

## **الفصل السادس**

### **الأمراض الوراثية والإنسان**

#### **أنواع الأمراض الوراثية**

يمكن تقسيم الأمراض الوراثية إلى:



### الأمراض الوراثية وحيدة الجين

وهي أمراض ناتجة من عيب في جين واحد يطلق عليها (الأمراض أحادية الجين) ويوجد ما لا يقل عن ٤ آلاف مرض ولكن معظمها نادر باستثناء التكريس الحوصلي (حيث يظهر بنسبة مرتفعة في الجنس القوفازي) وكذلك مرض ديوكين الضمور العضلي. وهي نتيجة لأخطاء (أو عيوب في بعض الإنزيمات فيما عدا مرض الهيموجلوبين أو نتيجة لأخطاء في البروتين ولكنها غير إنزيمية).

وهي أمراض خطيرة. ويمكن أن تقسم إلى:

١ - أمراض أحادية الجين غير مرتبطة بالجنس (أي توجد على الكروموسومات الجسدية فقط).

٢ - أمراض أحادية الجين مرتبطة بالجنس وتوجد على الكروموسوم X أو Y، وهي تورث بصورة منتحية ماعدا بعض الأنواع منها، ونسبة الأمراض أحادية الجين لكل ألف فرد كالتالي:

العيوب	النسبة
نتيجة عيوب سائدة غير مرتبطة بالجنس	%٧
نتيجة عيوب متنحية غير مرتبطة بالجنس	%٢.٥
عيوب متنحية مرتبطة بالجنس	%٠.٥

وفى بعض الأمراض أحادية الجين الناشئة نتيجة للعيوب المتنحية غير المرتبطة بالجنس لا تظهر أعراضها إلا فى مراحل متأخرة من العمر. والأمراض أحادية الجين تتبع قوانين مندل فى الوراثة. والشخص الذى به عيوب سائدة غير مرتبطة بالجنس يملك كلا من الجين الطافر أو الشاذ السائد والذى يسبب ظهور هذا العيب وكذلك الجين الطبيعى (الأليل)، وهذا الشخص يسمى غير متجانس بمعنى أن نصف الحيوانات المنوية أو البويضات الناتجة من هذا الفرد يكون بها الجين الطبيعى والنصف الآخر به الجين الشاذ. ومن أمثلة هذه الأمراض.

مرض هنتجون (Huntingon's)

مرض هشاشة العظام (Brittlebone disease)

الحتل العضلى الميتونى (Myotonic dystrophy)

أما الأفراد التى بها عيوب متنحية غير مرتبطة بالجنس (Autosomal recessive disorders) تكون متجانسة (بمعنى أن الجين الموجودة بأليلية المتنحيين) فتظهر أعراض المرض أو مختلطة (بمعنى وجود الجين الطبيعى وأليله الشاذ) وفى هذه الحالة لا يظهر المرض الوراثى. وجاميطات هذا الشخص يمكن أن تكون حاملة للجين الطافر أو الجين الطبيعى. والأمراض الوراثية أحادية الجين تتبع قوانين مندل فى الوراثة.

## أهم الأمراض الوراثية أحادية الجين

### • الثاليسيميا Thalassaemias (أينميا البحر الأبيض المتوسط)

جزئ هيمجلوبيين الدم يتكون من ٤ وحدات من الجلوبيين (وهو سلسلة بيتيدية متعددة) والجزئ الطبيعي يتكون من سلسلتين عديدة الببتيد من نوع واحد واثنين من نوع آخر والهيموجلوبيين يتكون من ٤ وحدات وكل وحدة تحتوى على جزء به عنصر الحديد والجزء الآخر عبارة عن جلوبيين.

وأنواع سلاسل عديد الببتيد هي:

ألفا	$\alpha$	بيتا	$\beta$	جاما	$\gamma$
دلتا	$\delta$	ابسلون	$\epsilon$	زيتا	$\xi$

وعلى الكروموسوم رقم ١٦ توجد مجموعة الجين المسئولة عن تكوين سلاسل الجلوبيين نوع ألفا وهذه المجموعة عبارة عن جينين نشيطين هما جين ألفا وجين زيتا.

ويوجد على الكروموسوم رقم ١١ مجموعة الجين المسئولة عن تكوين سلاسل جلوبيين نوع بيتا وهي عبارة عن:

١ - جين مسئول عن جلوبيين ابسلون.

جين مسئول عن جلوبيين جاما وهما نوعان:

جاما G      جاما A

٣ - جين مسئول عن جلوبيين دلتا.      ٤ - جين مسئول عن جلوبيين بيتا.

