

الفصل السادس

الأمراض الوراثية

سبق أن ذكرنا أن الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان يقدر عددها بالآلاف. وتجدر الإشارة هنا إلى أن الخلل في جين واحد (قد) يسبب العديد من الأعراض المرضية *manifold effect* وليس عرضاً واحداً كما قد يظن البعض، كما أن هذه الأعراض قد لا يكون بين بعضها علاقة *pleiotropic*. ففي عرض مارفان *Marfan Syndrome* الذي سنتناوله في هذا الفصل والذي يرجع إلى جين سائد تظهر على المصابين الأعراض الآتية:

- *Long hands with slender, spidery fingers* - طول اليدين المزودتين بأصابع نحيلة عنكبوتية
- *Tall with long face and slender bones* - طول الجسم مع طول الوجه ونحول العظم
- *Spinal anomalies (kyphosis, scoliosis, hemivertebrae)* - تشوهات بعظام العمود الفقري
- تشوه عظمتي اللوح واتخاذ القفص الصدري شكل ذلك الخاص بالحمام وتقوس سقف الحلق
- *Winged scapulae, pigeon chest- arched palate* - ضعف بناء عضلات الجسم
- *Poorly developed body muscles* - نقص في الدهون تحت الجلد
- *Deficiency of subcutaneous fat* - مرونة زائدة للمفاصل
- *Hypermotility of joints* - عدد كبير من التشوهات في تركيب العين
- *Subluxation of the lens- hippus- cataract- buphthalmos- megalocornea- high myopia or high hypermetropia- miotic pupil- coloboma of the lens- coloboma of the macula- ptosis.* - تشوه الأذنين
- *Deformed ears* - أمراض القلب
- *Heart diseases* - شق سقف الحلق
- *Cleft palate* - كبر حجم اللسان
- *Macroglossia* - التصاق الأصابع
- *Syndactyly* - صغر حجم الأعضاء التناسلية أو كبرها
- *Hypogenitalism or hypergenitalism* - انشقاق فقرات العمود الفقري
- *Spina bifida* - تعدد الأثدية
- *Supernumerary mammae*

ومن ناحية أخرى فإن أعراض الحالة المرضية الناشئة عن جين ما قد تتنوع بين الأفراد، وقد يعزى ذلك إلى أن الجين يعمل في وسط مجموعة كبيرة من الجينات الأخرى للفرد، كما يعمل في ظل ظروف بيئية متباينة. ففي المثال السابق (عرض مارفان) لا تظهر كل الأعراض السابقة في الفرد نفسه. كما تختلف درجة شيع هذه الأعراض بين الأفراد. وفي مثال آخر نجد في الحالة المرضية المعروفة باسم (صغر العين *microphthalmia*) أعراضاً أخرى تصيب الأفراد مثل عتمة القرنية والعدسة وغياب القرصية. كما أن الذكور يكونون عمياناً. ويلاحظ هنا أن بعضهم يكون مصاباً بقصور عقلي والبعض الآخر يكون لديهم ذكاء طبيعي. (وترجع هذه الحالة إلى جين متنح مرتبط بكموسوم الجنس (X)).

وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *retinitis pigmentosa* نجد بعض الأفراد مصابين بعتمة عدسة العين *cataracts* ، والبعض الآخر غير مصاب. وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *brachydactyly* نجد أصابع أيدي المصابين غير مكتملة وقصيرة، إلا أن بعض الأفراد المصابين نجد لديهم التصاقا بين بعض الأصابع *Syndactyly* وتمتد الحالة لتشمل أصابع أقدامهم.

وقد تضافرت جهود العلماء على مدى عقود طويلة للكشف عن آليات حدوث الأمراض الوراثية وطرق تشخيصها والبحث عن إمكانية تجنبها والتخفيف من آثارها. ويوضح الشكل الملون (٩٣) رسما للمجموعة الكروموسومية في الإنسان موقعا عليها جينات بعض الأمراض الوراثية والمشاكل الصحية الناتجة في كل حالة. ويتناول هذا الفصل استعراضا لبعض الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان موزعة في مجموعات.

وتجدر الإشارة إلى أن التوزيع الوارد في هذا الفصل من الكتاب لهذه الأمراض إلى مجموعات لا يعني دائما وجود حدود فاصلة بين هذه المجموعات، فالمجموعات هنا مجرد اجتهاد لتسهيل المتابعة على القارئ، فكثيرا ما سنجد مرضا وراثيا واحدا يمكن وضعه في أكثر من مجموعة واحدة.

أولا : أمراض وراثية تنشأ عن تغير في أعداد الكروموسومات:

ترجع هذه الحالات في الإنسان عادة إلى نقص أو زيادة كروموسوم واحد في خلايا الفرد فيصبح عدد الكروموسومات في خلايا جسمه (٤٥) أو (٤٧). ويعرف الخلل في عدد الكروموسومات باسم *Aneuploidy*. وكما سبق القول فإن سبب ذلك حدوث اضطراب عند حدوث الانقسامات الخلوية التي تؤدي إلى تكوين الخلايا التناسلية. ويعرف هذا الطراز من الانقسامات باسم (الانقسام الاختزالي *Meiosis*)، فبدلاً من أن يذهب كل كروموسوم من كل كروموسومين متشابهين إلى خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام، فإنهما يذهبان معا إلى إحدى الخليتين، وينتج عن ذلك خلية يزيد فيها عدد الكروموسومات وخلية أخرى ينقص فيها عدد الكروموسومات. ويعني ذلك أن الكروموسومين المتشابهين لا ينفصلان عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم (عدم فك الارتباط *Non-disjunction*). فإن حدث وشاركت خلية تناسلية تحمل هذا الاضطراب في عملية الإخصاب نتج لدينا زيجوت به خلل كروموسومي، وبالتالي تحمل خلايا الفرد الناتج هذا الخلل. وفيما يلي أمثلة للأمراض الناشئة عن هذه الآلية:

(أ) تغير في عدد كروموسومات الشق (الجنس):

في أغلب الحالات يشمل هذا التغير أعداد الكروموسوم X ، وعلى ذلك فإن النمط الطبيعي لتواجد جسم بار يتغير (راجع الفصل الأول). ويساعد الكشف عن جسم بار في تحديد حالات الشذوذ الكروموسومي المتعلقة بكروموسومات الجنس. ولهذا الغرض، تؤخذ خلايا من بطانة الفم للكشف عن جسم بار، أو تفحص خلايا الدم البيضاء من طراز الخلايا مشكلة النواة *Polymorphonuclear* حيث يوجد جسم بار على شكل مضرب *Drumstick* متصل بالنواة.

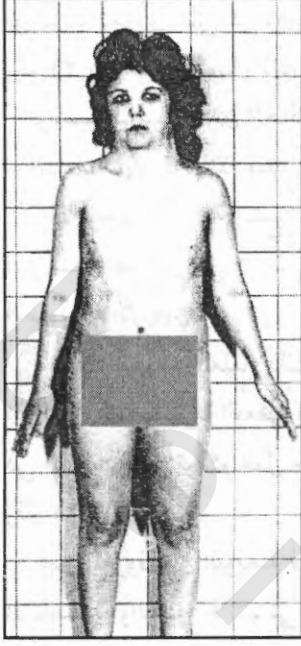
١- عرض كليفنلتر *Klinefelter's Syndrome*

وهي حالة تصيب الذكور وفيها يبلغ عدد الكروموسومات في كل خلية جسمية ٤٧، وذلك بسبب كون كروموسومات الجنس ثلاثة XXY . وبذا يظهر جسم بار *Barr body* في خلايا هؤلاء الذكور. ويلاحظ في هؤلاء الأفراد صغر حجم الخصى في البالغين، والسائل المنوي لديهم يكاد يكون خاليا من الحيوانات المنوية، والأنابيب المنوية في الخصية تبدو تالفة. ويلاحظ في هؤلاء الذكور كبر حجم الثديين وقلة نمو الشعر في منطقة الصدر والذقن، بينما يتركز نمو الشعر في منطقة العانة وذلك على شكل مثلث (الشكل الأنثوي). فضلا على ذلك يصاب الفرد بهشاشة العظام *Osteoporosis*، ومعدل ذكاء IQ منخفض قليلا، كما يميل الفرد إلى طول القامة (شكل ٩٤).

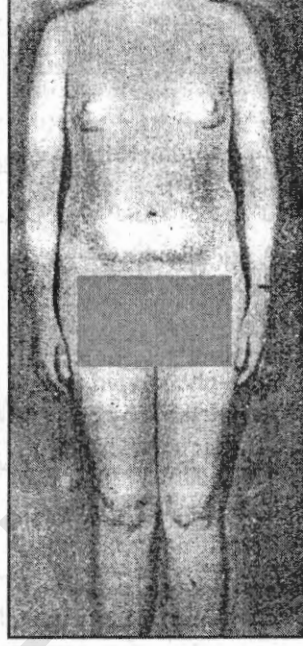
وهناك حالة أخرى تكون فيها الكروموسومات الجنسية للذكر XXY يقال إن أصحابها يتصفون بالعنف. ومن المثير للدهشة أن الانقسام الاختزالي في خصى هؤلاء الذكور ينتج حيوانات منوية على الطرازين المألوفين (X)، (Y)، ذلك أن الكروموسوم Y الزائد لا يمثل في الخلايا التناسلية (الجاميطات)، وبالتالي لا ينتج لدى هؤلاء حيوانات منوية (YY) أو (XY).

٢- عرض تيرنر *Turner's Syndrome*:

وهى حالة تصيب الإناث حيث يبلغ عدد الكروموسومات فى الخلية الجسمية ٤٥ فقط وذلك بسبب نقص كروموسوم (X) لديهن، ويرمز لهن عادة (XO)، أى يكون لديهن كروموسوم (X) واحد. وبالتالي لا يوجد فى خلاياهن جسم بار. وفى هؤلاء الإناث يكون الجهاز التناسلى غير ناضج، كما يلاحظ صغر حجم الرحم وقناتى مولر، كما أن هؤلاء الإناث لا يحضن، ونجد فى موقع كل مبيض كتلة من النسيج الضام. وقد يصاحب الحالة صمم وعيوب فى الشريان الأورطى. ومن الشكل الخارجى غالباً ما نلاحظ وجود امتدادات جناحية الشكل عند الزاوية بين الرقبة والكتفين، كما تميل المصابات إلى قصر القامة، كما يلاحظ اتساع الزاوية بين الذراعين والجسم عند مد الذراعين بمحاذاة الجسم. كما يبدو مشط الإصبع الرابع باليد *metacarpal IV* قصيراً، وتظهر أظافر أصابع اليد صغيرة الحجم، وتظهر على الجلد بقع صغيرة بنية اللون. كما يلاحظ صغر حجم الثديين وتباعدها عن بعضهما بشكل ملحوظ (شكل ٩٥).



(شكل ٩٥)
امرأة مصابة بالمرض الوراثى
Turner Syndrome



(شكل ٩٤)
رجل مصاب بالمرض الوراثى
Klinefelter Syndrome

وهناك حالة أخرى تصيب الإناث تكون فيها كروموسومات الجنس (XXX) ولا تبدو عليهن أعراض غير طبيعية، وينتج عنهن بويضات تحمل كل واحدة منها كروموسوما (X) واحداً. وبالتالي فهن لا يورثن الحالة للجيل اللاحق.

