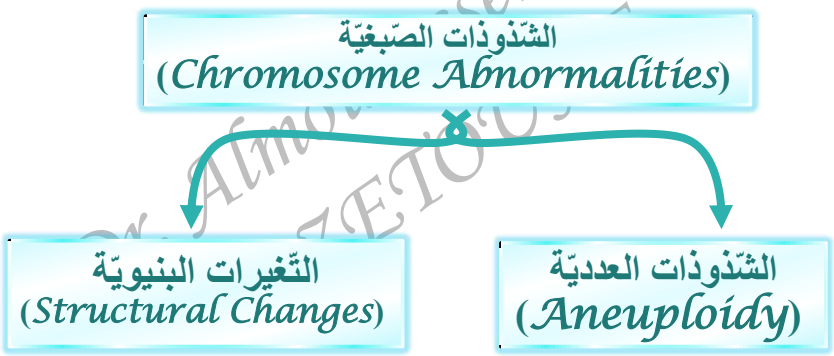


Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

- يظهر الشكل A تلويناً ذا دقة منخفضة *(Low band resolution)*.
- يظهر الشكل B تلويناً ذا دقة أعلى *(Higher band resolution)*.
- يظهر الشكل C تلويناً ذا دقة أعلى من B.

الوراثة الخلويّة (CYTOGENETIC)

- الهدف من دراسة الوراثة الخلويّة هو تشخيص أمراض تُعزى لشذوذات صبغيّة مفترضة (معروفة أو غير معروفة).

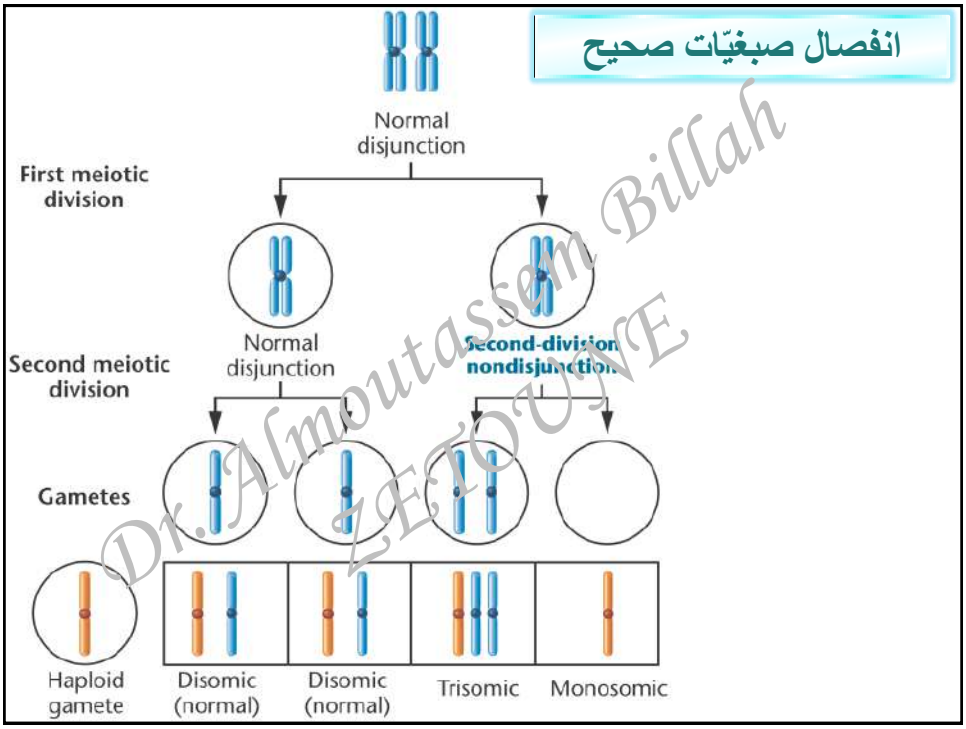


اخْتِلالُ الصِّيغَةِ الصِّبْغَيَّة (Aneuploidy)

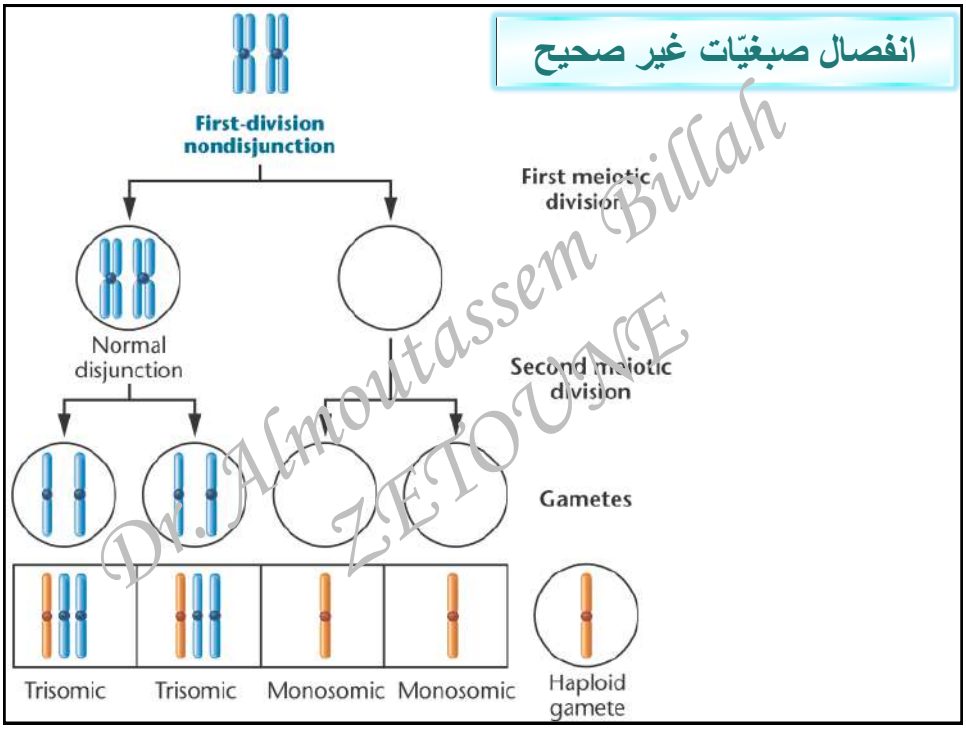
- ينجم اختلال الصّيغة الصّبغيّة عن اكتساب أو خسارة صبغي كامل.
- يحدث الشذوذ العددي بسبب عد انفصال (nondisjunction) الصّبغيّات عن بعضهما خلال الانقسام الانتصافي (Miosis) أو التَفَتُّلِي (Mitosis).
- يؤدي تشكل عرس (Gamete) حامل لصبغي زائد, أو فاقد لصبغي إلى تكوّن جنين يحمل: تَثَلُّث صبغي (Trisomy), أو أُحَادِ من الصبغي (Monosomy).

Dr. Almoutassem Billah ZETODENT

انفصال صبغيّات صحيح



انفصال صبغيّات غير صحيح



Dr.Almoutassem Billah ZETOUNE

اصطلاحات تسميات اختلال الصّيغة الصّبغيّة

Term	Explanation
Aneuploidy	$2n \pm x$ chromosomes
Monosomy	$2n - 1$
Disomy	$2n$
Trisomy	$2n + 1$
Tetrasomy, pentasomy, etc.	$2n + 2$, $2n + 3$, etc.
Euploidy	Multiples of n
Diploidy	$2n$
Polyploidy	$3n$, $4n$, $5n$, . . .
Triploidy	$3n$
Tetraploidy, pentaploidy, etc.	$4n$, $5n$, etc.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

أمثلة عن اخْتِلال الصِّيغَةِ الصِّبْغَيَّة

- **أمثلة عن الـ Trisomy:**
  - **Down syndrome: 47,XX,+21 أو 47,XY,+21.**
  - **Edwards syndrome: 47,XX,+18 أو 47,XY,+18.**
  - **Patau syndrome : 47,XX,+13 أو 47,XY,+13.**
  - **Klinefelter syndrome: 47,XXY.**
  - **Triplo X: 47,XXX.**
  - **47,XYY**
- **أمثلة عن الـ Monosomy:**
  - **Turner syndrome: 45,X.**

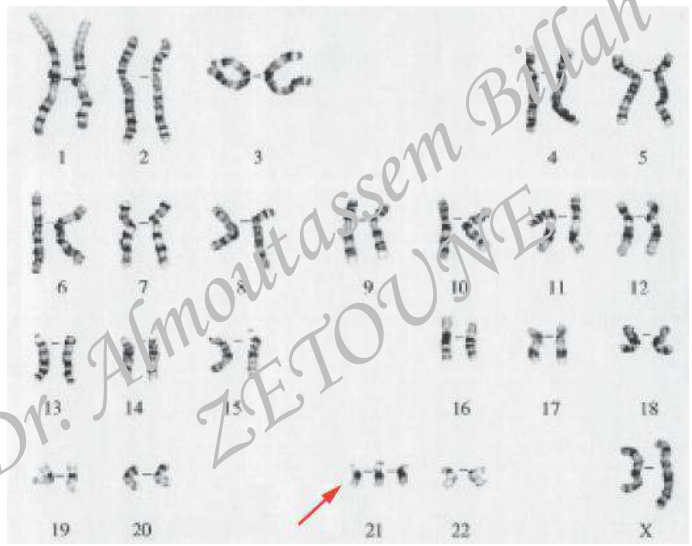
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

متلازمة داون

- مُتَلاَزِمَةُ تَثَلُّثِ الصِّبْغِيِّ 21 (Trisomy 21) أو متلازمة داون (Down syndrome). تُكتَب الصيغة الصبغية للبنت حاملة لهذا التثلث على الشّكل التّالي: 47,XX,+21، أما الذّكر فتُكتَب كالتّالي: 47,XY,+21.