وتحدث العيوب أو المرض نتيجة لحدوث طفرات أو نقص في مجموعة الجينات على الكروموسومات نتيجة لعملية تبادل غير كاملة بين أجزاء الكروموسومات أو نتيجة لطفرات في مكان منطقة بدء النسخ (البروموتور) أو في مكان إنهاء عملية النسخ قبل اكتماله أو نتيجة لعيوب في عملية توضيب الرسائل ر ن أ (Procesing) وبالتالي لا يترجم إلى بروتين صحيح.

وهناك نوعان من الثاليسيميا هما :

ومرض الثاليسيميا شائع الحدوث في الشرق، ويوجد نوعان:

### ألفا ثاليسيميا:

- النوع الحاد. the la. وينشأ نتيجة لنقص في جينات ألفا على الكروموسوم.
- النوع المتوسط. the la. وينشأ نتيجة لنقص أحد جينات ألفا أو لخطأ في الجين نفسه.

### بيتا ثاليسيميا (B-thalassaemia)

وتعتمد على مقدار النقص في مجموعة الجين بيتا. فإن كان النقص حاداً أولاً توجد مجموعة الجين فيحدث ما يسمى الثاليسيميا العظمى *Tha lassaemias Cooley's anemia* وتظهر في السنة الأولى وتؤدي إلى الوفاة وفي بعض الأحيان يحدث تعويض للنخاع فتظهر تكوينات شاذة لعظام الوجه والجمجمة. والعلاج في ثاليسيميا بيتا يعتمد على نقل الدم.

كما يوجد نوع آخر نادر يسمى دلتا وبيتا ثاليسيميا نتيجة لنقص في جينات بيتا ودلتا وهي أقل حدوثاً من النوعين الآخرين.

### • مرض هنتجتون *Huntington's Chorea*

مرض وراثي نادر غير مرتبط بالجنس ولكنه سائد وسمى على اسم مكتشفه (الطبيب الإنجليزي). وتمثل آثاره في اضمحلال المخ وإصابة العقل والجسم في الرجال والنساء على السواء. كما أن أهم أعراضه (*dementia*) وشلل مصحوب بحركات غير إرادية (*ataxia*) وتظهر أعراضه فيما بين ٣٠-٤٠ سنة من عمر الإنسان بل قد تظهر في عمر سنتين وتبتدى الأعراض بتحول في الشخصية والاكنتاب ثم الترنح عند المشي. وهذا المرض نتيجة لجين معطوب (معيب) على الكروموسوم رقم ٤ على الذراع القصير. والخلل ناتج عن إضافة مقاطع متكررة للقواعد النيكلوتيدية داخل الجين الطبيعي س أ ج فتؤدي إلى خلل في البروتين الناتج.

## • مرض التليف الكيسي أو الحوصلي Cystic Fibrosis

وهو أكثر الأمراض الوراثية انتشاراً في القوقاز. وهو مرض وراثي غير مرتبط بالجنس ولكنه متنح. والمرض عبارة عن عدم توازن في الأملاح الموجودة في الخلايا الطلائية للرئة ينتج عنها خلايا ومخاط يسد المسالك الهوائية ويمكن أن يحدث تدمير في خلايا البنكرياس، الكلي، الوعاء الناقل للخصية.

ويوجد الجين على الكروموسوم رقم ٧ وهذا الجين مسئول عن بروتين ينظم ويعمل على تبادل كل أنواع الايونات خلال غشاء الخلية Cystic Fibrosis transmembrane Conductance (CFTR) regnlator وعندما يحدث طفرة يفقد هذه الوظيفة وتتحول إلى منفذ لنوع آخر من الأيونات وتمنع نقل الأيونات الأخرى. ويمكن أن يعالج بإدخال الجين الطبيعي عن طريق العلاج الجيني.

## • الزهايمر Alzheimer's Disease

ويرجع إلى حدوث طفرة على الجين الموجود في الكروموسوم رقم ٢١ وهو مسئول عن تصنيع جليكوبروتين غشاء الخلية. وكذلك للجين الموجود على الكروموسوم رقم ١٤ (S182) في المكان AD<sub>3</sub> والأيل E4 (يوجد به جين ابولييو بروتين Apolipoprotein). كما أن تركيب الجين STM2 الموجود على الكروموسوم رقم ١ إذا حدث طفرة به. وهذا النوع من المرض يسمى فولجا (Volga German Kindreds) والجين STM<sub>2</sub> له نفس تتابع الجين ١٨٢ على الكروموسوم رقم ١٤.