(ب) تغير فى عدد الكروموسومات الجسمية:

فى أغلب هذه الحالات يزيد عدد الكروموسومات بمقدار كروموسوم واحد، وبذا يوجد فى الخلية ٣ كروموسومات متشابهة، وهو ما يعرف باسم *Trisomy*. وفيما يلى أمثلة لهذه الحالات غير السوية:

١- عرض داون أو المنجولية *Down Syndrome (Mongolism)*

وصف هذه الحالة بالتفصيل لأول مرة طبيب إنجليزى هو *John Langdon Down* وذلك فى عام ١٨٦٦. ومن أعراض هذه الحالة التخلف العقلى وعدم النضج الجنسى، وانخفاض الجفن العلوى للعين بشكل يشبه الحالة فى السلالة المنجولية (شكل ٩٦) بالإضافة إلى وجود بعض التشوهات فى الأذن واللسان والقلب وتضخم القولون والأصبع الكبير فى القدم، واتساع المسافة بينه وبين الأصابع الأخرى، وتشوه عظم الحوض ونقص عدد الضلوع. وكان العالم *Cummins* أول من أشار فى عام ١٩٣٩ إلى اختلاف الخطوط الدقيقة براحة اليد وأسفل القدم لدى المرضى بعرض (داون).



(شكل ٩٦)
طفل مصاب بالمرض الوراثى
Down Syndrome

ويرجع هذا المرض الوراثى إلى عدم فك الارتباط *Non-disjunction* للكروموسوم رقم ٢١ حيث يوجد فى الخلايا الجسمية للمصاب بعرض داون عدد ٣ كروموسومات من الكروموسوم رقم (٢١). والمرأة المصابة بهذه الحالة تنتج طرازين من البويضات أحدهما

بويضات تحتوى على كروموسومين ٢١ وإذا أخصبت تنتج فرد مصاب بالعرض نفسه ، وطراز آخر لبويضات بها كروموسوم واحد رقم ٢١ (بويضات سوية) وإذا أخصبت نتج زيجوت يعطى فردا سليما.

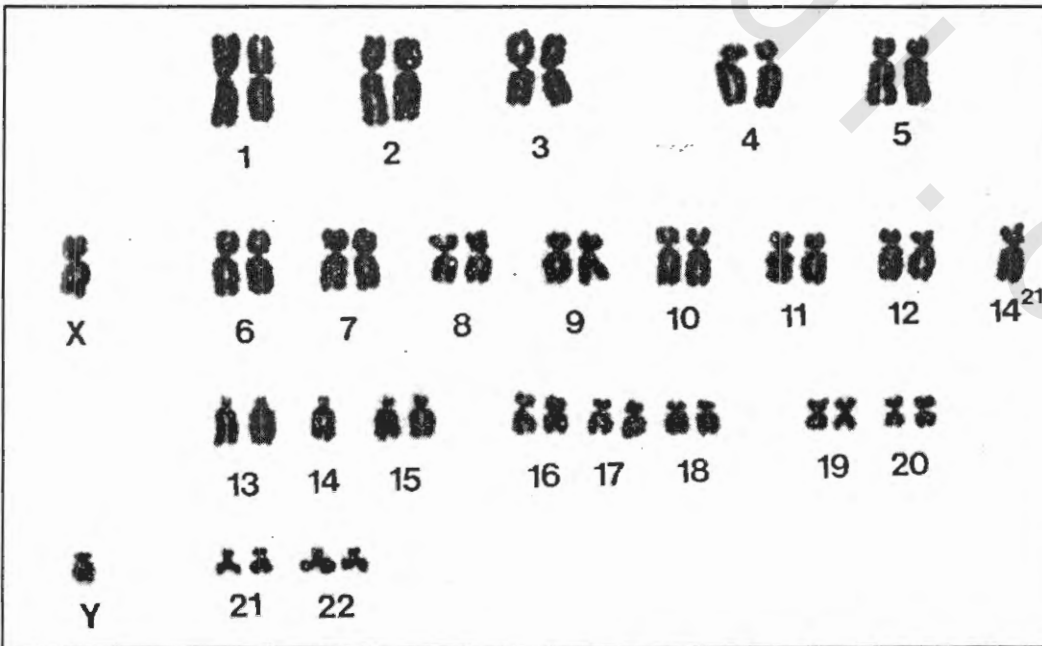
ويشاهد فى بعض الحالات ارتباط الكروموسوم رقم ٢١ الزائد مع أحد الكروموسومين رقم ١٤ فيما يعرف باسم (انتقال *Translocation*) ، وبهذا يبدو ظاهريا أن عدد الكروموسومات لم يتغير (٢٣ زوجا) (شكل ٩٧).

وقد لوحظ أن نسبة إنتاج أطفال بهذه الحالة المرضية تكثر كلما تقدم عمر الأم. فقد قدر أن نسبة وجودها بين الأطفال لأمهات قبل سن الثلاثين هي ١ : ٢٠٠٠ ، بينما تكون هذه النسبة ١ : ٢٥٠ بعد سن الخامسة والثلاثين، وتقفز إلى ١ : ٥٠ بعد سن الخامسة والأربعين.

ويفسر بعض العلماء ذلك بأن الأم المتقدمة فى العمر تكون أكثر عرضة للعوامل البيئية الضارة بحكم طول مدة تعرضها لهذه العوامل، كما يفسرها البعض الآخر بأن فسيولوجية جسم الأم تكون بالضرورة أقل كفاءة مع تقدم عمرها بصورة تؤدى إلى اضطراب فى الآليات التى تحكم عمل خلايا الجسم بما فيها البويضات التى تفرزها مما يسبب فشل فك الارتباط الكروموسومى للكروموسوم رقم ٢١.

ومن المعروف أن البويضة فى قناة البيض تكون فى المرحلة الاستوائية للانقسام الاختزالي الثانى وأنها لاتكمل خطوات الطور الانفصالى والطور الانتهاى إلا بعد دخول الحيوان المنوى فيها. كما أنه من المعروف أن البويضة تكون صالحة لأن تخصب لمدة ٢٤ ساعة على الأكثر منذ تحررها من المبيض، وأن حياة الحيوانات المنوية داخل قنوات الأنثى تستمر لمدة يومين أو ثلاثة على الأكثر.

وفى تفسير لشيوع حالة المنجولية فى السيدات المتقدمات فى السن قال العالم *James German* وآخرون (١٩٦٨) بأنه كلما كان إخصاب البويضة مبكرا عقب تحررها من المبيض، استكملت خطوات الانقسام الاختزالي بصورة طبيعية وتحقق ضمان توزيع سليم للكروموسومات، أما إذا تأخر الإخصاب إلى الساعات الأخيرة من الـ ٢٤ ساعة، فإن ذلك يعطى فرصة لحدوث طور انفصالى شاذ يشمل عدم انفصال الكروموسومين رقم ٢١ مما يسبب حالة المنجولية. ولضمان حدوث إخصاب فور دخول البويضة إلى قناة البيض فإنه يجب توفر الحيوانات المنوية فى هذه اللحظة. وقد قام العالم جيمس جيرمان بالربط بين ذلك وعمر الزوجة لتفسير شيوع المنجولية فى الزوجات متقدمات السن وعدم شيوعه فى الزوجات صغيرات السن. وبمعنى آخر فإن تباعد اللقاءات الزوجية



(شكل ٩٧) تحفيز
كروموسومى
Karyotype
لرجل مصاب بالمرض
الوراثى *mongolism*.
لاحظ أن الكروموسوم
الزائد (٢١) مرتبط
بالكروموسوم رقم
(١٤) وبهذا يبدو عدد
الكروموسومات لم يتغير
ظاهريا



(شكل ٩٨)

طفل مصاب بعرض إدوارد

الذى يحدث عادة مع تقدم عمر الزوجة يعطى فرصاً أكبر لإخصاب البويضة فى ساعاتها الأخيرة مما يزيد فرص حدوث عرض (داون)، وذلك على عكس الزوجات صغيرات السن.

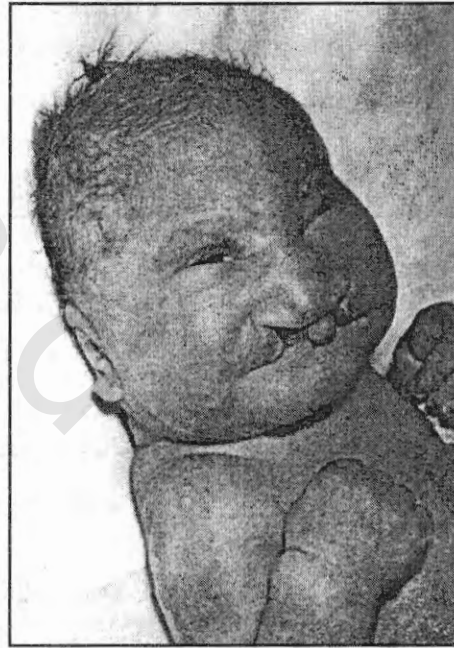
٢ - عرض إدوارد Edward Syndrome:

لدى المصابين بهذا العرض كروموسوم زائد رقم (١٨) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلا من ٤٦. ومعظم المصابين بهذا العرض من الذكور. ومن الأعراض الخارجية لأصحاب هذه الحالة تراكب أصابع اليد فوق بعضها عند قبضها، واستطالة الرأس (شكل ٩٨) وبعض الخصائص غير العادية فى الفم والأنف وصيوان الأذن وبصمة الإصبع، بالإضافة إلى متاعب فى القلب والكلى. وغالبا يموت الطفل المصاب بهذه الحالة بعد شهور قليلة من ولادته.



(شكل ٩٩)

طفلان مصابان بالمرض الوراثى Patau Syndrome



٣ - عرض باتو Patau Syndrome:

لدى المصابين بهذه الحالة كروموسوم زائد رقم (١٣) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلا من ٤٦. ويصاحب هذه الحالة تشوه فى المخ ووجود الشفة الأرنبية *harelip* وزيادة عدد الأصابع فى اليد وصغر العين (شكل ٩٩) بالإضافة إلى سقف الحلق المشقوق. وغالبا ما يموت الطفل المصاب بعد شهور قليلة من ولادته.



(شكل ١٠١) طفل مصاب بالمرض الوراثي Cri du Chat

ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم *Deletion* :

عرض مواء القطط *Cri du Chat Syndrome* :

فى هذه الحالة يصدر الطفل صوتاً أشبه بمواء القطط، وتنتج هذه الحالة من بتر *deletion* للأجزاء الطرفية من الكروموسوم رقم (٥) وهى الخاصة بالمنطقتين *5p15.2* & *5p15.3* (شكل ملون ١٠٠)، وتبدو رأس الطفل صغيرة الحجم (شكل ١٠١). ويعانى الطفل من تخلف عقلى.

ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر *Translocation* :

١- مرض لفوما بركت *Burkitt's Lymphoma* :

وصف هذا المرض لأول مرة العالم دنيس بركت *Dennis Burkitt* فى الخمسينيات. وهو سرطان يصيب الخلايا اللمفية ويؤدى إلى تورم جانب كل من الوجه والرقبة (شكل ملون ١٠٢). ويرجع سببه إلى انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *c-myc proto-oncogene* ليرتبط بالكروموسوم رقم ١٤ فى موقع ملاصق للجين المسئول عن الأجزاء الثابتة من السلاسل الثقيلة للأجسام المضادة المعروفة باسم *CH segments* وذلك بعد كسر قطعة من هذا الموقع وارتباطها بالكروموسوم رقم (٨)، أى انتقال متبادل *Reciprocal translocation* (شكل ملون ١٠٣، شكل ملون ١٠٤).