- تصاحب متلازمة داون مجموعة من الأعراض منها: تخلّف عقلي (Mental retardation) تأخّر في النّمو، قصر في العظام، وجه مميّز كبير ومسطح مع أنف صغير وطية جفن مميزة. يبلغ تكرار (Frequency) متلازمة داون نحو 1 لكل 800 مولود حي.

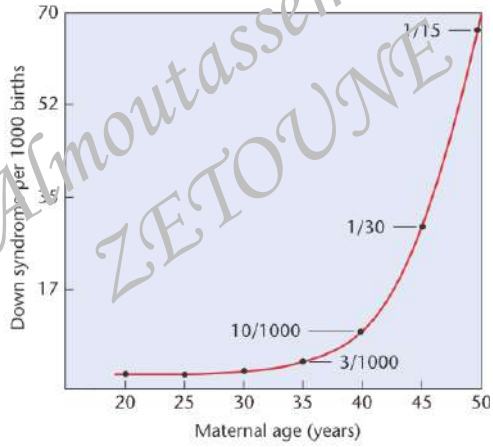
النّمط النّووي لأنثى مصابة بمتلازمة داون



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تكرارية حدوث متلازمة داون وعمر الأم

- نصف المصابين بمتلازمة داون ولدوا لأمهات عمرهن أقل من 35 سنة.
- على الرغم من أنّ حدوث خلل في توزّع الصّبغيّات أثناء الانقسام الانتصافي يزداد مع عمر الأم, إلاّ أنّ الآلية الجزيئيّة لحدوث هذا الخلل غير معروفة بدقّة.



متلازمة باتو

- تصيب هذه المتلازمة 1 من بين كل 25000 مولود حي. تُكتَب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة باتوعلى الشكل التالي: 47,XX,+13، أما الذكر فتُكتَب صيغته كالتالي: 47,XY,+13.
- تسبب هذه المتلازمة تشوهات: وعائية قلبيّة (Cardiovascular) مثل العَيوب في الحَاجِزِ البُطَيْنِيّ والأُذَيْنِيّ (Ventricular and atrial septal defect)، عينية (Ocular)، هيكلية (Skeletal)، تناسلية بولية (Genitourinary)، قِحْفِيّة وَجْهِيّة (Craniofacial)، بالإضافة لتخلّف عقلي وخيمٍ، لذا يموت غالبية المواليد في الشهر الأول من الولادة، وقلّة منهم يتابعون حياتهم لأكثر من 12 شهراً.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

النّمط النّووي لذكر مصاب بمتلازمة باتو

متلازمة إدوارد

- تصيب هذه المتلازمة 1 من بين كل 8000 مولود حي، مع العلم أن 5% فقط من الزياجيت الحاملة للصبغي 18 الزائد تتابع الحمل حتى الولادة. تُكتَب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة إدوارد على الشكل التالي: 47,XX,+18، أمّا الذّكر فتُكتَب صيغته كما يلي: 47,XY,+18.

- يُبدي الأطفال المصابون بمتلازمة إدوارد تشوهات وخيمة (Severe abnormalities) عند الولادة منها: تشوهات في القلب، صِغَر الرَّأس أو صَعَل (Microcephaly)، صِغَر المُقْلَة (Microphthalmia)، تأخّر نمو وخيم (Severe growth retardation)، تشوهات كلوية وهضمية وعظمية وغدية ورئوية، تخلف عقلي. يموت الأطفال المصابون قبل السنة الأولى من عمرهم، وقد يعيش ثلةٌ منهم للعشرين من العمر.

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

متلازمة كلينفيلتر

- تشاهد لدى الذكور بتكرار 1 من كل 600 وتكون الصيغة الصبغية لديهم: 47,XXY.

- الرجل الحامل للصبغي X الزائد عقيم (Infertile) بسبب عدم قدرته على إنتاج النطاف. وتتنوع الأعراض لدى المصابين بهذه المتلازمة ما بين طول للقامة غير المتناسق (أطرافٍ وأذرعٍ طويلة ويدين كبيرتين)، وقد تلامس هذه المتلازمةً قدراتهم الذهنية (Mental capabilities) دون الجنسية منها .

متلازمة تثلّث الصبغي X

- نجده في واحدة من بين كل 1000 أنثى. تُكتب صيغتها الصبغية على النحو التالي:47,XXX.

- لا يوجد مجموعة مميزة من الأعراض تصاحب هذا التثلث. ذُكِرَ أنّ كثيراً من الفتيات الحاملات للصبغي X الزائد يعانين مشاكل في التعلّم .

Dr. Moutasem Birjah ZETO ONE

تثلّث الصبغي Y

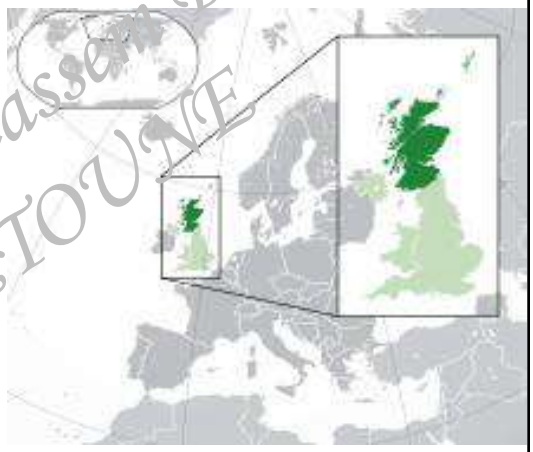
- نجده في واحد من بين كل 1000 ذكر وتكون صيغته الصبغية 47,XYY.

- لا توجد علامات حيوية مميزة لوجود هذا الصبغي الزائد، ويكون المصابون طبيعيين من ناحية الخصوبة والذّكاء مع طول القامة وميل للعدوانية .

Almoutassem Billah ZETOUNE

(Jacobs syndrome) 47,xyy

Patricia Ann Jacobs (born 1934) is a Scottish geneticist and is Professor of Human Genetics.



Scottish Prison

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

(Jacobs syndrome) 47,xyy

- عام 1965, أجرت Patricia Jacobs الباحثة في مجال الوراثة البشريّة, دراسةً على 315 مسجوناً في سجن Scottish.
- وجدت الباحثة بأنّ 9 أفراد منهم يملكون النمط 47,XYY.
- استنتجت Jacobs بأن الصبغي Y الزّائد يُسبب زيادةً في الطول (أكثر من مترين) يودي بالفرد لأن يكون عدوانياً.
- عام 1975, نقض كلٌّ من العالمين Stanley Walzer و Park Gerald تلك النّظريّة, وأثبتا في دراستيهما على المواليد في مشفى Boston للنّساء بأنّ الصّبغي Y بريءٌ من السّلوك العدواني.