## • مرض الكيتوفنيل البولي (كيتونيوريا)

مرض وراثي غير مرتبط بالجنس متنح وإذا لم يعالج فإنه يسبب تخلفاً عقلياً شديداً وإعاقة ذهنية أيضاً شديدة. وأهم أعراضه التخلف العقلي المصحوب بالتشنجات ويتميز البول بوجود حمض الفنيل بيروفيك. وينتج نتيجة لنقص فينيل ألانين هيدروكسيلاز وهذا الإنزيم يتكون طبيعياً في الكبد. ويمكن تشخيصه في المراحل الأولى من عمر الجنين (شكل ٢٥).



الأخت وعمرها ٢٥ عاماً



أخ للفتاة عمره ١٦ عام

شكل

(٢٥)

### • مرض وهن العضلات الميوتوني Myotonic Dystrophy

وهو مرض وراثي سائد يسبب صعوبة انبساط العضلات بعض الانقباض الإرادي وضعف بالعضلات، وظهور مياه بيضاء بالعين (كاتاراكث) وكذلك عيوب في الغدد الصماء. وغالباً ما يولد الطفل المصاب طبيعياً ولكن بعد بضع سنوات تبدأ عضلات الوجه في الضعف مع ارتخاء الجفون وعضلات الجذع والساق وفقد القدرة على التعبير وإذا كانت الأم مصابة فإن أطفالها لا يظهر المرض عليهم بعد الولادة مباشرة. ويكون شديداً. والجينات الخاصة لهذا المرض تقع على الكروموسوم رقم ١٩.

### • مرض تضخم الغدة الكظرية المورث Congenital Adrenal Hyperplasia

وهو مرض وراثي غير مرتبط بالجنس متنح. ويتميز بوجود أعضاء تناسلية شاذة في الأنثى ونقص شديد للأملاح. ويعتبر مميتاً في فترة الطفولة. وهو نتيجة لنقص إنزيم 21-hydroxylase enzyme والجين المسئول عن هذا الإنزيم يوجد على كروموسوم رقم ٦ في المنطقة 6P21 ويقع في هذه المنطقة الجينات الخاصة بها و MHC (نظام الهوية والتوافق النسيجي لخلايا الجسم) وكذلك بعض المكملات البروتينية B, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>. (انظر صفحة ١٤٩).

### • مرض ورم الشبكية Retinoblastoma

وهو مرض وراثي يتميز بتكون ورم خبيث في العين ويظهر في المرحلة الأولى من فترة الطفولة وعندما يظهر بالعينين فإنه يورث.

وينتج هذا المرض نتيجة لحدوث طفرة في المنطقة الجينية (rb) Retinoblastame على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم ١٣ (14q 13).

## الأمراض الوراثية المتتحة المرتبطة بالجنس

### X-Linked genetic disorders

- مرض دوشين أو ديوكين العضلي Duchenne Muscular Dystrophy (شكل ٢٦).



شكل (٢٦) : مرض دوشين العضلي

هذا المرض سمي باسم مكتشفه وهو يصيب الذكور فقط ويبدأ هذا المرض في الظهور قبل الوصول إلى عمر ١٥ سنة ويتميز باضمحلال وضعف العضلات وخاصة عضلات الأطراف الأمامية ويموت المصاب به قبل عمر ١٠ سنوات أو ٢٠ سنة وهو ينقل عن طريق الأنثى الحاملة للموروثات المتتحة. والجين المسئول عن المرض يقع ناحية الذراع القصير لكروموسوم X في المنطقة XP21. ويعتمد التشخيص على الكشف عن دلالات (Markers) تقع على بعد ١٥ سنتي مورجان (15 cM) من موقع الجين.

- مرض بيكر للضمور العضلي Backer Muscular Dystrophy

وهو مرض مرتبط بكروموسوم X ويصيب الذكور (ولكنه ليس شديداً) والذكور المصابة والتي يمكن أن تزوج ويكون لها أطفال تنقل هذا المرض ويعيش الإنسان المصاب به حتى منتصف العمر. وهناك ارتباط ضعيف بينه وبين عمى الألوان ونقص انزيم جكلور - ٦ - فوسفات داي هيدروجيناز. ويوجد الجين المسئول من المرض ناحية الذراع الطويل للكروموسوم X.

## • ظاهرة ليش Lesch – Nyhan Syndrome

مرض وراثي خطير مرتبط بـ كروموسوم الجنس X وينشأ لنقص انزيم HGRPT والجين المسئول عن المرض موقعه Xq.26 لكروموسوم X ويمكن اكتشافه في الجنين قبل الولادة.