وتفصيل الأمر أن الجين *c-myc* ينظم عمليات الانقسام الخلوى لتحديث بالمعدل السوى وفى التوقيت السليم، ولكنه عندما ينتقل فى الحالة المرضية إلى الموقع الجديد على الكروموسوم رقم (١٤) فإنه يتأثر بالجزء الجينى المعروف باسم (المسرّع *enhancer*) مما يعجل من معدل تعبير الجين *c-myc* بصورة تجعل عمليات الانقسام الخلوى تتم بمعدل عال جداً، وهذا هو ما يحدث للخلايا اللمفية من الطراز (B) ويؤدى إلى التحول السرطانى.

وقد ينتقل هذا الجزء من كروموسوم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *c-myc* ليرتبط بالكروموسوم رقم (٢) أو رقم (٢٢) أيضاً فى مواقع لجين مسئول عن تكوين أجزاء أخرى من الأجسام المضادة. ويسبب انتقال الجين المسرطن الأولى *c-myc* إلى هذه المواقع تحوله إلى جين مسرطن *oncogene* يسبب الورم السرطانى أيضاً.

٢- سرطان الدم النخاعى *Myelogenous Leukemia* :

(حالة كروموسوم فيلا ديليفيا *Philadelphia Chromosome*):

تنتج هذه الحالة عند انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٩) يحمل الجين السرطانى الأولى *abl* وارتباطه بالكروموسوم رقم (٢٢) عند موقع الجين *bcr* مع انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٢٢) وارتباطه بالكروموسوم رقم (٩) انتقال متبادل *Reciprocal translocation*، ويطلق على الكروموسوم رقم (٢٢) فى شكله الجديد اسم (كروموسوم فيلاديلفيا) يتميز بارتباطه بالجينين *bcr, abl* ويسبب ذلك التحول السرطانى. (شكل ملون ١٠٥).

رابعاً: التغير فى القواعد النيتروجينية للجين (راجع شكل ٤٦ فصل ٢):

يوضح هذا الشكل الطرز المختلفة للتغيرات المحتملة فى القواعد النيتروجينية للجين (حمض *DNA*)، حيث يوضح أعلى الشكل تتابع القواعد النيتروجينية فى حمض *DNA* فى الحالة السوية، ثم أسفلها نجد نسخ هذه القواعد إلى حمض *RNA* الرسول، ويوضح السطر الثالث ترجمة الشفرات الثلاث (٩ قواعد) إلى ثلاثة أحماض أمينية. ويوضح الشكل ثلاثة طرز من التغيرات.

(أ) طفرة تغير الهيكل العام *Frameshift Mutation*:

وهى تنشأ عن إضافة قاعدة (ولتكن *G* فى هذا المثال) مما يترتب عليه تغير فى نتيجتى النسخ والترجمة.

(ب) طفرة الاستبدال *Substitution Mutation*:

وهى تنشأ عن استبدال قاعدة بأخرى (وهى وضع *A* بدلا من *C* فى هذا المثال) وينتج عن ذلك نسخ وترجمة مغايرة للحالة السوية تشمل أحد الأحماض الأمينية (ينتج لدينا *serine* بدلاً من *alanine* فى هذا المثال).

(ج) طفرة المحافظة على الأصل *Same Sense Mutation*:

فى هذا المثال وضعت القاعدة (*G*) بدلا من القاعدة (*A*) فى حمض *DNA*، ولكن لأن الشفرة *GCC* تدل على الحمض الأميني نفسه (*alanine*) مثل الشفرة *GUC* فإن الترجمة لم تتغير.

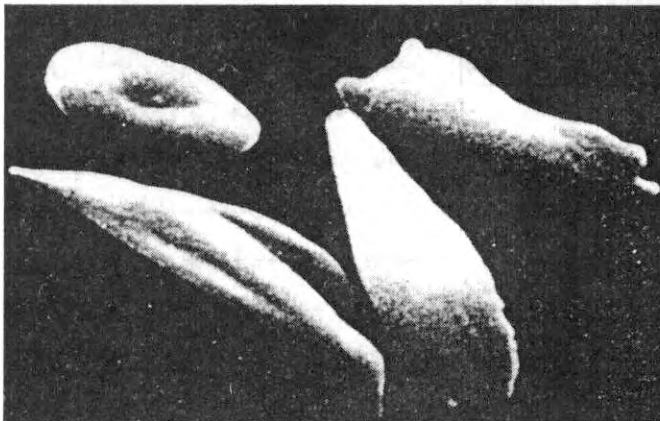
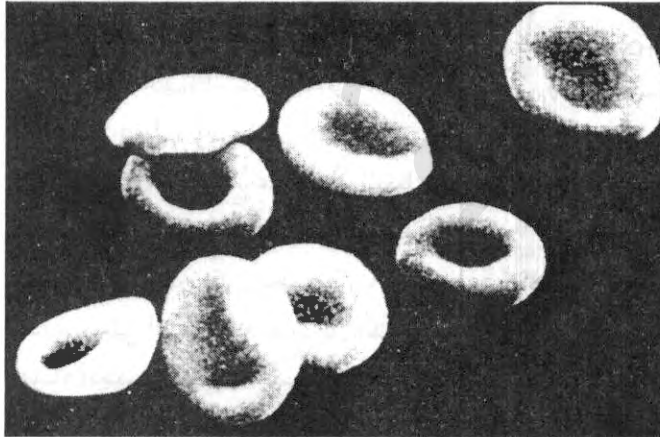
ومن أشهر الأمثلة لطفرة الاستبدال نذكر:

١- مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia*:

يشيع هذا المرض لدى السود فى الولايات المتحدة الأمريكية حيث يكون البروتين الداخلى فى تكوين هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء غير سوى التركيب. وتتخذ خلايا الدم الحمراء شكلا منجليا بدلا من شكلها الطبيعى (قرصى الشكل مقعرة الوجهين) (شكل ١٠٦).

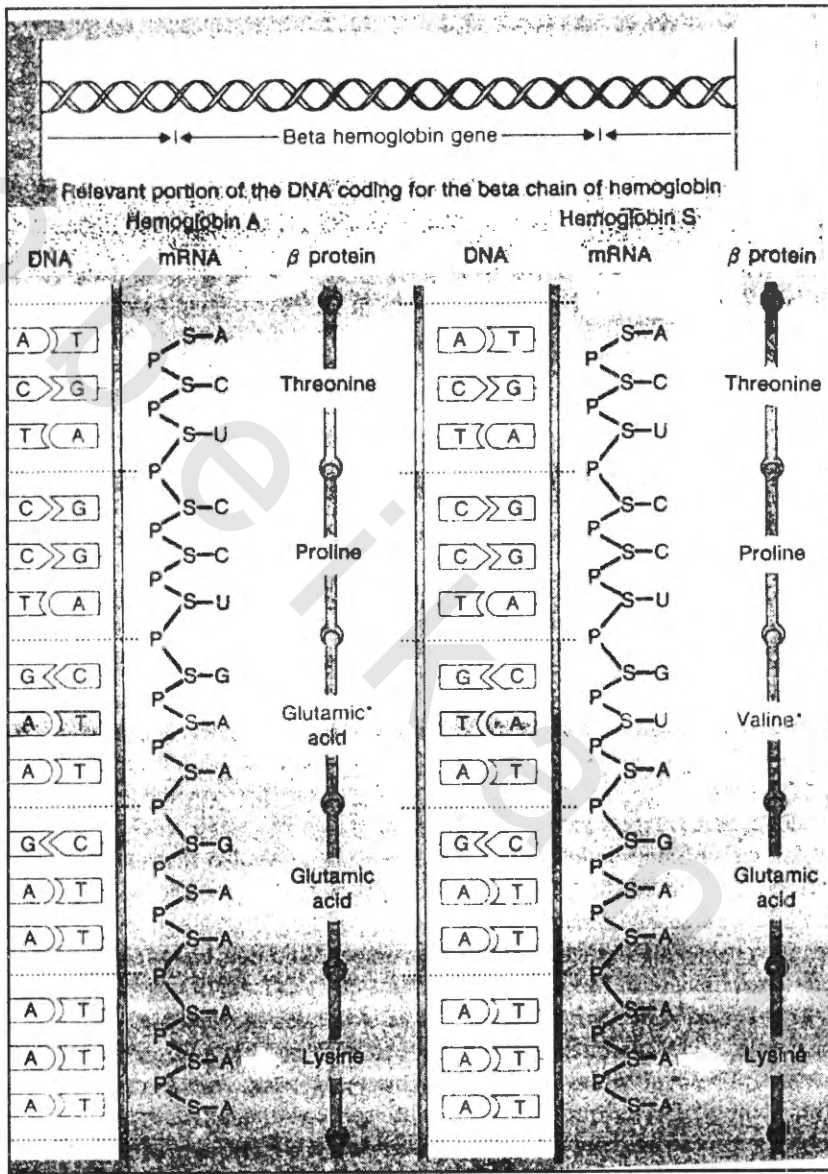
والمرض يودى بحياة المصاب وهو فى حوالى سن العاشرة إذا كان الجين موجودا بصورة مزدوجة *homozygous*، ولكن الخلطاء *heterozygous* فى هذا الجين، أى لديهم ما يعرف باسم *Sickle cell trait*، يعانون متاعب صحية معينة، حيث نجد أن حوالى ٣٥٪ من خلايا الدم الحمراء لديهم تحمل هيموجلوبينا غير سوى التركيب. ويقع الجين على الكروموسوم رقم (١١). ويوضح (شكل ١٠٧ ملون) أن جزيء الهيموجلوبين يتركب من أربع سلاسل من عديد الببتيد (سلسلتان «ألفا» كل منهما تحتوى على ١٤١ حمضا أمينيا، وسلسلتان «بيتا» كل منهما تحتوى على ١٤٦ حمضا أمينيا) ويتصل بكل منهما مجموعة هيم *heme* تحتوى على الحديد.

والجدير بالذكر أن كل خلية دم حمراء تحتوى على حوالى ٢٨٠ مليون جزيء هيموجلوبين، وكل جزيء هيموجلوبين يحتوى على ٥٧٤ حمضا أمينيا.



(شكل ١٠٦)

(a) خلايا الدم الحمراء السوية فى الإنسان
(b) خلايا الدم الحمراء منجلية الشكل فى حالة الإصابة بالمرض الوراثى sickle cell anaemia



(شكل ١٠٨)

الطفرة النقطية والأنيميا المنجلية: النصف الأيسر من الرسم يوضح الحالة السوية للجين والنسخ والترجمة لإنتاج السلسلة بيتا للأحماض الأمينية الداخلة في تركيب الهيموجلوبين. النصف الأيمن: من الرسم يوضح حدوث طفرة نقطية في الجين أدت إلى وضع الحمض الأميني فالين بدلا من حمض الجلوتاميك.

كما أن كثيرا ما تعوق خلايا الدم الحمراء المتكسرة وزيادة لزوجة الدم سريان الدم بشكل طبيعي في أعضاء الجسم مما يؤدي إلى الإضرار بالمخ والعضلات والرئتين فتحدث مضاعفات منها الشلل والروماتزم والالتهاب الرئوي.