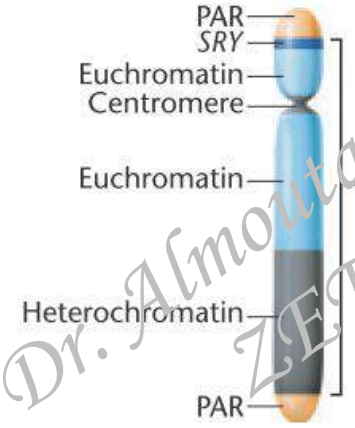
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الصّبغي Y

- بيّنت نتائج مشروع الجينوم البشري (Human Genome Project) بأنّ الصبغي Y يحوي 50 مورّثة مقارنةً بالصّبغي X الذي يحوي 1000 مورّثة.
- تتشابه بعض المورّثات الموجودة في الصّبغي Y مع أخرى موجودة في الصّبغي X.
- يتشارك الصّبغيان Y و X بمنطقتين تسميان PAR, وبهما يتشابك الصبغيان المذكوران خلال الانقسام الانتصافي.
- يتفرّد الصبغي Y باحتوائه على المورّثة SRY (sex-determining region Y). تُرمّز هذه المورّثة بروتين TDF (Testis determining factor) والذي يلعب دوراً هامّاً في تطور الخصيتين أثناء الحمل وتحديد جنس الذّكر.
- TDF عامل انتساخ يقوم بتفعيل انتساخ العديد من المورّثات مثل: *SOX9*, *SF1*,*Fgf9* .

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مناطق الصّبغي Y



Key: PAR: Pseudoautosomal region
SRY: Sex-determining region Y
MSY: Male-specific region of the Y

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

متلازمة تيرنر

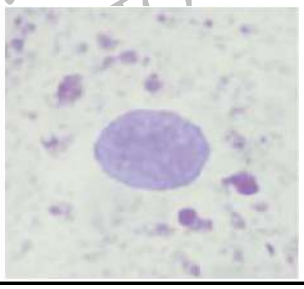
- تكون الصيغة الصبغية للفتيات الحاملات للنقص في الصبغي X هي: 45،X.

- تتّصف الإناث الحاملات لهذه المتلازمة بالعقم (النفاد الباكر للجريبات) وقصر القامة. ويمكن أن نتلمس كثيراً من الصفات الفيزيائية (Physical features) لدى هؤلاء النسوة مثل الرقبة الثخينة، وقد تعاني بعض منهن تشوهات كلوية وقلبية وعائية. تختلف المراجع في وجود تأثيرات لغياب الصبغي X على الذكاء، مع العلم أن قدرات الإدراك الفراغي (Spatial perception) والمهارات الحركية (Motor skills) قد تتأثر .

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

جسيم بار (Barr body)

- لاحظت الباحثة Murray L. Barr وجود بنية داكنة في خلايا مأخوذة من إناث القطط دون ذكورها.
- أُطلق على هذه البنية جسيم بار (Barr body).
- أثبت الباحث Susumu Ohno لاحقاً بأنّ جسيم بار ما هو إلاّ أحد الصبغيين X.
- وضعت الباحثة Mary Lyon فرضيتها, التي تحمل اسمها (Lyon hypothesis),
- وفيها تفترض بأنّ أحد الصبغيين X يتثبّط بشكلٍ عشوائيٍ خلال المراحل الأولى لتطور الجنين.



جسيم بار في عدة أنواع من الخلايا

Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

آلية تثبيط الصّبغي X

- يحوي الذّراع الصّغير في الصّبغي X موقعاً يُسمى X inactivation center ; اختصاراً يُرمَز له Xic.
- يمتد الموقع Xic على 1Mb ويحوي مورّثات أربع.
- يُعبّر هذا الموقع فقط في الصّبغي X المُثبَّط (Inactivated).
- تُنتِج المورّثة *XIST* (X-inactive specific transcript) رنا لا يُترجَم وإنّما يغطي الصّبغي X الذي يحمل المورّثة *XIST*.
- تُنتِج المورّثتان *Tsix* و *Xite* رنا لا يُترجَم (noncoding RNA), ويعتقد بأنّهما يلعبان دوراً هاماً في تثبيط الصّبغي X.

آلية اختيار الصّبغي X المُثبَّط

- يرتصف الصبغيان X عند الموقع Xic, ثم يتم عد الصّبغيّات X وتثبيط كل الصّبغيّات ما عدا واحداً منها.
- يتم اختيار الصبغي الذي سيثبَّط بشكل عشوائي.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

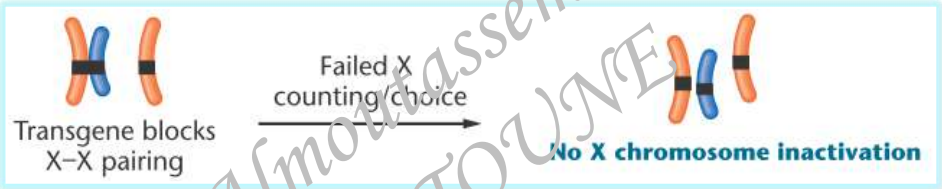
آلية اختيار الصّبغي X المُثبَّط

- يؤدي حذف الدورئة *Tsix* الموجودة في الموقع Xic إلى منع ارتصاف الصّبغيّات X بشكلٍ صحيح, ممّا يسبب فوضى في تثبيط تلك الصّبغيّات.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

آلية اختيار الصّبغي X المُثبَّط

- يسبب إضافة الدورئة *Tsix* إلى صبغيّات جسديّة فوضى في عدّ الصّبغيّات X وفي تثبيطها .



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

التّغيرات البِنْيَويّة (Structural Changes)

- الشذوذات البنيوية : هي خلل في شكل أو بنية صبغي ما نتيجة انكسار في طاقي الـ DNA في هذا الصبغي ثم التئامهما في غير مكانهما الطبيعي, أو فقد الشدّفة المكسورة بشكل تام.
- يحدث الانكسار بشكل طبيعي أحياناً خلال عملية الانقسام الانتصافي وتسمى هذه الحاثة بالتَّعابُر (Crossing over).
- يحدث الانكسار بشكل ضار بسبب عوامل محيطية: الاشعاعات (UV, γ, X rays) أو المواد المسرطنة (Carcinogens).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

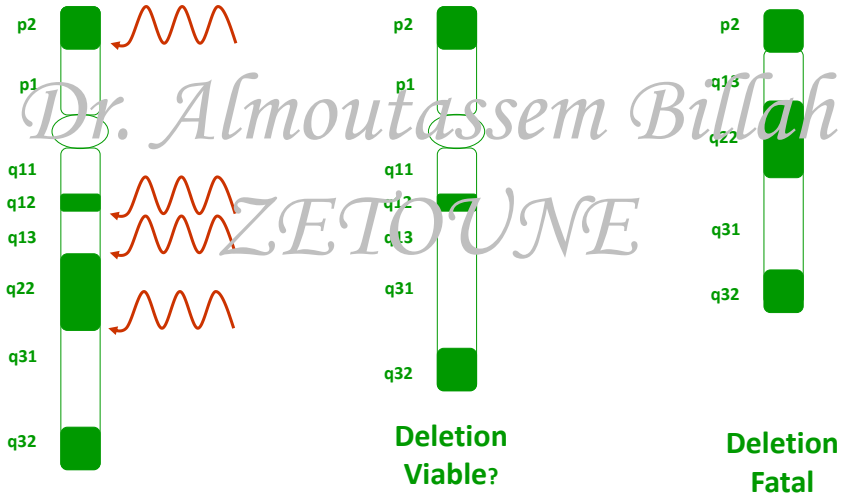
التغيرات البِنْيَويّة (Structural Changes)

- يمكن أن نُميّز عدة أشكال للتّغيرات البنيوية في الصّبغيات:
  - الخَبْن (Deletion).
  - الانْقِلاَب (Inversion).
  - الإزْفاء (Translocation).
  - التَّضاعُف (Duplication).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الخَبْن (Deletion)

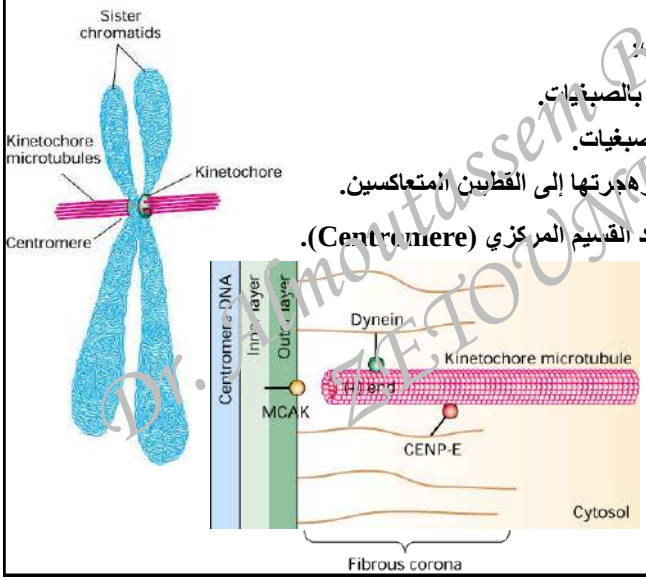
1- الخَبْن الخِلاَلِي (Interstitial deletion)



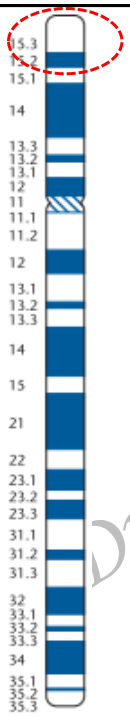
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الحَيِّزُ الحَرَكِيّ (Kinetochore)

- ترتبط الصبغيات مع الأُنَيْبِيْبات (Microtubules) بواسطة معقد بروتيني ضخم يدعى الحَيِّزُ الحَرَكِيّ (Kinetochore)
- يملك الحَيِّزُ الحَرَكِيّ عدة وظائف:
  - التقاط وربط نهايات الأُنَيْبِيْبات بالصبغيات.
  - توليد القوة اللازمة لتحريك الصبغيات.
  - تنظيم عملية فصل الصبغيات وهجرتها إلى القطبين المتعاكسين.
- يتشكّل الـ Kinetochore عند القسيم المركزي (Centromere).
- حيث يتثبت على تسلسل محدد في منطقة القسيم المركزي (Centromeric DNA).
- يتألف الـ Kinetochore من طبقة داخلية و أخرى خارجية مغطاة بـ Fibrous corona.