## • مرض مارتن بل أو كروموسوم X الهش (Fragile X –Mental Retardation Syndrome)

وهو مرض ينشأ عنه تخلف عقلي وهو مرتبط بالجنس (كروموسوم - X) ويقع في المنطقة X-q27 على كروموسوم X. ولا تظهر أعراضه عند الولادة ولكن يحدث تأخر النمو العقلي والتأخر في الكلام مع كثرة الحركة والصعوبة على التركيز مع حجم الرأس الكبير نسبياً مع بروز الذقن والأذن - حجمها كبير - والأم تكون حاملة للمرض ولا تظهر عليها الأعراض ولكن تنقله لأطفالها الذكور بنسبة ٥٠%).

## • هيموفيليا الدم Hemophilia

وهي أمراض وراثية مرتبطة بالجنس (كروموسوم X) وتتميز بالنزف الشديد. نتيجة لنقص المواد أو العوامل الهامة للتجلط. ويوجد نوعان من الهيموفيليا هي:

### ١ - هيموفيليا أ Hemophilia A

وينتج لنقص عامل التجلط V1111 (الجلوبين مضاد النزف). وهو يمثل حالات هيموفيليا هذا النوع.

### ٢ - هيموفيليا ب Hemophilia B (Christmas disease)

وينتج لنقص عامل (IX) أحد مكونات ثرموبلاست البلازما. ولكنه أقل شدة من النوع السابق.

## الأمراض الوراثية السائدة المرتبطة بالجنس

### • مرض الكساح بسبب نقص الفوسفات في الدم

وهو يظهر في الذكور وينقل عن طريق الأمهات حاملات المرض. وأهم أعراضه الكساح ولين العظام ويظهر تقوس في عظم الساقين وتشوهات في عظام القفص الصدري. ولكن في الأنثى يحدث نقص مستوى الفوسفات في الدم وتقوس بسيط في عظام الساقين.

#### • مرض الفم والوجه والأصابع رقم واحد

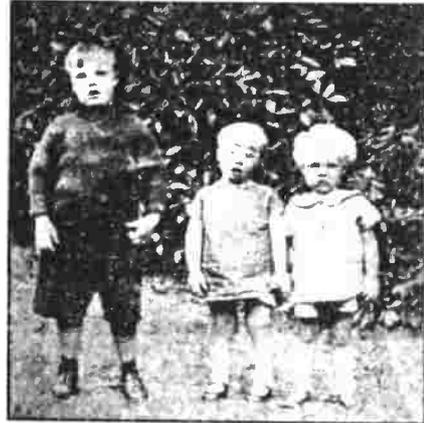
هذا المرض يسبب إجهاض الأجنة الذكور لذلك لا يظهر في الذكور ولكنه يظهر في الإناث وتنقله الأم المصابة إلى أولادها.

### الأمراض الوراثية التي تنشأ نتيجة الاختلالات

#### العددية والشكلية في الكروموسومات

وأهم هذه الأمراض:

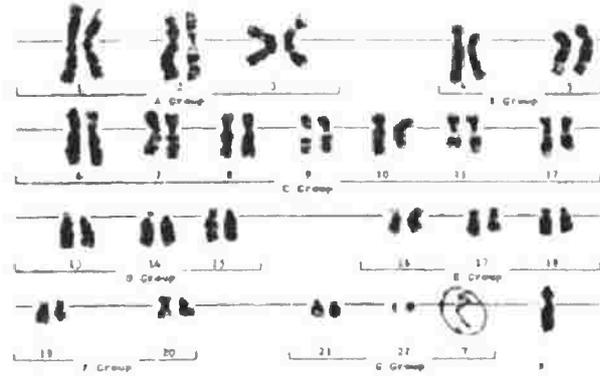
- مرض داون أو متلازمة داون (الطفل المنغولي) Down's Syndrome وينشأ نتيجة لحدوث زيادة في الكروموسوم رقم ٢١ (شكل ٢٧).



شكل (٢٧) : متلازمة داون (زيادة في الكروموسوم رقم ٢١)

• مرض ثيرنر

ينتج بسبب نقص كروموسوم جنس في الخلية (٤٤ كروموسوم جسدي + كروموسوم واحد X).



لا يوجد كروموسوم Y أو X

شكل (٢٨) : مرض ثيرنر



وتولد الأنثى المصابة صغيرة الحجم وقد يكون لديها جلد زائد في منطقة الرقبة ويظهر تورم في ظهر اليدين والقدمين. وتكون قصيرة القامة ولا يحدث طمث ولا ينمو الثديان في سن البلوغ ويكون لديها رحم طفيلي.