ويعطى هذا مثالا عن كيف أن الخلل في جين واحد ينعكس بالسلب على مظهر وحياتة الشخص في عدة اتجاهات، ويوصف الجين في هذه الحالة بأنه متعدد التأثير *Pleiotropic*. وبالطبع فإنه في مثل هذه الحالة ينصح بعدم زواج اثنين حاملين *Carrier* لهذا الجين حيث إن أثره المدمر يكون ظاهرا في الأبوين، ولكن ٢٥٪ من نسلهما سيحمل الصفة بصورة نقية *Pure* وتظهر عليه الصفة المرضية، ٥٠٪ من نسلهما سيحمل جين المرض بصورة خليطة تسمح بنقل الجين إلى الأجيال اللاحقة. ويلاحظ أن الشخص الحامل لهذا الجين المتنحي تظهر عليه أعراض المرض إذا تعرض لظروف نقص غاز الأوكسجين.

وتنشأ الحالة المرضية عن طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المسئول عن سلسلة عديد الببتيد بيتا في جزيء الهيموجلوبين، فتسلسل القواعد النيتروجينية في الجين المسئول عن هذه السلسلة عند الشفرة رقم (٦) *CTT* يطفر إلى *CAT*، وبذا تصبح الشفرة السادسة (غير السوية) على حمض *m-RNA* هي *GUA* بدلا من *GAA*، وبذا تترجم في الشخص المصاب إلى حمض الفالين بدلا من حمض الجلوتاميك، وبذا يختل تركيب سلسلة عديد الببتيد «بيتا» الداخلة في تركيب الهيموجلوبين (شكل ١٠٨)، ويترتب على ذلك أن تتخذ خلايا الدم الحمراء أشكالا غريبة يغلب عليها الشكل المنجلي *Sickle* كما سبق القول، وهي تكون هشّة حيث تتكسر بسهولة فينتج عن ذلك أنيميا، كما أن قدرتها على الارتباط بالأوكسجين السوار إلى الرئتين تكون محدودة مما يزيد العبء على القلب لدفع مزيد من الدم إلى أعضاء الجسم فيترتب على ذلك مرض القلب، كما يشعر المصاب بالإجهاد السريع عند بذل أي مجهود. كما يزداد العبء على الطحال من حيث قيامه بالتخلص من أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المتكسرة مما يؤدي إلى تلفه، وعجزه بالتالي عن تخليص الجسم من الميكروبات التي تغزو فيصبح المريض فريسة للميكروبات.

ومما يذكر أن العالم «لينس بولنج» (Linus Pauling) (١٩٠١ - ١٩٩٤) - الذى حاز الدكتور أحمد زويل كرسية فى معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (CalTec) - هو أول من أشار إلى أن سبب مرض الأنيميا المنجلية يرجع إلى خلل فى الهيموجلوبين، وكان ذلك فى عام ١٩٤٩.

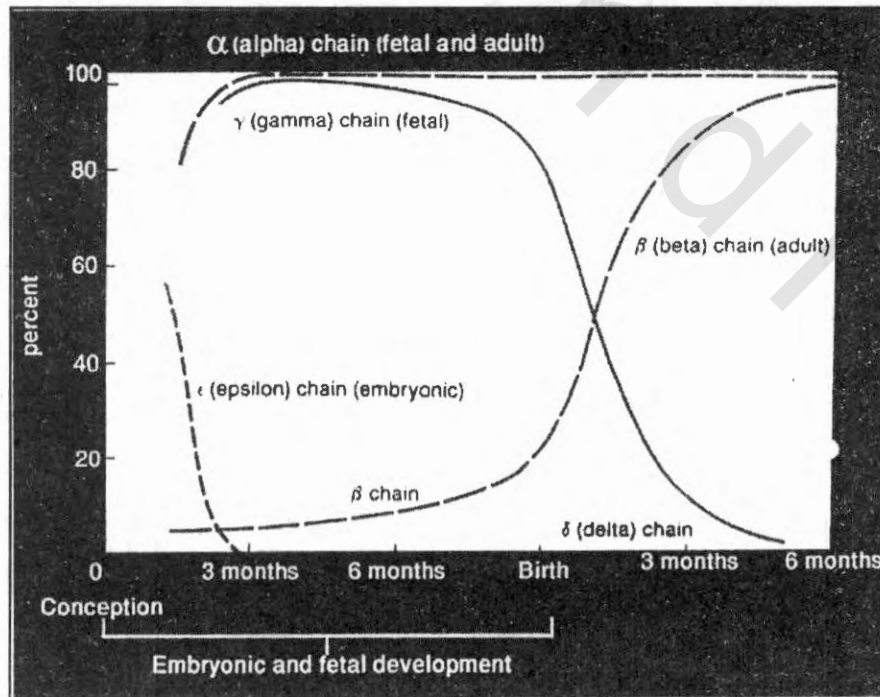
وفى عام ١٩٥٦ اكتشف العالم «إنجرام» (Vernon Ingram) - من جامعة كمبردج - الخلل فى تتابع الأحماض الأمينية فى هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء للمريض. وكان الطبيب الأمريكى J. B. Herrick أول من وصف الحالة المرضية لخلايا الدم الحمراء المنجلية وذلك فى عام ١٩١٠.

٢ - الجين المسرطن «راس» *ras oncogene*:

يعزى حوالى ١٥٪ من جميع طرز السرطانات التى تصيب الإنسان إلى طفرات تصيب الجين *ras*، ويشمل ذلك حوالى ٢٥٪ من سرطانات الرئة، ٥٠٪ من سرطانات القولون وأكثر من ٩٠٪ من سرطانات البنكرياس، حيث تحول هذه الطفرات هذا الجين إلى جين مسرطن *Oncogene* (شكل ملون ١٠٩)، وينتج الجين المسرطن بروتينا يعرف باسم *ras protein* الذى يرتبط فى مرحلة لاحقة عند طرفه *C-terminus* بمركب دهنى يعرف باسم *farnesyl isoprenoid* وذلك بمساعدة إنزيم يعرف باسم *farnesyl transferase*، وتعرف هذه الخطوة باسم *prenylation* (شكل ملون ١١٠)، ويرتبط المركب الجديد بالغشاء الخلوى ويقوم بتحفيز الانقسام الخلوى *Cell proliferation*.

وقد اعتمد علاج هذه الحالات المرضية حديثا على عقاقير تثبط إنزيم *farnesyl transferase*. وميزة العقاقير المعتمدة على هذه الآلية أنها تؤثر فقط على الخلايا المنتجة للبروتين *Ras protein* أى الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة.

ويوضح (شكل ملون ١٠٩) - الذى سبقت الإشارة إليه - أن أكثر الطفرات النقطية *Point mutations* شيوعا التى تحدث فى جين *ras* هى التى فيها توضع القاعدة (T) فى الشفرة رقم (١٢) بدلا من القاعدة (G)، وبذلك تتم ترجمة هذه الشفرة إلى الحمض



(شكل ١١١)

توقيات إنتاج سلاسل عديد الببتيد المختلفة للهيموجلوبين خلال مراحل النمو الجنينى للإنسان وفترة ما بعد الولادة. المحور الرأسى يوضح نسبة ما تحتويه جزيئات الهيموجلوبين من السلاسل المختلفة.

الأمينى «فالين» بدلا من الحمض الأمينى «جليسين»، وبذا ينشأ البروتين المخالف. كذلك تحدث طفرات أخرى فى المواقع أرقام ١٢، ١٣، ٦١ فى الجين تسبب السرطان فى الإنسان. ومما يذكر أن أول اكتشاف لعلاقة الجينات بإحداث السرطان كان عن الجين *src* الموجود فى فيروس *Rous sarcoma virus (RSV)* الذى يسبب السرطان.

٣ - ثلاسيميا *Thalassemia*:

سبق أن أوضحنا تركيب الهيموجلوبين البشرى فى الشخص السليم البالغ (راجع شكل ١٠٧). وتتعدد طرز سلاسل عديد الببتيد فى الهيموجلوبين. ويوضح شكل (١١١) أهم هذه السلاسل، وهى كما يلى:

– السلاسل ألفا (α chains) : وهي توجد بنسبة عالية في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، وتستمر هكذا بعد الولادة وعلى مدى طول العمر.

– السلاسل بيتا (β chains) : وهي تظهر بمعدل منخفض في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، ثم تزداد بقدر ضئيل حتى تتم الولادة، ثم تزداد بشكل واضح بعد ذلك حتى تصل إلى حدها الأقصى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور وتستمر هكذا طول العمر.

– السلاسل جاما (γ chains) : وهي تظهر بمعدل عال عندما يبلغ عمر الجنين (٣) شهور ثم تقل بشكل واضح قرب ولادة الجنين وتستمر في انخفاضها حتى تصل إلى حدها الأدنى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور.

– السلاسل دلتا (δ chains) : وهي تظهر قبل الولادة بحوالى شهر وذلك بقدر محدود وتظل هكذا بعد الولادة.

– السلاسل إبسلون (ϵ chains) : وهي تظهر في وقت مبكر من عمر الجنين، ويقل مستواها بسرعة إلى أن تختفى والجنين في عمر ثلاثة شهور.

مما سبق يتضح أن هيموجلوبين الجنين المبكر *embryo* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز إبسلون، وأن هيموجلوبين الجنين المتأخر *fetus* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز جاما.

ويلاحظ أن هيموجلوبين الجنين له قابلية كبيرة جدا للاتحاد بالأوكسيجين، وتعتبر هذه الصفة ضرورية لكي يتمكن هيموجلوبين الجنين النامي من جذب الأوكسيجين عبر المشيمة من خلايا الدم الحمراء للأم.

وفي الشخص اليافع نجد أن ٩٠٪ من الهيموجلوبين يحتوى على سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز بيتا، ونسبة قليلة من الهيموجلوبين تتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز دلتا.

وتقع جينات تخليق سلاسل الجلوبيين بيتا وألفا الداخلة في تكوين الهيموجلوبين على الأذرع القصيرة للكروموسومين ١١، ١٦ على التوالي، ويتكون كل جين من ٣ إكسونات، ٢ إنترونات.

وينتج مرض الثلاسيميا عند نقص أو غياب سلاسل عديد الببتيد المكونة للهيموجلوبين. ومن طرز هذا المرض ما يعرف باسم بيتا ثلاسيميا *Beta thalassemia*، وهو يتعلق بسلسلتى عديد الببتيد من طراز بيتا الداخلتين في تكوين الهيموجلوبين، ويرجع ذلك إلى ما يزيد على ٢٠٠ طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المنظم *regulatory gene* لعملية تخليق هذا الطراز من سلاسل عديد الببتيد. وفي حالة وجود الطفرة بصورة نقية ($B^f B^f$) *homozygous* تظهر على الشخص أعراض شديدة للأنيميا – وهي حالة تعرف باسم *Cooley's anaemia* – وتشوه في العظام وتضخم الكبد والطحال مما يؤدي بحياة الفرد وهو في العشرينات من العمر، بينما في الحالة الخليطة ($B^f B^4$) *homozygous* يتم تخليق بعض من سلاسل بيتا وتكون الحالة أقل خطورة بكثير. وعلى ذلك فإن جين الحالة المرضية متنحيا.