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE



2- الخَبْن الانْتِهائِي (Terminal deletion)

- يحدث الخبن الانتهائي في إحدى نهايتي الصبغي, ويختلف الضرر بحسب الصبغي المتأذي وحجم القطعة المحذوفة.

أمثلة عن الخبن الانتهائي:

- **Cri-du-chat ("cry of the cat") syndrome**
  46,XY,del(5)(p15)
- **Wolf-Hirschhorn syndrome**
  46,XX,del(4)(p16.3)

Dr. Almoutassem Billah ZETOONE

متلازمة مواء القطة (Cri-du-chat)

- تنجم عن خبن انتهائي في الذراع القصير من الصبغي الخامس. تبلغ حدوثها 1 / 25000 إلى 1 / 50000 من المواليد الأحياء.
- تُكتب صيغة متلازمة مواء القطة كما يلي: 46,XX,del(5)(p15).وتفسر على النحو التّالي: صيغة صبغيّة لأنثى تحمل عدداً طبيعياً من الصّبغيّات، لديها خبن في العصابة الخامسة من المنطقة الأولى للذراع القصير في الصّبغي الخامس.
- يبكي الأطفال المصابون بمتلازمة مواء القطة بصوت مشابه لمواء القطة، كما تظهر عليهم تشوهات فيزيائية عديدة نذكر منها: صغر الرأس، فَرْط تَباعُدِ العَينَين (Ocular hypertelorism)، صِغَر الفَكّ (Micrognathia)، تخلّف عقلي شديد.

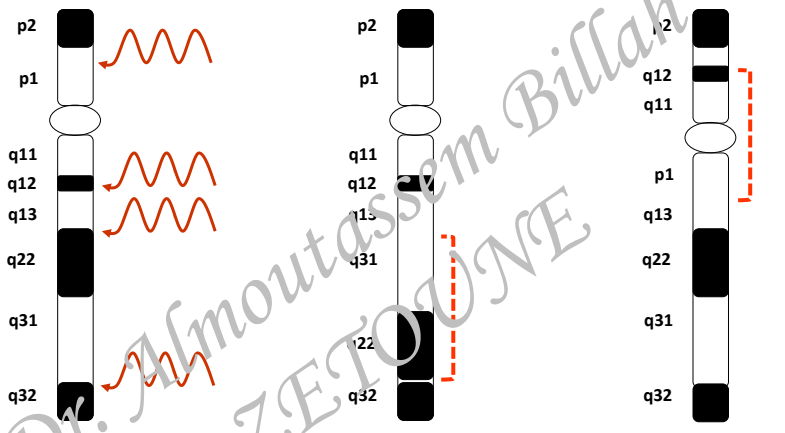
Dr. Almoutassem Billah ZETOONE

متلازمة ولف هيرشورن
(Wolf-Hirschhorn Syndrome)

- تنجم عن خبن انتهائي في الذّراع القصير من الصّبغي الرّابع. تُكتب صيغة المتلازمة لذكر مصاب كما يلي: 46,XY,del(4)(p16.3).
- يعاني المصابون بهذه المتلازمة تشوهات فيزيائية عديدة وتخلفاً عقلياً شديداً.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

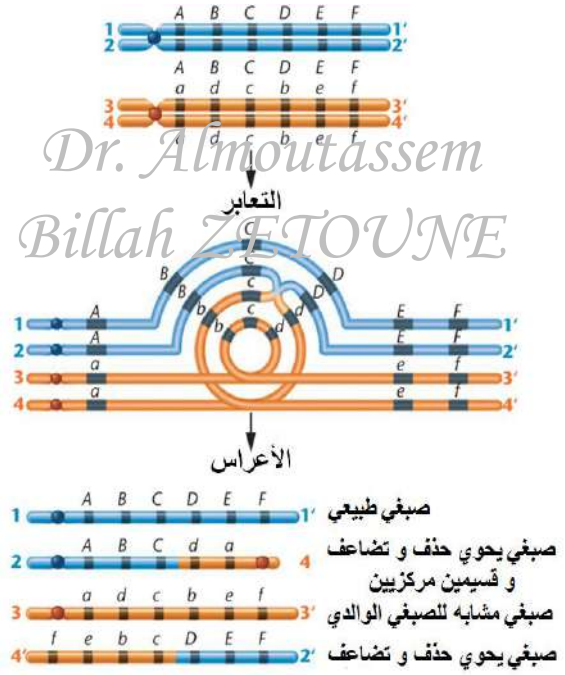
الانقلاب (Inversion)



Paracentral inversion
انقلاب مُجَاوِر للمركز

Pericentral inversion
انقلاب مُحِيْط للمركز

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE



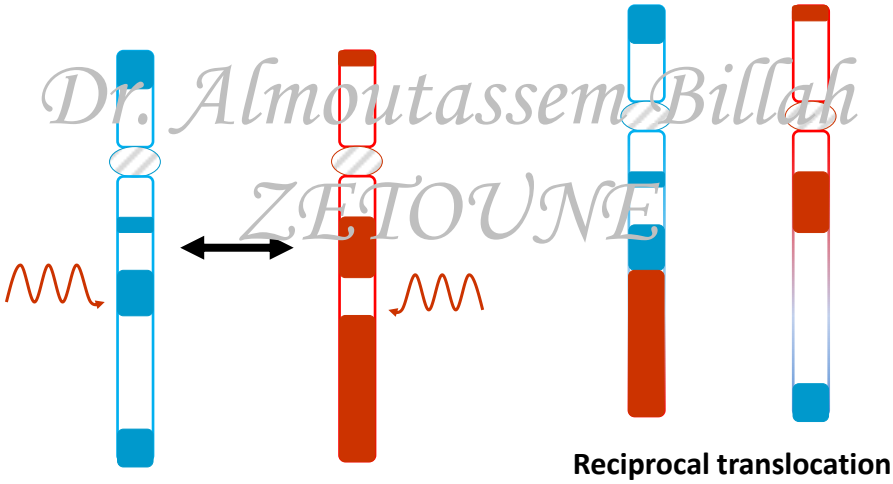
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

● شكل توضيحي لأثر الانقلاب على تشكيل الأعراس. تتشكّل خلال الانقسام الانتصافي عروة أثناء التّعابر وبعد حدوث التّعابر يظهر لدينا عِرْس يحمل صبغياً طبيعياً (1) لم يمسسه التّعابر، وعِرْس ثانٍ يحمل صبغي مشابه للصبغي الوالدي (3) طبيعي لم يمسسه التّعابر أيضاً، وعِرْس يحمل الصبغي (2) فيه حذف وتضاعف لشدف عديدة بالإضافة إلى خسارته القسيم المركزي، وعِرْس يحمل الصبغي (4) فيه حذف وتضاعف لشدف عديدة بالإضافة إلى اكتسابه لقسيم مركزي ثانٍ.