- **مرض كلينفلتر**

ويسبب عقم فى الذكور وينتج عن زيادة فى الكروموسوم X فى الذكر فيصبح تكوينه الوراثى ٤٧ كروموسوماً (الكروموسومات الجنسية تكون XXX) وعندما ينمو الذكر يظهر ضمور بالخصيتين. ويزداد طول الساقين والذراعين عن الطبيعى وقد ينمو ثدى له فى سن البلوغ.

- **مرض باتو (شكل ٢٩):**

نتيجة لزيادة الكروموسوم رقم (١٣) ويتسبب فى حدوث تشوهات بالجسم وتخلف عقلى.



شكل (٢٩) : مرض باتو (يلاحظ تشوهات أصابع اليد والأرجل)

## مرض ادوارد (شكل ٣٠)

نتيجة لزيادة في الكروموسوم رقم (١٨) ويؤدى إلى حدث بعض مظاهر التخلف العقلى وبعض التشوهات فى أجزاء الجسم.



## • مرض اللوكيميا المزمنة (كروموسوم فيلادلفيا)

نتيجة انتقال جزء من الذراع الطويلة للكروموسوم رقم ٢٢ والتصاقه بالذراع الطويلة للكروموسوم رقم ٩.

## • مرض وولف هيرشورن (من أنواع التخلف العقلى)

نتيجة لنقص جزء من الكروموسوم رقم ٤ ويتميز بالتخلف العقلى وصغر حجم الرأس.

## • مرض عواء القط (صوت البكاء كالعواء)

وينشأ نتيجة لنقص جزء من الكروموسوم رقم (٥)

## طرق تشخيص الأمراض الوراثية

يتم بدراسة شجرة العائلة بدءاً بدراسة الشخص المصاب سواء كان ذكراً أو أنثى. وعند رسم شجرة العائلة تبدأ بالحصول على التاريخ العائلي للإصابة من كل من والدي الطفل أو أقاربه أو من المصاب نفسه ثم يرسم بقية إخوته كما تسجل المعلومات عن والديه وأقاربهما. ويتم تسجيل حالات الزواج بين الأقارب إن وجدت قرابتين الزوجين (سواء كانا أولاد عمومة أو الأود خؤولة أو أية درجة قرابة أبعد من ذلك. ومن الأفضل تسجيل شجرة العائلة على مدى ثلاثة أجيال كما يجب أن تشمل أى شخص آخر مصاب وتسجل القرابة الخاصة به.

وهذه الطريقة تعتبر غير دقيقة وتستلزم جهداً ودراسة طويلة. ولكن فى ظل البيولوجيا الجزيئية وتقنياتها أصبحت عملية التشخيص أكثر دقة وخاصة عند تحديد الاختلال الذى يحدث فى الشفرة الوراثية فى المادة الوراثية أو الحمض النووى ( د ن أ ) والذى ينتج عنه المرض الوراثى المحدد.

وقد أسهم مشروع رسم خريطة جينات الإنسان فى تحديد مواقع الجينات على الكروموسومات مما يسهل عملية التحليل المباشر للجين المريض. ومن أهم الأمراض التى تم تحديد مكان الجينات بها هى: (الأمراض أحادية الجين).

- ١ - أمراض أنيميا الخلايا المنجلية.
- ٢ - مرض أنيميا البحر الأبيض المتوسط (ثاليسيميا).
- ٣ - التليف الكيسى.
- ٤ - مرض الكلية متعددة الأكياس.
- ٥ - مرض الفينيل كيتونيوريا.
- ٦ - مرض دوكين (دوشين) الوراثى العضلى.
- ٧ - الهيموفيليا أ، ب (مرض سيولة الدم الوراثى)
- ٨ - مرض هنتجتون. وغيرها من الأمراض.

كما أنه يمكن الكشف بسهولة على الأمراض الناتجة لنقص فى أجزاء الكروموسومات متناهية الصغر أو زيادة فى عددها باستخدام التشخيص العادى أو تقنيات الهندسية الوراثية.

وباستخدام تقنيات الهندسية الوراثية يمكن تجنب هذه الأمراض أو الكشف عنها فى مراحل الحمل أو بين الأطفال حديث الولادة حتى يمكن علاجها مبكراً:

- معرفة التركيب الجينى للفرد (قبل الزواج) ومضاهاته بتركيب الحمض النووى للطرف الآخر الذى سوف يقترن به حيث يمكن بواسطته التعرف على الجينات المرضية التى يحملها المقبلين على الزواج وذلك حتى نضمن تجنب ولادة أطفال معاقين نتيجة للأسباب الوراثية.
- كما يمكن انتقاء البويضة والحيوان المنوى السليمين قبل الإخصاب فى أنبوبة الاختبار ثم وضع الزيجوت السليم فى رحم الأم كما يلى:

نأخذ خلية مفردة فى مرحلة التوتة (Morula) من الجنين البشرى (6-10 خلايا) وإجراء الفحص لهذه الخلية. وذلك ليستفيد منه أزواج عديدة مما لديهم تاريخ لحالات مرتبطة بـكروموسوم X حيث إن الإناث لا تصاب، بينما الذكور يحتمل إصابتها وكذلك هذا الاختبار يمكن استخدامه لمعرفة بعض الأمراض الوراثية عن طريق التشخيص البذل الامينوسى أو أخذ عينة من الخمل المشيمية واستخدام تفاعل PCR لفرز أمراض معينة مثل التى تكون مرتبطة بـكروموسوم X مثل ضمور أو حتل ديوكين العضلى.

كما يمكن تشخيص مرض الخلية المنجلية ومرض هنتجتون باستخدام تقنية الرقليات وهى تعتمد على وجود اختلاف من حيث المواقع فى المادة الوراثية أو الـ د ن أ عندما تقطع بإنزيمات القصر (وهى إنزيمات خاصة تقطع الشريط الوراثى فى مواقع معينة ثابتة) فينتج عن ذلك اختلاف أطوال قطع الـ د ن أ بعد قطعها. وعند استخدام ما يسمى بالفصل الكهربى على ألواح الجيلاتين فإن هذه القطع ترتب حسب أطوالها على هيئة حزم (bands) حسب وزنها الجزيئى . وبعد ذلك يتم الكشف عليها وعلى تتابعها بطرق خاصة لمعرفة أى طفرة فى مواقع معينة على جينات الـ د ن أ.

باستخدام كروموسوم رقم 4 (لوجود جين مرض هنتجتون عليه) وتستخدم المجسات أو الواسمات (Probes) لهذا الجين كما أنه يجرى على الأزواج قبل الزواج. والمجسات قطع محددة من شريط الـ د ن أ ويتكون كل منها من تتابع معين من القواعد النيكلوتيدية وتُحمل (يجرى ورسمها) بنظير مشع (يسهل الكشف عليه بأشعة X) أو بإنزيمات ومواد ملونة خاصة يسهل كشفها. ويتم تجهيز هذه المجسات للكشف عن تتابعات معينة فى الجين وذلك عندما ترتبط مع الشريط الـ د ن أ المطلوب الكشف عنه وإذا حدث ارتباط (يطلق عليه تهجين) بينهما، يكون الـ د ن أ أو الجين المراد معرفة تتابعاته أو أى طفرة به ذو تتابعات مقابلة للمجس وبذلك يتم التحقق من وجوده.

## تقنية النسخ الموضعي (Positional cloning)

### لتشخيص الجينات المريضة

من أهم التقنيات التي تستخدم لدراسة الجينات المسؤولة عن الأمراض الوراثية وهي تتطلب تواجد عائلات بها أفراد مصابة (كما في مرض التكريس الحويصلي) وكيفية توارثه. وتستخدم التكرارات المنتظمة للتابعات وهي تختلف من فرد لآخر (وليس لها وظيفة معروفة).

وفي أثناء تطور الحيوان المنوي أو البويضة يحدث تبادل لبعض الأجزاء من زوجي الكروماتيدين لنفس الكروموسوم بعملية تسمى (التبادل وإعادة الاتحاد). وعند تواجد هذه التتابعات المنتظمة أو التكرارات بالقرب من الجين المسؤول فإن هذا يعني أن الاتحاد لم يحدث بين أزواج الكروماتيدين المتشابهين وفي هذه الحالة تعتبر توارث مشترك (Co-inherited) والعلامات والجين الطافر تصبح في حالة تجاور (Juxtaposed) على الكروموسوم أي بجانب بعضها البعض.

وهذه العلامات تعتبر نقطة البداية للبحث وتستخدم طرق الـ DNA للـنسخ أو المشي أو القفز على الجين المطلوب ودراسته أو تحديده. والقفز أو المشي على الكروموسوم يساعد على تحديد الجين الطافر أو المعيب وخاصة إذا ما كانت العلامات (الدالات) تقع بالقرب الشديد من الجين.