أما مرض ألفا ثلاسيميا *Thalassemia* α فهو ينشأ عن حالات بتر *deletion* تشمل الجين أو الجينات المسؤولة عن تخليق سلاسل عديد الببتيد من الطراز ألفا. ويلاحظ هنا أن المجموعة النصفية من الكروموسومات تحتوى على جينين للجلوبيين ألفا، وعلى ذلك يكون التركيب الجيني في الحالة المرضية أحد الاحتمالات الآتية:

– α/α وفيها الحالة المرضية لاتستشعر عادة

– $\alpha/-\alpha$ ويصاحبها أنيميا خفيفة

– $-/\alpha\alpha$ يصاحبها أنيميا خفيفة

– $\alpha/-$ أنيميا خفيفة إلى شديدة

– $-/-$ وهي حالة مميتة تعرف باسم *Bart's hydrops fetalis*

ويلاحظ في الحالتين الأخيرتين حدوث نقص واضح في إنتاج الجلوبيين ألفا ويصاحب هذا عادة زيادة تخليق السلاسل (بيتا) في الأشخاص اليافعين وزيادة تخليق السلاسل (جاما) في الأجنة *fetuses*. وفي الحالتين تكون كفاءة خلايا الدم الحمراء في حمل الأوكسيجين محدودة بشكل واضح كما تتكسر هذه الخلايا بمعدل مرتفع. وفي الحالة الأخيرة (- - / - -) يموت الفرد في المرحلة الجنينية.

وتقتضى حالة المريض بالثلاسيميا زرع نخاع عظم له أو نقل دم *blood transfusion* له باستمرار على فترات، إلا أن الحل الثانى يؤدي إلى تراكم عنصر الحديد لديه *iron buildup*، مما يوجب سحب الحديد من بلازما الدم باستخدام مركبات كيميائية خاصة تعرف باسم *chelators* وهي تقنيات مكلفة ماديا.

خامسا: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات لإنزيمات خاصة بتفاعلات حيوية

Inborn Errors of Metabolism

تقوم خلايا الجسم المختلفة بالعديد من الأنشطة الحيوية التي تتم عبر مسارات متنوعة من التفاعلات الكيميائية التي تتطلب وجود إنزيمات معينة. وبالطبع فإن الإنزيم كمادة بروتينية يتطلب تخليقه جين معين. وكثيرا ما يؤدي الخلل في جين معين إلى عدم توفر إنزيم معين ضرورى لتفاعل حيوى بالجسم، وبذا يقف هذا التفاعل ويؤدي ذلك إلى مشاكل صحية متعددة.

والجدول الآتى يوضح عددا من الأعراض التي يتسبب في حدوث كل واحد منها نقص إنزيم معين. وقد يقع جين هذا الانزيم على كروموسوم جسمى *autosome* أو كروموسوم جنسى *Sex chromosome*، وقد يكون هذا الجين سائدا أو متنحيا. كما يوضح الجدول أهم الأعراض التي تبدو على المريض في كل حالة.

Characteristics of some inborn errors of metabolism (AR and AD = autosomal recessive or dominant. XR and XD = X-linked recessive or dominant)

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
<i>Amino acid metabolism</i>			
Oculocutaneous albinism	AR	tyrosinase	lack of skin and pigment, eye defects
Alkaptonuria	AR	homogentisic acid oxidase	arthritis
Homocystinuria	AR	Cystathione β -synthetase	mental retardation, dislocation of lens, thrombosis, skeletal abnormalities
Maple syrup urine disease	AR	branched chain alpha-ketoacid decarboxylase	mental retardation
Phenylketonuria	AR	phenylalanine hydroxylase	mental retardation, fair skin, eczema, epilepsy
<i>Amino acid transport</i>			
Cystinuria	AR	renal transport defect of cystine	kidney stones
<i>Urea cycle disorders</i>			
Ornithine transcarbamylase deficiency	XD	ornithine carbamyl transferase	hyperammonaemia, death in early infancy
<i>Carbohydrate metabolism</i>			
Galactosaemia	AR	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	cataracts, mental retardation, cirrhosis
<i>Glycogen storage diseases</i>			
McArdle's disease	AR	muscle phosphorylase	muscle cramps
Pompe's disease	AR	lysosomal α -1,4 glucosidase	heart failure, muscle weakness
<i>Steroid metabolism</i>			
Congenital adrenal hyperplasia	AR	21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase, 3 β -dehydrogenase	virilisation, salt-loss
Testicular feminization	XR	androgen binding protein	female external genitalia, male internal genitalia, male chromosomes
<i>Lipoprotein metabolism</i>			
Familial hypercholesterolaemia	AD	low-density lipoprotein receptor	early coronary artery disease
<i>Lysosomal storage diseases</i>			
<i>Mucopolysaccharidoses</i>			
Hunter's syndrome	XR	sulphoiduronate sulphatase	mental retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly
Hurler's syndrome	AR	iduronidase	as Hunter's syndrome, plus corneal clouding
<i>Sphingolipidoses</i>			
Tay-Sachs disease	AR	Hexosaminidase-A	mental retardation, blindness, deafness
Gaucher's disease	AR	β -glucosidase	joint and limb pains, splenomegaly
<i>Purine / pyrimidine metabolism</i>			
Lesch-Nyhan disease	XR	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	mental retardation, uncontrolled movements, self-mutilation

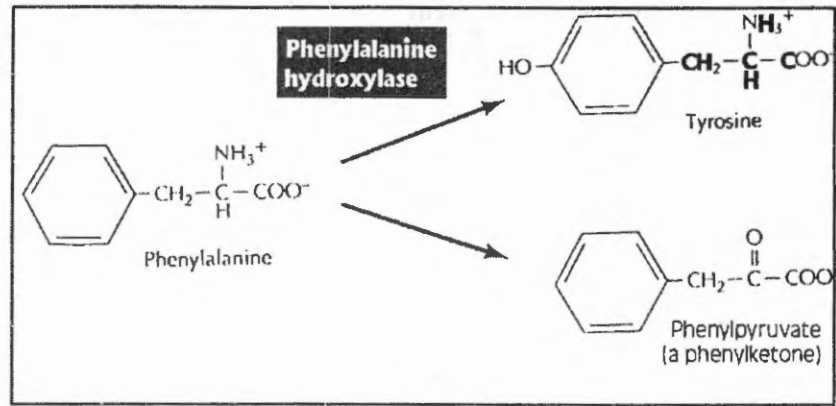
Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
Porphyrin metabolism			
<i>Hepatic porphyrias</i>			
Acute intermittent Porphyria (AIP)	AD	uroporphyrinogen δ synthetase	Abdominal pain, CNS effects
Hereditary coproporphyria	AD	coproporphyrinogen oxidase	as for AIP, photosensitivity
Prophyria variegata	AD	?	Photosensitivity, as for AIP
<i>Erythropoietic porphyrias</i>			
Congenital erythropoietic porphyria	AR	?	haemolytic anaemia, photosensitivity
<i>Organic acid disorders</i>			
Methylmalonic acidemia	AR	methylmalonyl-CoA mutase	hypotonia, poor feeding, developmental delay
Propionic acidemia	AR	propionyl-CoA carboxylase	poor feeding, failure to thrive, vomiting, acidosis, hypoglycaemia
<i>Copper metabolism</i>			
Wilson's disease	AR	?	spasticity, rigidity, dysphagia, cirrhosis
Menkes' disease	XR	?	failure to thrive, neurological deterioration
<i>Thyroid hormone biosynthesis</i>			
Congenital hypothyroidism (dysmorphogenesis)	AR	dehalogenase, peroxidase	mental retardation
<i>Peroxisomal disorders</i>			
Zellweger's syndrome	AR	all peroxisomal enzymes	dysmorphic features, hypotonia, large liver, renal cysts
Adrenoleukodystrophy	XR	very long chain fatty acid-CoA synthetase	mental deterioration, fits, behavioural changes, adrenal failure
<i>Miscellaneous</i>			
α 1-antitrypsin deficiency	AR	α 1-antitrypsin	Pulmonary emphysema, liver cirrhosis
Hereditary angioneurotic oedema	AD	C1 inhibitor	recurrent swelling of skin, throat, gut
Vitamin D-resistant rickets	XD	renal defect of phosphate reabsorption	rickets

وستتناول فيما يلي نماذج من الأمراض الوراثية الناشئة عن خلل في جينات الإنزيمات:

١- فينيل كيتون يوريا (*Phenylketonuria (PKU)*)

تنشأ هذه الحالة المرضية بسبب خلل في المادة الوراثية يؤدي إلى عدم تكوين إنزيم *phenylalanine hydroxylase*، والجين الذي يؤدي إلى هذه الحالة متنح ويؤدي إلى ظهور الحالة المرضية في حالة ازدواجه *Homozygous*. وهذا الإنزيم ضروري للعمليات الغذائية التحويلية الخاصة بالحمض الأميني *phenylalanine* حيث يقوم بتحويل الزائد منه إلى تيروسين. ويؤدي غياب الإنزيم إلى تراكم الحمض الأميني *phenylalanine* وتحويله إلى مواد أخرى منها مادة *phenylpyruvate (phenylketone)* وبالتالي يعلو مستوى

كل من *phenylalanine* & *phenylpyruvate* في الدم (شكل ١١٢) ويفرزان بكميات كبيرة في البول. وتؤدي هذه الحالة إلى تخلف عقلي يصيب الطفل. وتعالج هذه الحالة بتوفير وجبات غذائية خاصة تحتوي على كمية محدودة من الحمض الأميني *phenylalanine* بما يوفر فقط حاجة الجسم الضرورية منه دون زيادة. ويقع الجين المسئول عن المرض على الكروموسوم رقم (١٢).



(شكل ١١٢)

المسار العلوي يحدد تحول مادة *Phenylalanine* إلى تيروزين في وجود الإنزيم *phenylalanine hydroxylase* وهو المسار الطبيعي، في حالة غياب الإنزيم يتم المسار السفلي والذي فيه تتحول هذه المادة إلى *phenylpyruvate*

ومن الجدير بالذكر أن معدل تركيز مادة

phenylpyruvic acid في الدم الطبيعي يبلغ

١ - ٢ مليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم، وفي البول ٣٠ مليجرام لكل ١٠٠ سم^٣. وتزيد هذه الأرقام إلى ١٥-٦٣ مليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم، ٣٠٠-١٠٠٠ مليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من البول. ويمكن الكشف عن هذه المادة في البول بسهولة حيث إننا إذا أضفنا بضع قطرات من ٥٪ كلوريد الحديد إلى البول فإن اللون الناتج يكون أزرق قاتما مما يدل على وجود مادة *phenylpyruvic* بتركيز عال. ويسبب تراكم هذه المادة في الجسم كثيرا من الأعراض المرضية أهمها تلف أنسجة المخ وحدوث اضطرابات عقلية للشخص المصاب وشحوب لون الجلد والشعر والوفاة في الصغر، ونادرا ما يكون لهؤلاء الأفراد أطفال. على أنه من الممكن علاج هذه المسألة إذا رُبي الأطفال في سن مبكرة على وجبات غذائية تحتوي فقط على الكمية القليلة من الحمض الأميني *phenylalanine* التي تلزم لنشاط خلايا الجسم دون زيادة.

Albinism (tyrosinase deficiency)

٢- المهقة (نقص إنزيم *Tyrosinase*)

المهقة هي الإصابة بما يعرفه العامة باسم (البرص) حيث ينقص الجلد والشعر وقزحية العين صبغ الميلانين الذي يعطى كلا منها اللون المميز، وتعرف هذه الحالة باسم «المهقة الجلدية عينية» *Oculocutaneous albinism (OCA)*، ويرجع السبب في عدم تكوين صبغ الميلانين *melanin pigment* إلى غياب إنزيم *tyrosinase*.