الإزفاء (Translocation)

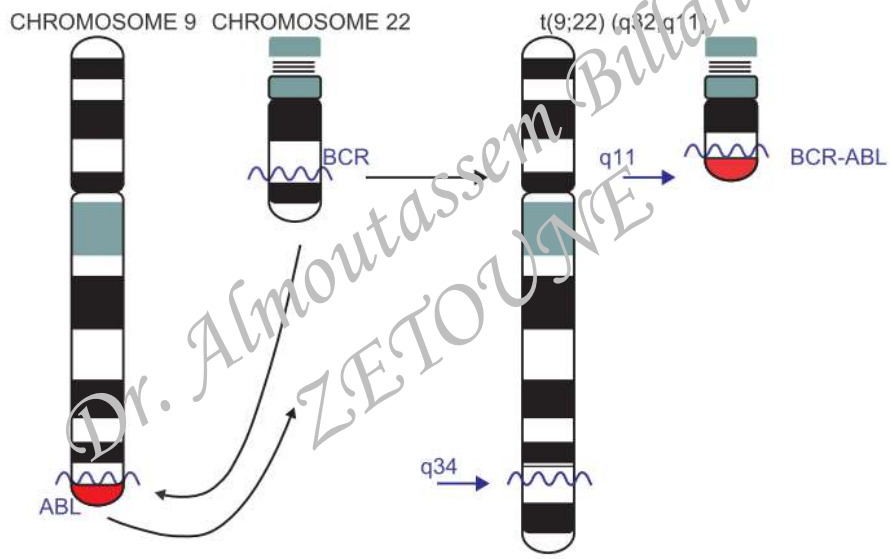
1- الإزفاء المُتَبَادَل (Reciprocal translocation)

● صبغي فيلادلفيا 46,XY,t(9;22)(q34.1; q11.21).



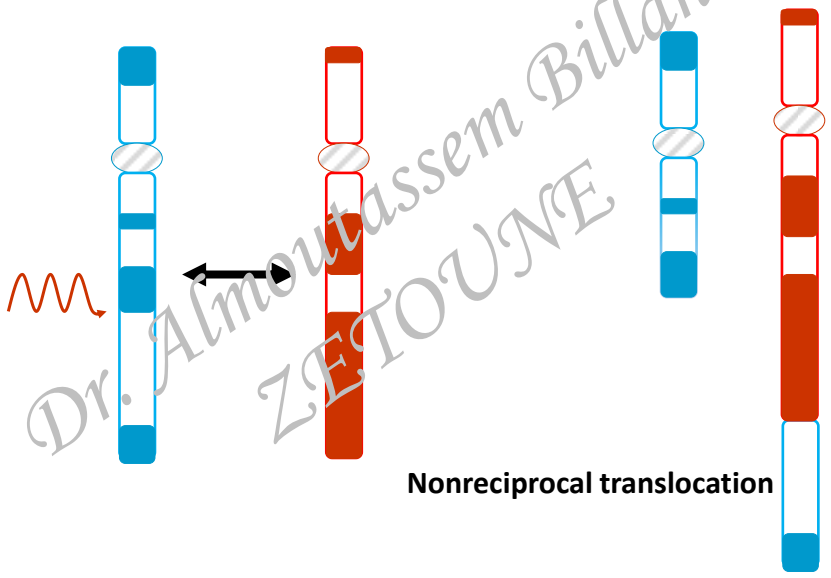
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Philadelphia chromosome



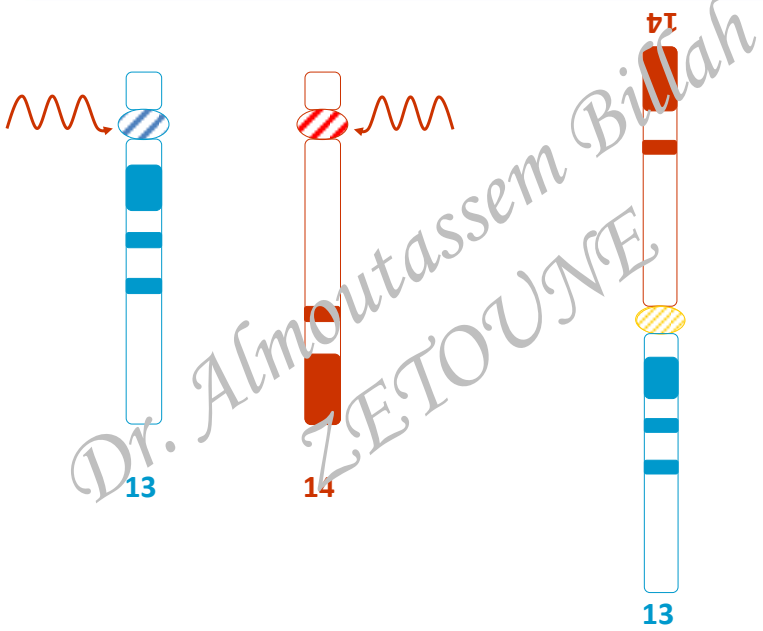
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

(Nonreciprocal translocation) 2- الإزفاء غير المُتَبَادَل



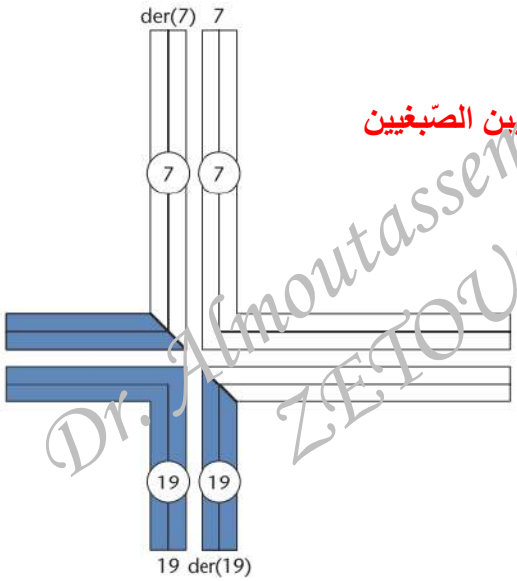
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

3- إزفاء روبرتسونيّ (Robertsonian translocation)



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

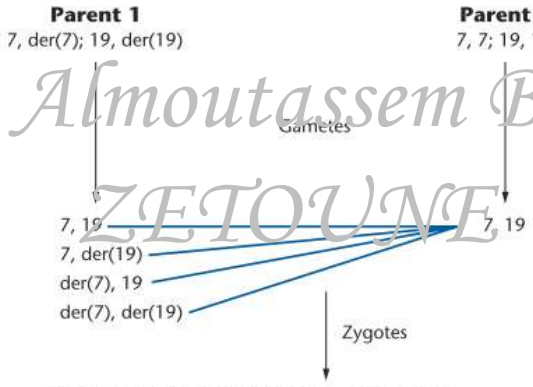
هل من أثرٍ مؤذٍ للإزفاء المتبادل؟



شخصٌ يحمل انتقالاً متبادلاً بين الصّبغيين
7 و 19

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الإحتمالات الممكنة لتشكل الأعراس لدى شخص يحمل إزفاء متبادل



Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

7, 7; 19, 19: Normal chromosome complement
(two 7q22-7qter regions and two 19q13.1-19qter regions)

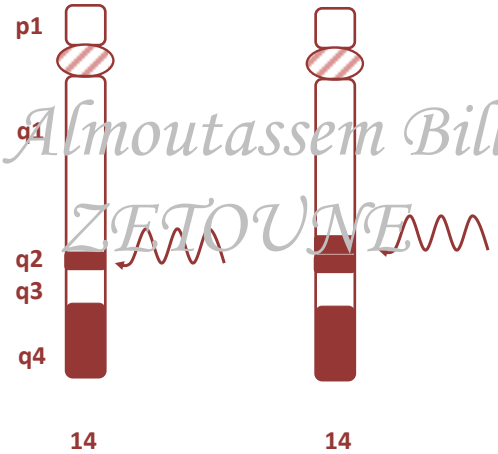
7, 7; 19, der(19): Unbalanced chromosome complement
(three 7q22-7qter regions and one 19q13.1-19qter region)

7, der(7); 19, 19: Unbalanced chromosome complement
(one 7q22-7qter region and three 19q13.1-19qter regions)

7, der(7); 19, der(19): Balanced chromosome complement
(two 7q22-7qter regions and two 19q13.1-19qter regions)

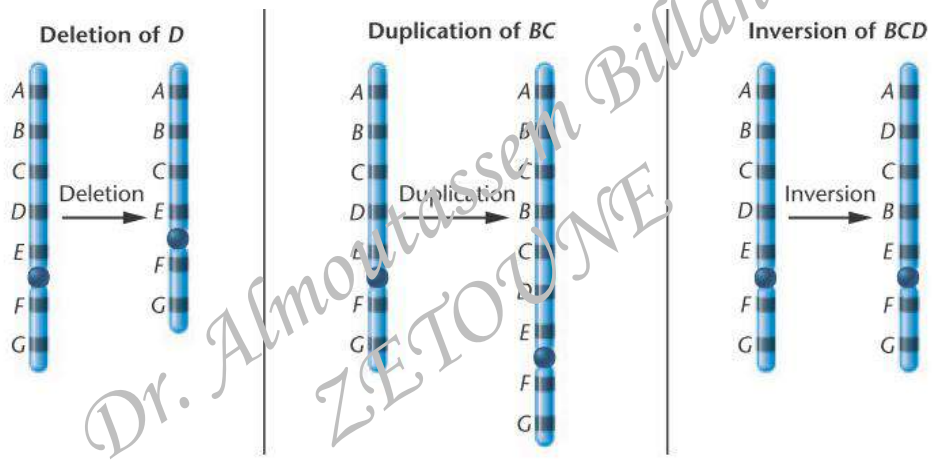
التّضاعف (Duplication)