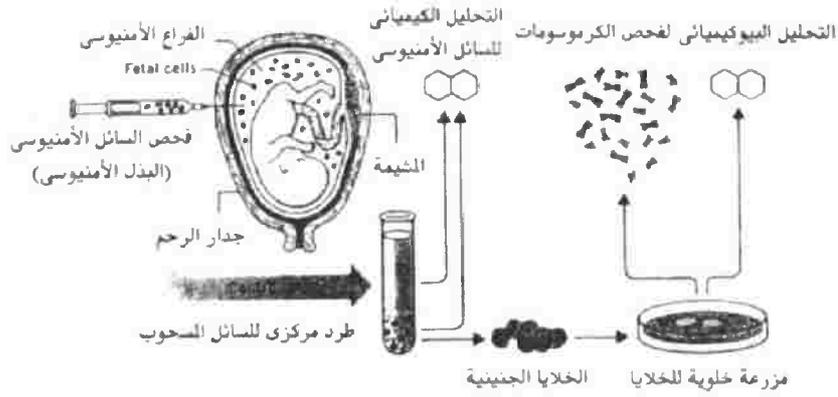
وأفضل طريقة للتعرف على الجين هو مقارنة تتابعات الجين في الفرد المريض والسليم.

### الفحص قبل الولادة (شكل ٣١ - أ، ب)

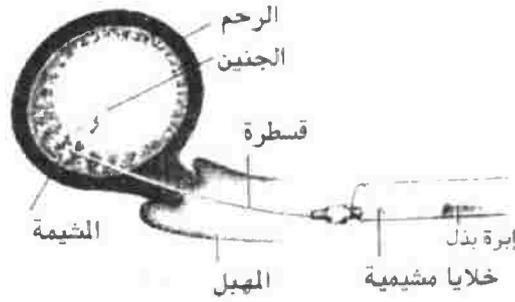
في الحالات التي يكون لها تاريخ عائلي بأى من الأمراض الوراثية أو عندما يكون الزوجان قد أنجبا من قبل طفلاً معيناً أو لأى شك. فإن وسائل التشخيص قبل الولادة يمكن أن تعطى نتائج يتوقف عليها الإجهاض أو استمرار الحمل.

وفحص البذل الامينوسى وسيلة للتشخيص ويتم إجراؤه عند الأسابيع ١٥-١٦ من الحمل وفيه يتم سحب كمية صغيرة من السائل الامينوسى الموجود بالتجويف الامينوسى وذلك من خلال إبر خاصة، ويجرى على هذه العينة ما يلى:

- التحليل الكيميائي للاستدلال على المواد التي تدل على تواجد حالات شاذة في النمو (مثل حالات شق العمود الفقاري).
- فحص الكروموسومات الخاصة بالخلايا الامينوسية (حيث يطرحها الجنين) لفحص الكروموسومات وشذوذها إن وجدت كما في حالات متلازمة داون (الطفل المنغولي).



شكل (٣١ - أ) : الفحص ما قبل الولادة



شكل (٣١ - ب) : أخذ عينه من المشيمة



شكل (٣١ - ج) : طريقة أخذ عينة من المشيمة

أما (أخذ عينة من الحمل المشيمية) فهذه وسيلة قد أدخلت فى وقت أحدث، وتؤدى نفس وظيفة البذل الأميوسى. على أن لها ميزة مهمة تفوق ما للبذل الأميوسى، وهى أن هذه الطريقة يمكن إجراؤها فى وقت أكثر تبكيرا بما له أهميته، أى فى الشهور الثالثة الأولى من الحمل، بكل ما لذلك من المزايا الإكلنكية والنفسية فيما لو وجب اتخاذ قرار بالإجهاض. والخمل المشيمية هى جزء من المشيمة المتتامية، ويمكن أخذ عينة منها باستخدام إبرة بذل، إما من خلال المهبل، أو من خلال البطن، وذلك فى وقت مبكر

ابتداء من ٨ أسابيع حتى ١١ أو ١٢ أسبوعاً. ولما كانت الخلايا المخلمية المشيمية مستقاة من البويضة المخصبة، فإنها تستطيع أن تعطينا إرشاداً موثقاً به بالنسبة للتكوين الوراثى للجنين: على أن إحدى مضار هذه الطريقة هى أنها مصحوبة بمعدل للإجهاض التلقائى أعلى مما يصاحب البذل الأميوسى. فالبذل الأميوسى يزيد من نسبة خطر الإجهاض بما يقرب من ١ بالمائة بينما أخذ عينة الحمل المشيمية يزيد بما يقرب من ٤ فى المائة.

ويمكن أيضاً تحديد جنس الجنين بتحليل الخلايا التى نحصل عليها باستخدام أى من التكنيكين. ورغم أنه يمكن للوالدين استغلال النتائج فى اختيار جنس وليدهما لأغراض غير طبية، إلا أن الهدف الرئيسى هو مساعدتهما فى اتخاذ قرار بشأن الإجهاض فيما إذا كان يحتمل أن تتجب الأم طفلاً مصاباً بحالة من الحالات التى تتقرر حسب أحد كروموسومى الجنس.