٣- حالة الكبتون يوريا *Alkaptonuria*:

وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *homogentisic acid oxidase (HGO)* اللازم لإحدى مراحل التحولات الغذائية للحمض الأميني تيروزين، وعلى وجه التحديد تلك الخطوة اللازمة للتعامل مع مركب *Homogentisic acid* (شكل ملون ١١٣) الذي يعلو تركيزه في الدم ويتم إخراجها في البول (وهو ما لا يحدث في حالة توفر الإنزيم المشار إليه)، حيث يتحول إلى *Maleylacetoacetic acid*، ويؤدي ذلك في النهاية إلى زيادة صبغ الميلانين *melanin* في البول بعد ساعات من إخراجها (شكل ملون ١١٣)، وكذلك تبدو بعض التراكيب في الجسم داكنة اللون وذلك مثل غضاريف الأذن والمفاصل والجلد والأظافر (شكل ملون ١١٣)، كذلك يبدو شمع الأذن *ear wax* داكنا، كما قد يصاب الفرد بالتهاب في المفاصل، وكثيرا ما ينتهي الأمر بالحاجة إلى عدد من العمليات الجراحية لاستبدال عدد من المفاصل كتلك الخاصة بالركبة والكتف والورك *hip joint*. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن هذه الحالة - وهو متنح - يقع في الموقع ٣q.

ويرجع اكتشاف هذه الحالة للعالم البريطاني (سير أركيبولد جارود *Sir Archibald Garrod*) في عام ١٩٠١. ويعتبر هذا الكشف علامة فارقة في علم الوراثة البشرية الذي كان اهتمامه حتى ذلك التاريخ مرتبطا بالجوانب التركيبية من الصفات الوراثية مثل

زيادة عدد الأصابع *polydactyly*. ومنذ ذلك الحين نشأ الاهتمام بما يعرف باسم (الوراثة البيوكيميائية *Biochemical genetics*) أو (الأخطاء الموروثة للتحويلات الغذائية *Inborn errors of metabolism*).

٤ - النقص الخلقي لهرمون ثيروكسين *Congenital Thyroxine deficiency*

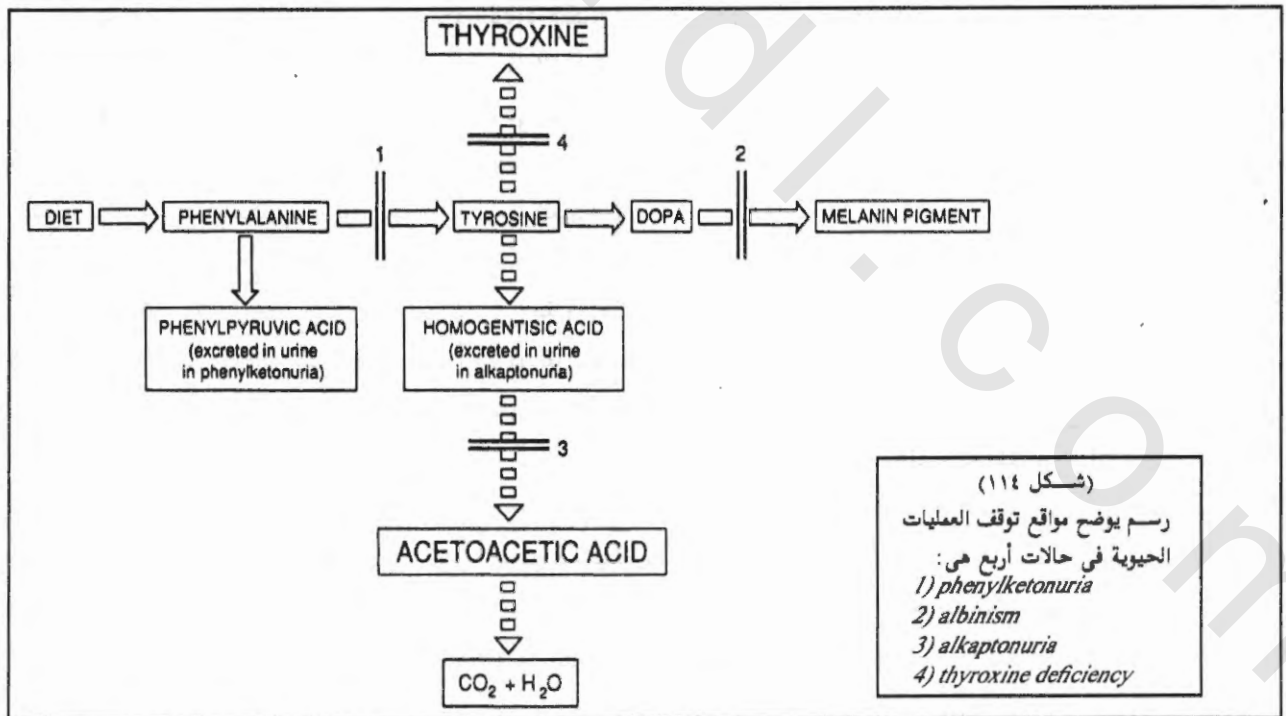
يؤدي النقص الخلقي لهرمون الغدة الدرقية المعروف باسم (ثيروكسين) إلى حالة مرضية تتسم بالتخلف العقلي وقصر القامة تعرف باسم *cretinism* ذلك ما لم يعالج الطفل بجرعات من هذا الهرمون بشكل مستديم. ويرجع عدم تخليق الهرمون إلى عدم تكوين أحد الإنزيمات اللازمة لتكوينه مثل إنزيمي *peroxidase, dehalogenase* ويرجع الخلل من الناحية الوراثية إلى جينات متنحية تقع على كروموسومات جسمية. ويوضح شكل (١١٤) عددًا من المسارات البيوكيميائية التي تخص الحالات الأربع الأخيرة والمواقع التي تحبط عندها بعض المسارات بسبب غياب إنزيم معين في كل موقع.

٥ - نقص إنزيم كاتاليز *Acatlasia*

اكتشف هذه الحالة - التي ترجع إلى نقص إنزيم كاتاليز *Catalase* - طبيب أنف وأذن وحنجرة *Otorhinolaryngologist* ياباني يدعى تاكاهارا *Takahara* وذلك في عام ١٩٤٦ عندما قام بعملية جراحية في فم طفلة عمرها ١١ سنة، فعند قيامه بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين H_2O_2 لم تتصاعد الفقاعات التي اعتاد رؤيتها، كما أن لون الدم في موضع الجرح بدا بلون بني مسود. فمن المفترض في الحالة العادية أن تتصاعد فقاعات صغيرة *froth* من الأوكسيجين نتيجة تأثير إنزيم كاتاليز *Catalase* على H_2O_2 وتكسيده إلى ماء وأوكسجين وفقا للمعادلة الآتية:



وقد فسر (تاكاهارا) حالة هذه الفتاة بغياب إنزيم كاتاليز وقيام المطهر H_2O_2 بأكسدة هيموجلوبين الدم إلى مركب داكن اللون يعرف باسم ميتهموجلوبين *Methaemoglobin* مما يترتب عليه غياب الفقاعات ودكنة لون الدم في موضع الجرح. وقد عرف فيما



بعد أن حالة غياب إنزيم *Catalase* ترجع إلى جين متنح ، وأن الخلطاء في الجين *heterozygous* ينتجون كمية محدودة من هذا الإنزيم ، وأن وجود هذه الحالة ليس قاصراً على اليابان .

ويعرف الفرع من علم الوراثة الذى يتعامل مع التباين - المعتمد على أسباب وراثية - فى التحولات البيوكيميائية للعقاقير باسم (علم الوراثة الدوائى) *Pharmacogenetics*.

٦ - مرض جالاكتوز إيميا *Galactosaemia*:

الطفل المصاب بهذه الحالة لا يستطيع الاستفادة من سكر اللاكتوز فى الغذاء بسبب عدم استطاعة جسمه تكوين إنزيم يعرف باسم (*GALT*) *galactose- 1- phosphate uridyl transferase* ، وهو أحد الإنزيمات اللازمة للتحولات الغذائية لسكر اللاكتوز. ويعانى الطفل هنا من الإسهال وتضخم الكبد ومشاكل فى الكلى وعمتة فى عدسة العين *Cataract* وقىء ويرقان ويصبح الطفل عرضة بسهولة للعدوى بالميكروبات. وفى هذه الحالة يعتبر التشخيص المبكر للمرض وعدم تناول اللبن ومنتجاته ضروريا لحماية حياة الطفل وتجنب إصابته بالتخلف العقلى. وإذا لم يتم تدارك ذلك قبل مرور شهر من عمر الوليد فسيكون عرضة لهذه الأخطار المحدقة.

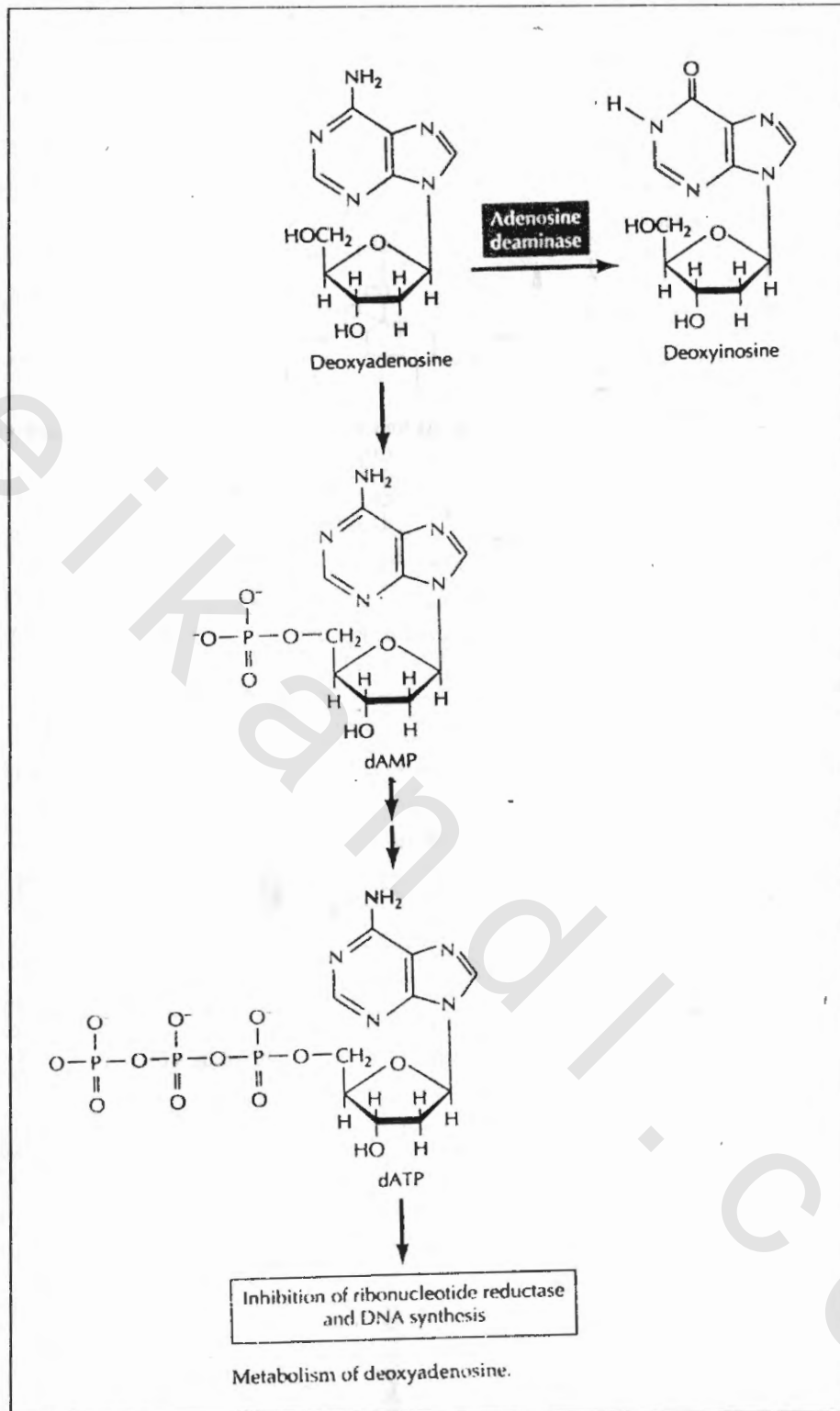
ويرجع هذا المرض إلى جين يقع على الذراع القصيرة للكروموسوم رقم (٩).