- تضاعف الشدفة بين العصابة q1 و العصابة q3:
  46,XY,dup(14)(q1q3)



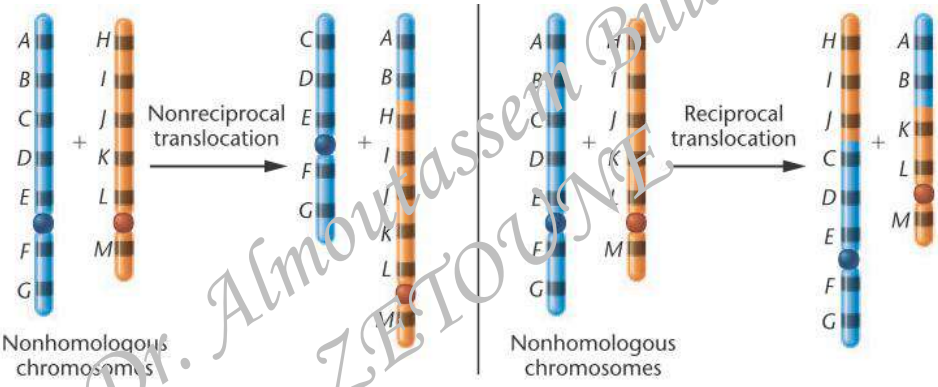
Dr. Almoutassem Billah
ZETOUNE

التّشوهات الصّبغيّة البنيويّة الثلاث: خبن وتضاعف وانقلاب



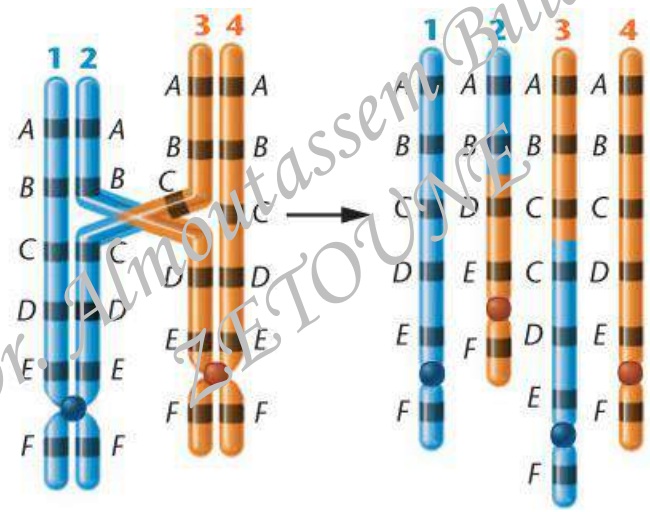
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

إزفاء متبادل وغير متبادل



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

حدوث التّضاعف والخبن خلال حادثة التّعابر أثناء الانقسام الانتصافي



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

النَّمَطُ النَّوَوِيُّ (Karyotype)

- **النَّمط النَّووي: هو الصّورة الكاملة لصبغيات النّواة في خلية ما التي نحصل عليها بعد تحضير الخلية وتلوينها بطريقة معينة.**

- **تمثّل الصّبغيات المعروضة في صورة النَّمط النَّووي: الصّبغيات عندما تكون في الطور التّالي من الطور التَفَتُّلِي (Mitotic metaphase), مرتّبةً حسب طولها, وحسب توضع القُسيم المركزي في كل واحد منها, وبحسب توزع وترتيب العُصابات على كل واحدٍ منها.**

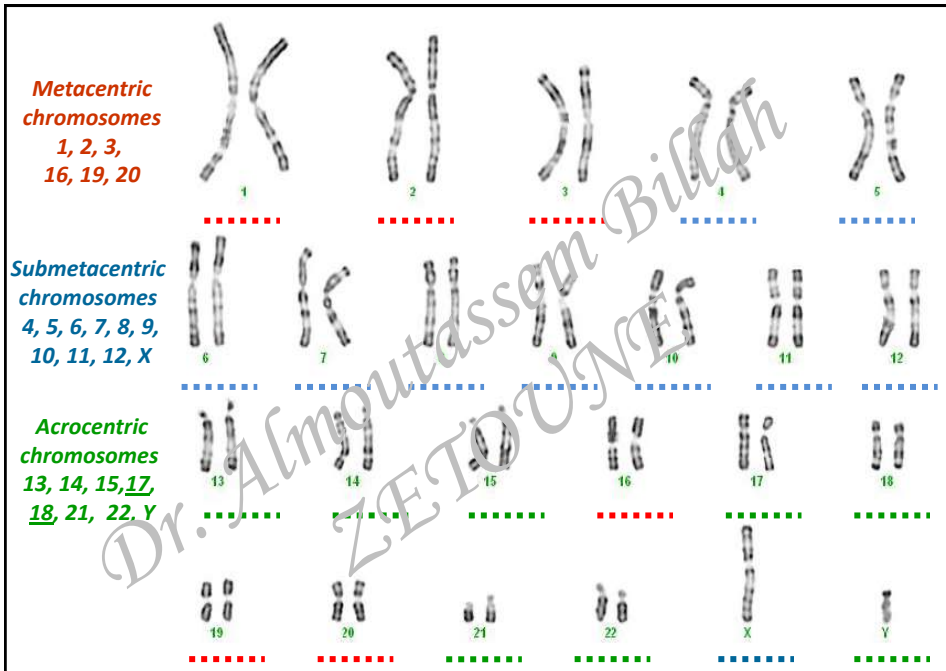
- **تحوي النّواة لدى الإنسان 22 زوجاً من الصبغيات الجسدية (Autosomes) مرتّبةً من 1 إلى 22. و زوجاً واحداً من الصبغيات المحددة للجنس (Sex chromosome): إما XY أو XX.**

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

تصنيف الصّبغيات بناءً على توضع القُسيم المركزي فيها

Centromere location	Designation	Metaphase shape
Middle	Metacentric	Sister chromatids, Centromere
Between middle and end	Submetacentric	p arm, q arm
Close to end	Acrocentric	

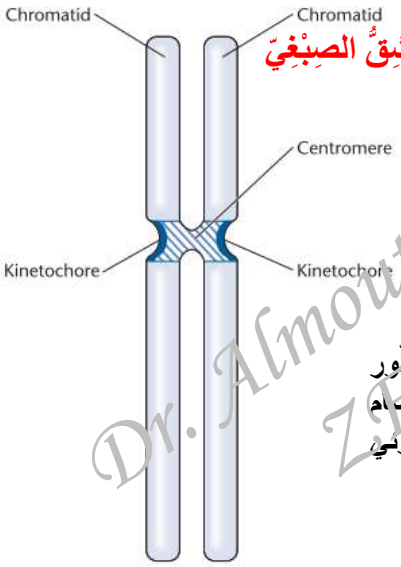
Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

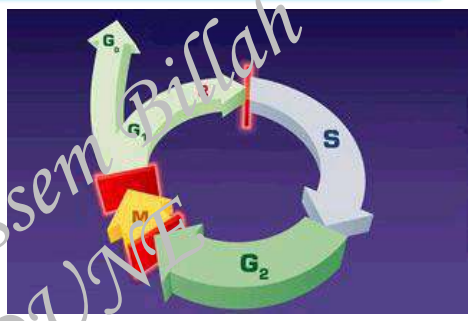


Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Karyotype: 46,XY

مبدأ الحصول على النمط النووي





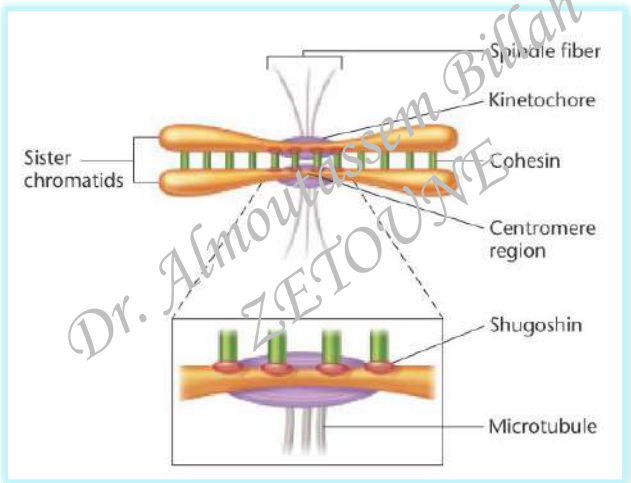
- تتكثّف الصّبغيات المتضاعفة بشكل كبير في الطّور التّالي (Metaphase) من الانقسام التَفَتُّلي / الانْقِسام الفَتيلِيّ (Mitosis) لتصبح مرئيةً تحت المجهر الضوئي بعد التلوين.