### الفحص الفرزى لأمراض الهيموجلوبين.

فى بعض الأمراض مثل أنيميا الخلية المنجلية تقع مسئولية المرض على وجود طفرات أو شذوذ فى بنية الهيموجلوبين. حالات التاليسيميا كما ذكر سالفاً تظهر هذه الحالات عندما يحدث فى سلسلة أو أكثر من السلاسل الأربع الجلوبيينية التى تكون جزئى الهيموجلوبين (اثتان

من نوع ألفا واثنان من نوع بيتا) أن يتم تكوينها بمعدل أبطأ مما يؤدي إلى عدم توازن في السلاسل. فنجد في ثاليسميا ألفا أن إنتاج سلاسل جلوبين ألفا غير موجود أو منخفض. والأفراد الذين لديهم صفة ثاليسميا ألفا غير متواجدة فإنهم تتقصهم جيني جلوبين ألفا وهو فوق واحد من الكروموزومات (وتكون الجينات الأربعة ناقصة في حالة أجياله اللاحقة). كذلك وجد أن هناك أكثر من ٩٠ طفرة مختلفة تسبب ثاليسميا بيتا (إما أن تمنع تكوين سلاسل جلوبين بيتا أو تقلله).

وعندما يتاح أحد المجسمات الجينية ذات الخصوصية، يكوت تشخيص الولادة بسيطاً نسبياً. وتتضح هذه القاعدة في حالات أنيميا الخلية المنجلية، التي يسببها أن أحد الأحماض الأمينية، وهو حمض الجلوتاميك، يحل مكان حمض الفالين عند موقع معين في سلسلة جلوبين بيتا. ويمكن تشخيص هذا المرض بالكشف عن الطفرة المختصة به في خلايا الخمل المشيمية. فيقوم أحد فني المعمل باستخلاص د ن أ من الخلايا ويضيف إنزيم الأندونيوكلينير التحديدي الذي يقطع الجين عند كودون حمض الجلوتاميك. ثم يوضع (مهضوم) د ن أ فوق جيل لفصل الشظايا ذات الأحجام المختلفة، وتعامل هذه بمجس مرقوم أو موسوم يُعلم بوجود جين الجلوبين. ثم يكشف فيلم أشعة عن النتيجة. فإذا كانت الهيموجلوبين سويًا فإن إنزيم الأندونيوكلينير سيقسمه إلى قطعتين، كل منهما تتجهن مع المجس وينتج عن ذلك شريطان قاتمان. أما إذا كان الهيموجلوبين من نوع الخلية المنجلية فإنه لن ينقسم، وبالتالي لن يكون هناك سوى شريط واحد قاتم.

وفي حالة ثاليسميا ألفا، يمكن استخدام الفشل في التهجين مع مجسات جين ألفا جلوبين لإثبات نقص الجين في حالة أصالة الزيجوت. على أن التشخيص في معظم حالات أمراض الهيموجلوبين غير السوي يعتمد على التعرف على تباينات طول شظايا التحديد أو (الرفليات) (RFLP) Restriction Fragment Length. Polymorphysm. أما حالات ثاليسميا بيتا فإن تشخيصها أصعب بسبب العدد الكبير للطفرات التي تسبب المرض. وإذا كان علينا أن نستخدم تحليل د ن أ لتشخيص ما قبل الولادة، فإنه يجب دراسة كل عائلة بمفردها لتحديد الطفرة - وإن كانت ت وجد مجسات معينة مخصوصة تفيد في العشائر التي تشيع فيها طفرات معينة.

## التهجين الطرحى (Hybridization subtraction):

تستخدم هذه الطريقة لفصل الجينات المسؤولة عن المرض وخاصة إذا لم يعرف لها أى تأثير بيوكيمائى وكذلك إذا لم يكتشف شذوذ واضح على الكروموسومات عند فحصها.

ويتم ذلك بالبحث عن نوعين متقاربين بدرجة كبيرة من طراز (نوع) الخلايا التى من نفس النوع للكائن ولكن أحد الطرازين هو فقط الذى ينتج البروتين المرغوب. وبدراسة العمليات الخلوية فى الخلية السليمة ومعرفة ر ن أ - الرسول (m-RNA) المسئول عن إنتاج هذا البروتين. ثم يستخدم هذا الـ د ن أ المكمل مع كميات وفيرة من جزيئات الرسول ر ن أ والمستخلصة من الخلايا المريضة والتتابعات التى تفشل فى العثور على جزيئات الرسول - ر ن أ ثم يتم فصل هذه التتابعات لدراستها ومعرفة العطب فيها ومنها يمكن معرفة المرض.