٧ - نقص إنزيم أدينوزين دى أميناز *Adenosine Deaminase*:

يقوم إنزيم *adenosine deaminase (ADA)* بتحويل مادة *deoxyadenosine* فى مسار طبيعى إلى مركب *deoxyinosine*. ولكن غياب هذا الإنزيم - بسبب خلل فى الجين المسئول عن إنتاجه - يؤدي إلى تراكم مادة *deoxyadenosine* ثم تحولها إلى مادة *deoxyadenosine monophosphate (dAMP)* ثم إلى مادة *doxyadenosine triphosphate (dATP)* (شكل ١١٥)، وهذا المركب سام للخلايا التى تنقسم وتتكاثر حيث إنها تحبط إنزيم *ribonucleotide reductase* الضرورى لتخليق الأربع وحدات البنائية الأولية للوحدات التى يبني منها جزيء *DNA* والمعروفة باسم (*doxyribonucleoside triphosphates*) وبذلك تعجز الخلايا عن تخليق حمض *DNA* اللازم للانقسام وإكثار الخلايا. والجدير بالذكر أن خلايا الجسم المختلفة تتغلب على ذلك بفضل احتوائها على إنزيمات تقوم بتكسير مادة *dAMP* أولا بأول وبذلك لا تتكون مادة *dATP* فيما عدا الخلايا اللمفية الأم فى نخاع العظم حيث إنها لا تحتوى على هذه الإنزيمات وبذا تتكون فيها مادة *dATP* التى تعيق انقساماتها وإكثارها مما يؤدي إلى نقص فى أعداد الخلايا اللمفية ويؤثر تأثيرا مبطئا على قدرات الجهاز المناعى. ويعانى الفرد من المرض الناتج عن ذلك والمعروف باسم (مرض نقص المناعة المركب الشديد *Severe Combined Immunodeficiency (SCID)*). وهذا المرض يجعل الفرد فريسة سهلة للأمراض التى تسببها العدوى بالفيروسات والبكتيريا والفطريات والأوليات الحيوانية.

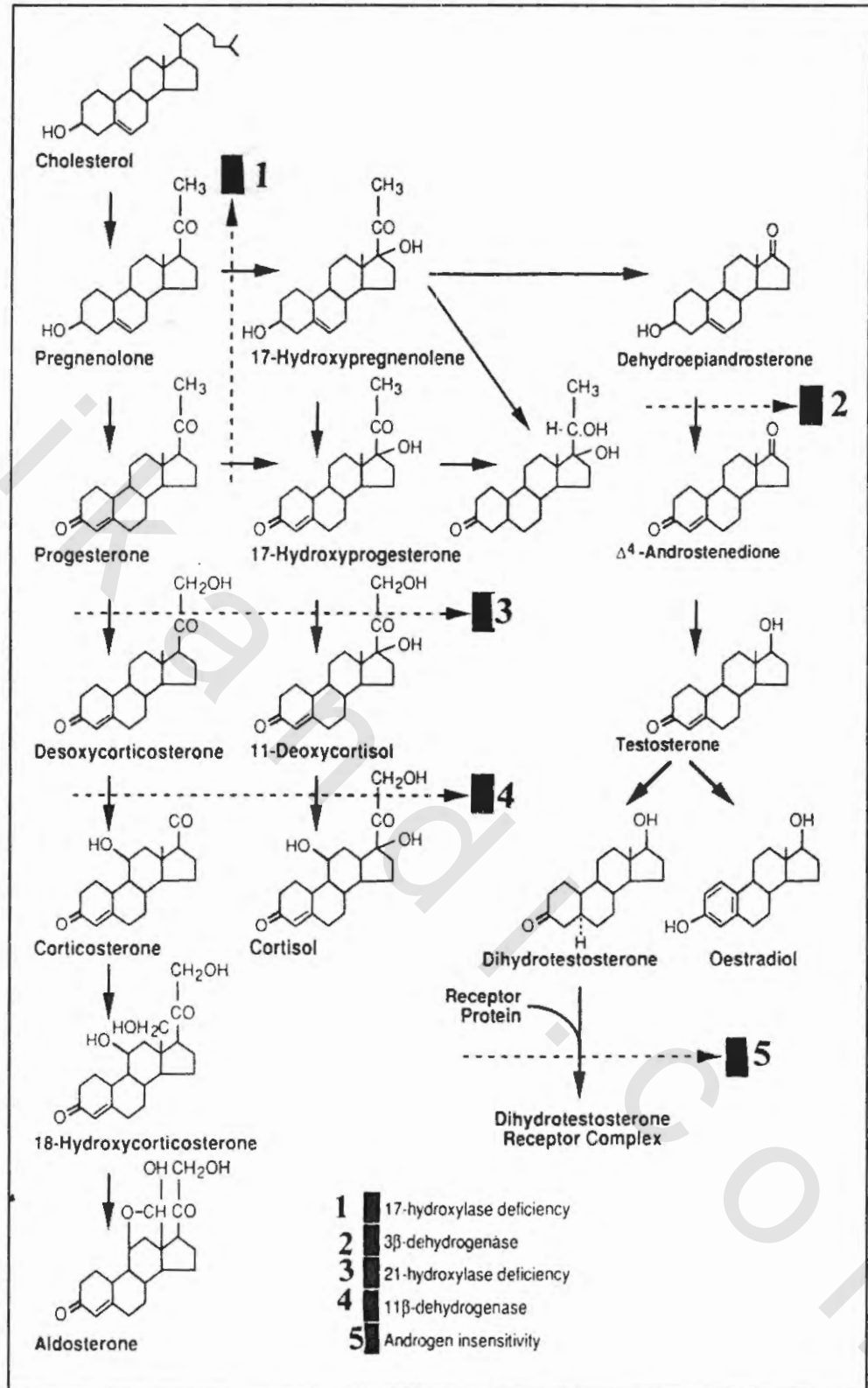
وقد شهد عام ١٩٩٠ أول حالة للعلاج بالجينات حيث طبقت على فتاة مريضة بهذا المرض عمرها أربع سنوات تدعى أشانتى دى سيلفا *Ashanti de Silva* والتى أشير إليها فى مقدمة هذا الكتاب. وقد بدأ علاج الفتاة فى سبتمبر عام ١٩٩٠ على يد فريق من العلماء بقيادة *R. M. Blease* وذلك بعد أخذ موافقة معاهد الصحة القومية *National Institutes of Health (NIH)* بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد نشرت التفاصيل العلمية لهذا النجاح فى العدد ٢٧٠ من مجلة *Science* لعام ١٩٩٥. وقد بدأ العلاج بسحب كمية من دم الفتاة ثم فصل الخلايا اللمفية وزرعها فى أطباق زجاجية. بعد ذلك أجريت عملية تحميل جين الإنزيم الناقص على ناقل *vector* فيروسى من الطراز المعروف باسم *retrovirus* وعرضت الخلايا اللمفية له. وفى ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ أعيدت الخلايا اللمفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية ١١ مرة على مدى عامين تحسن خلالها الأداء المناعى للطفلة وتحسنت صحتها بوجه عام. وفى الفترة نفسها أجريت محاولة ثانية على طفلة أخرى عمرها ٩ سنوات تدعى سنثيا *Cynthia* مصابة بالمرض نفسه وكللت بالنجاح أيضا (راجع شكل ٤).

ومن أشهر من أودى هذا المرض بحياتهم طفل يدعى ديفيد *David* (راجع شكل ٢) سبق أن استعرضنا قصته فى مقدمة هذا الكتاب.



(شكل ١١٥)

التحولات البيوكيميائية لمركب *Deoxyadenosine*



(شكل ١١٦)
تخليق المواد الستيرويدية،
ومواقع الخلل الخلقي في
المراحل المختلفة

سادسا : أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب التحويلات الغذائية للاستيرويدات

Disorders of Steroid Metabolism

يوضح شكل ١١٦ مسارات بيوكيميائية خاصة بتخليق مركبات الاستيرويدات *Steroid biosynthesis*. وتوضح الأسهم المتقطعة عددا من المواقع التي يصيبها الاضطراب لأسباب جينية (وراثية) مما يترتب عليه حدوث مشاكل صحية.

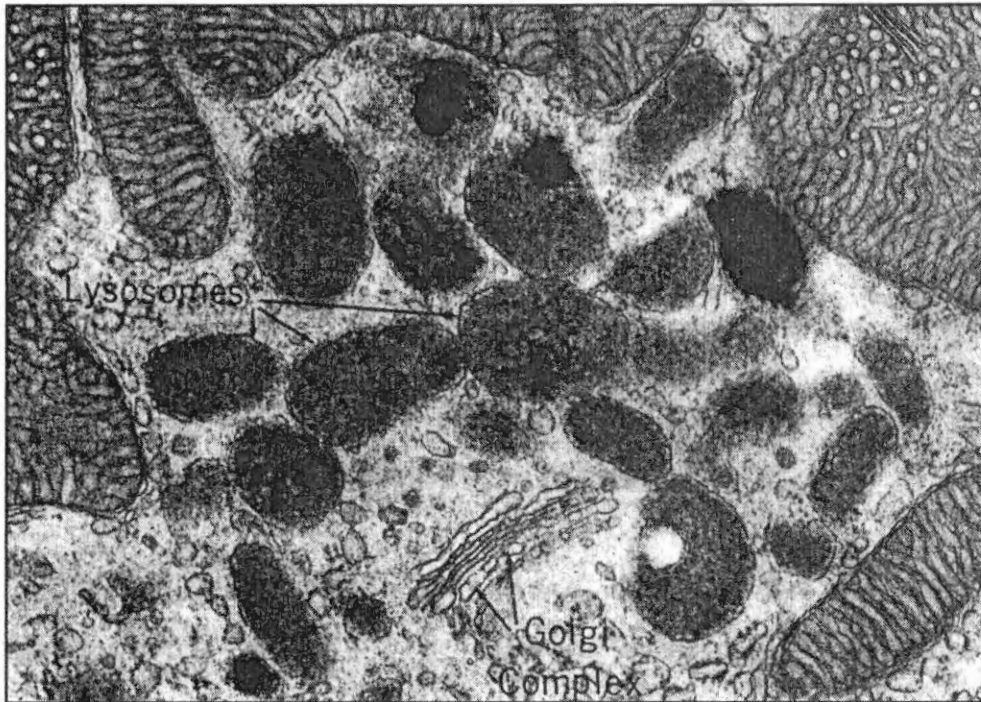
Congenital Adrenal Hyperplasia الاضطراب الخلقي للغدة جاركلوية

تنتج هذه الحالة بسبب اضطراب في مسار التفاعلات البيوكيميائية اللازمة لتكوين الاستيرويدات *steroid biosynthesis* في الغدة جاركلوية حيث يتوقف هذا المسار عند خطوة معينة نتيجة غياب الإنزيم اللازم لاستكمال مسار التفاعلات (الشكل ١١٦). وترجع هذه الحالة المرضية في الأغلب إلى نقص إنزيم *21-hydroxylase* (الخطوة ٣ في الشكل ١١٦)، إلا إنه في قليل من الحالات قد ترجع الحالة إلى نقص إنزيم *11β-hydroxylase* (الخطوة ٤ في الشكل ١١٦) أو إلى نقص إنزيم *β-dehydrogenase* (الخطوة ٢ في الشكل ١١٦).