Metaphase chromosome

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

شقي الصبغي الأخوين (Sister chromatids)

- **Shugoshin**: باليابانية تعني حارس الروح.
- يفصل إنزيم **separase** بين شقي الصبغي الأخوين في طور الهجرة (Anaphase).



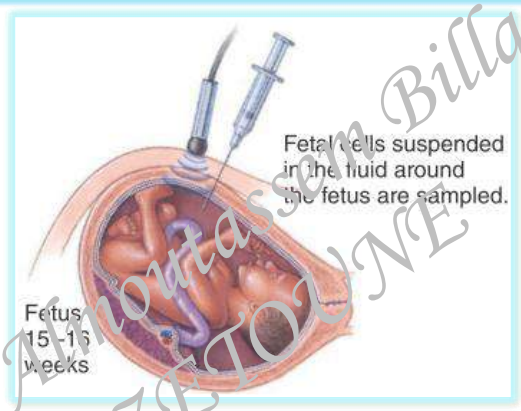
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الأنسجة المُستَخدمَة للحصول على النَّمط النَّووي

- الأنسجة الرئيسية المستخدمة للحصول على النَّمط النَّووي:
  - الدم (Blood)
  - السَّائلُ السَّلويُّ (Amniotic fluid)
  - اِعْتِيان من الزُّغاباتِ المَشيمائِيَة (Chorionic villus sampling)
  - البَانِيَةُ التَغْذَوِيَّة / الأرومة الغاذية (Trophoblast)
  - الأنسجة المُلْتَحِمِيَّة (Conjunctival tissue)
  - الأنسجة الوَرَمية (Tumor tissue)
  - نِقْيُ العَظْم (Bone marrow)

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

أخذ العينة قبل الولادة من السّائل السّلوي



If the fetus is diagnosed as being affected, a therapeutic abortion is one option currently available to parents. Obviously, this is a difficult decision involving a number of religious and ethical issues.

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

مراحل العمل للحصول على النمط النووي

1- الزرع الخلوي (Cell culture), ويشترط فيه:

- العَقَامَة (Sterility): يجب أن تكون: العينة والتجهيزات والأدوات المستعملة وطريقة العمل معقّمة.
- الحَيويَّة الخلوية (Cellular vitality): تزرع الخلايا في وسطٍ صنعيٍ ضروريٍ لنموها يحوي الأملاح المعدنية والأحماض الأمينية والغلوكوز.... وذي PH= 7.2 – 7.4.
- تحضن الخلايا المزروعة في حاضنة في درجة حرارة 37 سيليسيوس, مع العلم بأن بعض أنواع الخلايا بحاجة إلى هواء يحوي 5% من غاز ثنائي أكسيد الكربون (CO_2).

3- إيقاف الانقسام التَفَتُّلِي في الطور التالي (Metaphase) من الطور التَفَتُّلِي (Mitotic phase) باستخدام الكُولْشيسين (Colchicine).

4- تفجير الخلايا بواسطة مَحْلُولٍ منخفض التَّوَتُّر (Hypotonic solution), ومن ثم بعثرة الصّبغيات وتثبيتها على صفيحة زجاجية.

5- تَمسُّخ (Denaturation) الصّبغيات إما باستعمال الحرارة, أو بطريقة إنزيمية.

6- التلوين باستعمال تلوين غيمزا (Giemsa).

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

الوقت اللازم لإتمام دورة انقسام لدى خلايا بشريّة

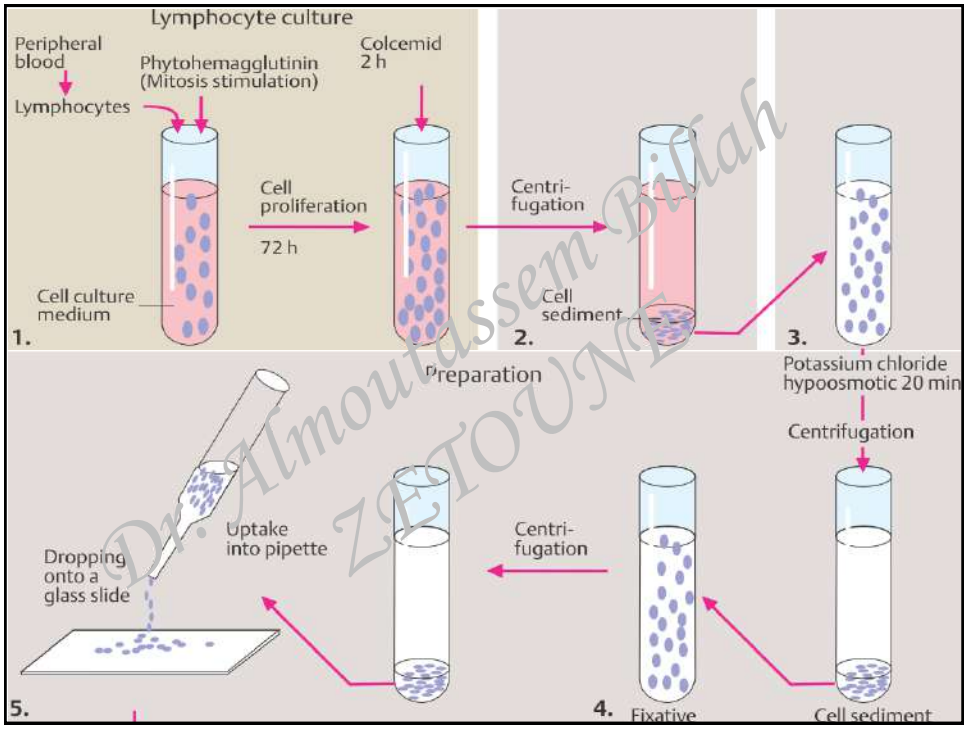
Interphase			Mitosis
G1	S	G2	M
5	7	3	1

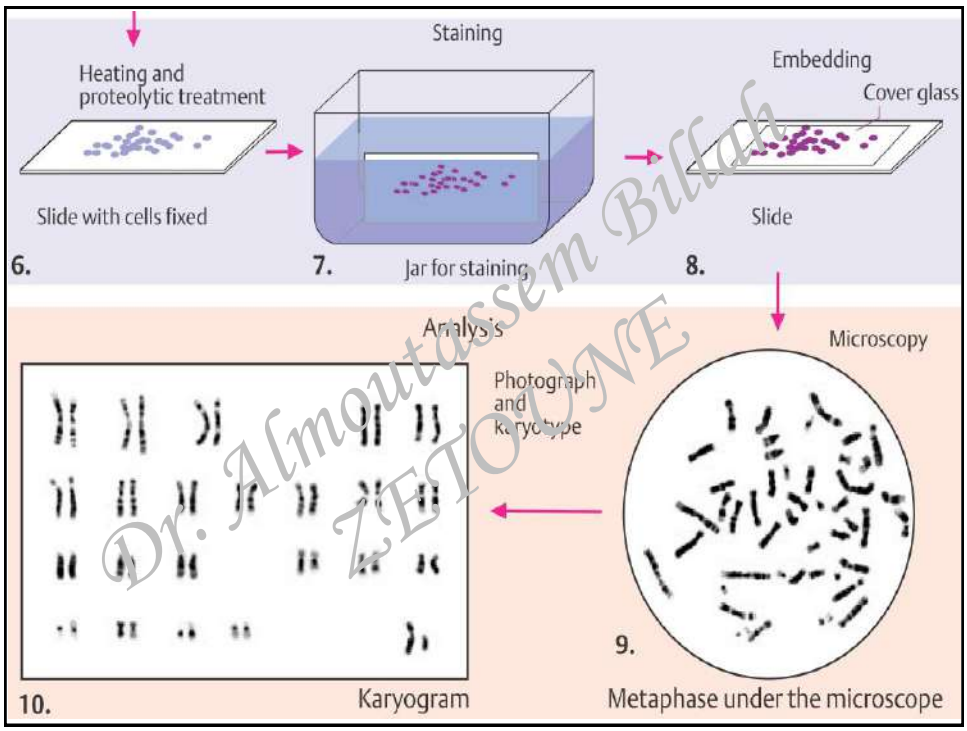
Hours

Pro	Met	Ana	Tel
36	3	3	18

Minutes

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

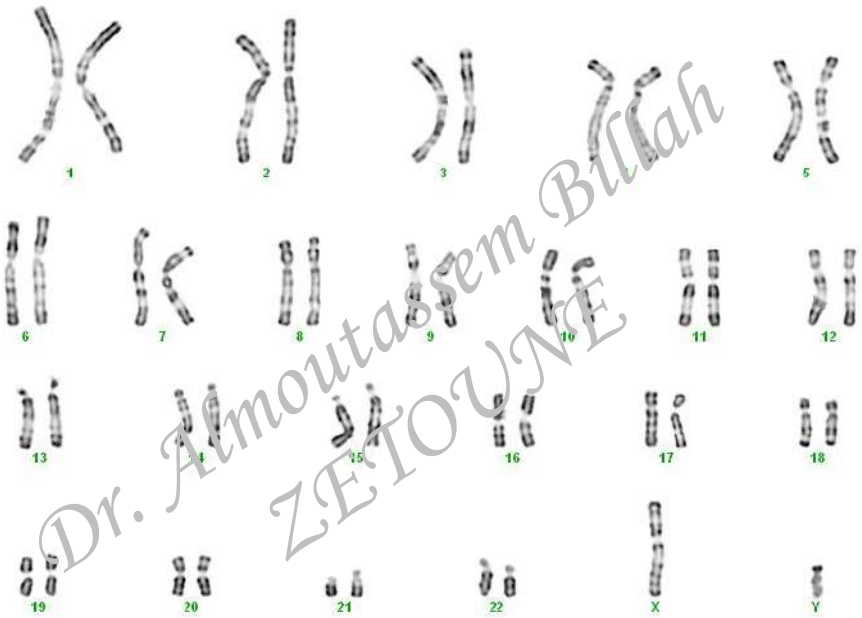




Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

R-banded chromosomes's human visualized by light microscope

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

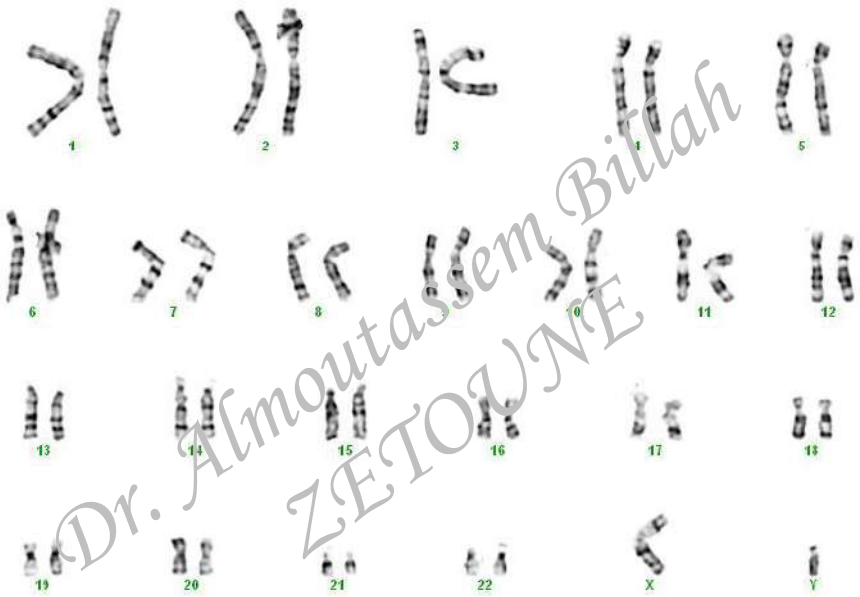


Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Human male karyotype after R-banding

G-banded chromosomes's human visualized by light microscope

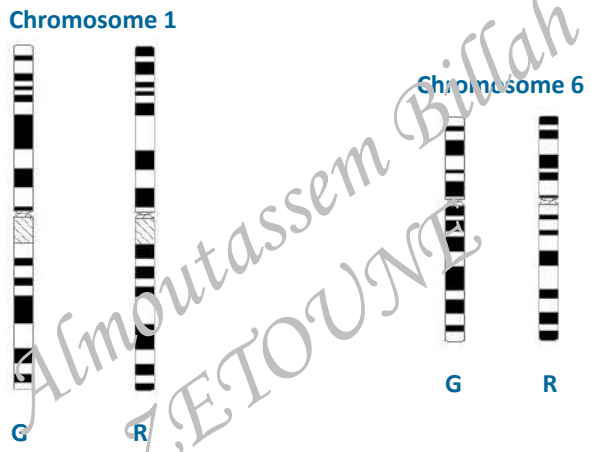
Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE



Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE

Human male karyotype after G-banding

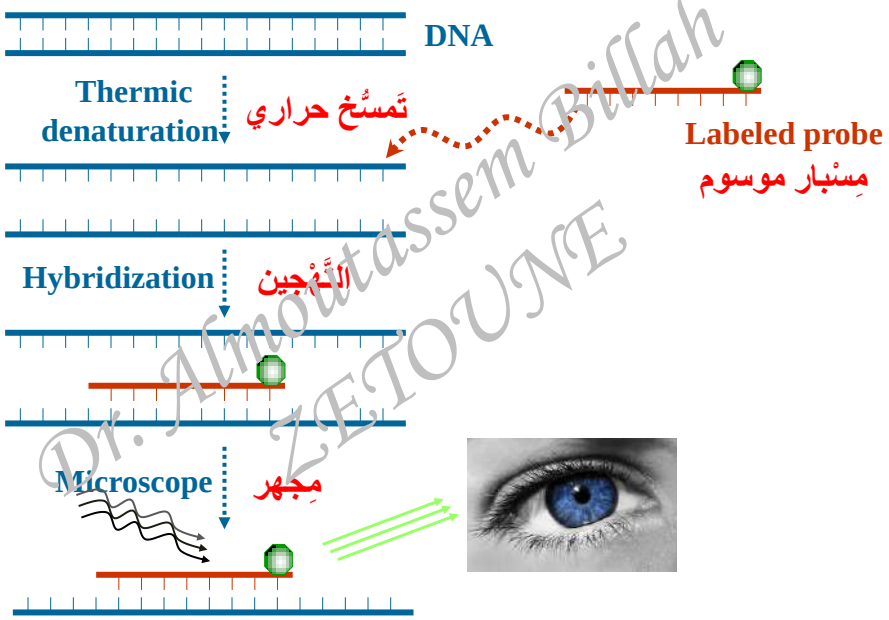
R-bands or G-bands?



Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

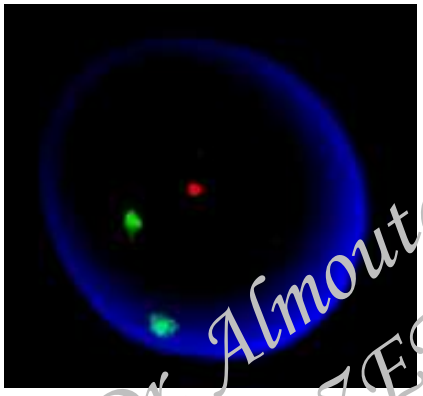
- تشير العُصابات المظلمة باستخدام التّلوين بطريقة العُصابات R إلى المناطق الغنية بالمورّثات الفعّالة (Active genes).
- تشير العُصابات المظلمة باستخدام التّلوين بطريقة العُصابات G إلى المناطق الفقيرة بالمورّثات الفعّالة.

Fluorescence in situ hybridization (FISH)

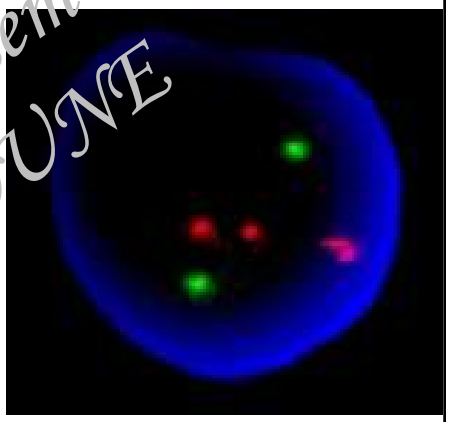


Dr. Almoutassem Billah ZEITOUNE

Example of using FISH analysis in interphase



47,XXY



47,XX,+21

Dr. Almoutassem Billah ZETOUNE