ويرجع سبب ظهور الأعراض المرضية في هذه الحالات إلى تراكم المواد السابقة على موقع حدوث عطل مسار التفاعلات الكيميائية بسبب غياب الإنزيم، ذلك أن هذه المواد لها تأثير يشبه تأثير الهرمون الذكرى تستسترون *testosterone*. ومن أهم أعراض هذه الحالة كبر حجم البظر *Clitoris* وتضخم الشفرين الكبيرين في الأعضاء التناسلية الخارجية للأنثى وهو ما يوصف بأنه ميل للذكورة *Virilization*.

Lysosomal Storage Diseases أمراض التخزين في الليزوسومات

يحتوى سيتوبلازم الخلايا على أكياس صغيرة لها غلاف غشائي (شكل ١١٧) وتحتوى داخلها على حوالى (٥٠) إنزيما هاضما، وتقوم هذه الإنزيمات بهضم المواد التي ترد إلى داخل الليزوسومة ويراد التخلص منها سواء كانت هذه المواد بروتينية أم كربوهيدراتية أم دهنية أم أحماضا نووية. والجدول الآتى يوضح أمثلة من هذه الإنزيمات.



(شكل ١١٧)
صورة بالمجهر الإلكتروني توضح
الليزوسومات والليزوسومات
وجهاز جولجى فى إحدى
خلايا قشرة الغدة جار الكلى

Some Enzymes Present in Lysosomes

Enzyme	Substrate
Proteases and peptidases	
Cathepsin A, B, C, D and E	Various proteins and peptides
Collagenase	Collagen
Arylamidase	Amino acid arylamides
Peptidase	Peptides
Nucleases	
Acid ribonuclease	RNA
Acid deoxyribonuclease	DNA
Phosphatases	
Acid phosphatase	Phosphate monoesters
Phosphodiesterase	Oligonucleotides, phosphodiester
Phosphatidic acid phosphatase	Phosphatidic acids
Enzymes acting on carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids	
Beta-galactosidase	Beta-galactosides
Acetylhexosaminidase	Acetylhexosaminides, heparin sulfate
Beta-glucosidase	Beta-glucosides
Alpha-glucosidase	Glycogen
Alpha-mannosidase	Alpha-mannosides
Sialidase	Sialic acid derivatives
Enzymes acting on glycosaminoglycans	
Lysozyme	Mucopolysaccharides, bacterial cell walls
Hyaluronidase	Hyaluronic acid, chondroitin sulfates
Beta-glucuronidase	Polysaccharides, mucopolysaccharides
Arylsulfatase, A, B	Arylsulfates, cerebroside sulfates, chondroitin sulfate
Enzymes acting on lipids	
Phospholipase	Lecithin, phosphatidyl ethanolamine
Esterase	Fatty acid esters
Sphingomyelinase	Sphingomyelin

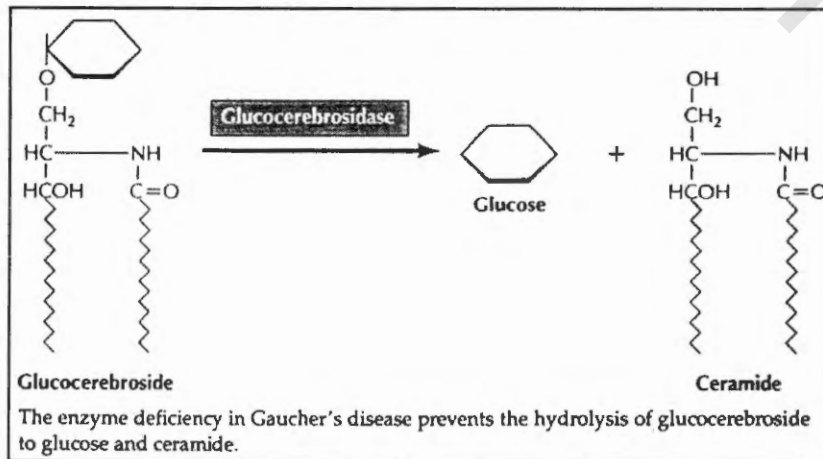
وأحيانا يغيب أحد هذه الإنزيمات نتيجة اضطراب في الجين المسئول عن تخليق هذا الإنزيم، وبالتالي فإن مواد أو مركبات يكون قد تم ابتلاعها داخل الليزوسومات لن يتم هضمها وبالتالي تتراكم داخل الليزوسومات، وينشأ عن ذلك متاعب صحية متنوعة حسب الإنزيم الغائب. ويعرف الآن أكثر من ٣٠ مرضا وراثيا تنشأ عن ذلك وتعرف باسم (أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*). ويزيد تراكم المواد داخل الليزوسومات من أحجامها، كما يشكل عبئا على الخلية ويخل بوظائفها. والجدول الآتي يوضح بعض هذه الأمراض:

STORAGE DISEASES CAUSED BY A LACK OF A LYSOSOMAL ENZYME

Disease	Major Polysaccharide or Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Type II glycogenosis (Pompe's disease)	Glycogen	α -Glucosidase
Gaucher's disease	Ceramide glucoside (glucocerebroside)	β -Glucosidase
Niemann-Pick disease	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Krabbe's disease	Ceramide galactoside (galactocerebroside)	β -Galactosidase
Metachromatic leukodystrophy	Ceramide galactose-3-sulphate (sulphatide)	Sulphatidase
Ceramide lactoside	Ceramide lactoside	β -Galactosidase
Fabry's disease	Ceramide trihexoside	α -Galactosidase
Tay-Sachs disease	Ganglioside GM ₂	Hexosaminidase A
Tay-Sachs disease variant	Globoside (plus ganglioside GM ₂)	All hexosaminidases
Generalized gangliosidosis	Ganglioside GM ₁	β -Galactosidase

مرض جوتشر *Gaucher's disease*:

ينشأ مرض جوتشر عن غياب إنزيم *glucocerebrosidase* الذي يقوم بهضم المركب عديد التسكر المعروف باسم *glucocerebroside* داخل الليزوسومات وفقاً للمعادلة (شكل ١١٨). وكما ذكرنا من قبل فإن نقص الإنزيم يدل على خلل في الجين المسئول عن تكوينه. وقد أمكن في عام ١٩٨٥ تحديد الجين المسئول عن مرض جوتشر. وقد عزى المرض إلى طفرات عديدة في هذا الجين تؤدي كل منها إلى ظهور أعراض مرضية معينة. ويشيع هذا المرض لدى مجموعة اليهود الآشكناز *Ashkenazi-Jewish*. وهناك طرازان على الأقل من هذا المرض.



(شكل ١١٨) المصابون بمرض *Gaucher* ينقصهم إنزيم *glucocerebrosidase*
اللازم لتكسير *hydrolysis* مركب *glucocerebroside*

الطراز الأول *Type I* : وهو يصيب اليافعين حيث يعانون من آلام في المفاصل والجذع، ويبدو كل من الطحال والكبد متضخما، كما يعاني المريض من مشاكل في عظام الفقرات ومفصل السورك وأعلى عظم الفخذ فضلا عن الأنيميا. وقد وجد أن الخلل يصيب الخلايا الأكلة بالكبد والطحال.

الطراز الثاني *Type II*: وهو يصيب الأطفال في أعمار ٣ - ٦ أشهر حيث يعانون من تضخم الكبد والطحال فضلا عن مشاكل تعترى الجهاز العصبي وعمليات التكوين والنمو، وتتعدد إصابة الرثات بالعدوى. وعادة يتوفى الطفل وهو في عامه الثاني. ويتم التأكد من التشخيص إذا ما وجد نقص في نشاط إنزيم *B-glucosidase* في خلايا الدم البيضاء. ويجرى التعامل مع المريض عن طريق عقاقير تخفيف الآلام وإجراء جراحات استئصال جزء كبير من الطحال المتضخم. وقد أجريت محاولات ناجحة لإعطاء المريض الإنزيم الناقص *enzyme replacement therapy* بعد تحميل *mannose-6-phosphate* عليه مما يساعد على توجيهه إلى داخل الليزوسومات بشكل يستهدف الخلايا الأكلية (في حالة الطراز الأول). إلا أن تكلفة علاج مريض واحد قدرت بحوالى ٣٨٠,٠٠٠ دولار أمريكي في السنة. وتجرى حاليا محاولات لتطبيق استراتيجيات أخرى للعلاج تكون أقل تكلفة.

ثامنا : أمراض وراثية مرتبطة بكروموسومات الشق (الجنس)

هناك عدد من الأمراض الوراثية التي تقع جيناتها على كروموسوم الشق (X)، وكما هو معروف فإن خلايا الإناث تحتوى على كروموسومين XX ، أما فى خلايا الذكور فنجد أن كروموسومى الشق هما XY . ويمكن تصنيف الأمراض الوراثية المرتبطة بالكروموسوم (X) كما يلي:

(أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم X :

- يمكن التعرف إلى هذه المجموعة من الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها المواصفات الآتية (شكل ١١٩).
 - ١ - أن يورث الذكور المصابون المرض إلى جميع نسلهم من الإناث دون أن يصاب أى من أولادهم الذكور بالمرض.
 - ٢ - الإناث المتزوجات من ذكور غير مصابين بالمرض يورثن المرض إلى نصف عدد نسلهم من الذكور والإناث.
- وهذه المجموعة من الأمراض غير شائعة، ومن أمثلتها نذكر ما يلي:

١- فرط نمو الشعر العام الخلقي (*Congenital Generalized Hypertrichosis (CGH)*)

فى هذه الحالة ينمو الشعر بغزارة على الوجه والنصف العلوى من الجسم (شكل ١٢٠). ويكفى طفور الجين على أحد كروموسومى (X) لتظهر الحالة غير السوية. وتبدو الحالة أقل شدة فى الإناث بسبب الهرمونات الأنثوية ولوجود كروموسوم (X) آخر طبيعى. وفى خريطة العائلة (شكل ١٢٠) يلاحظ أن الرجل المصاب فى الجيل الثانى لم يورث الصفة لأى من أولاده الذكور لأن كلا منهم لم يأخذ الكروموسوم (X) من هذا الأب.

٢- التبقع القصورى (*Incontinentia Pigmenti (IP)*)

يعرف الجين المسئول عن هذه الحالة باسم *NEMO* وهو يؤثر على الأنسجة الناتجة عن طبقة الاكتودرم فى الجنين مثل الجلد والشعر والأظافر والأعين والمخ. ويؤدى هذا الجين إلى وفاة الأجنة الذكور قبل الولادة. وفى الإناث يؤدى الجين إلى تبقع جلد السيقان بلون بنى، وفى حديثى الولادة تظهر على الجلد حويصلات صديدية صغيرة صفراء اللون. وقد تؤدى الحالة فى الإناث إلى فقد الشعر ومشاكل فى الرؤية بسبب عيوب فى الأوعية الدموية بالشبكية، بالإضافة إلى عيوب وتساقط للأسنان، كما قد تؤدى الحالة إلى شلل وتخلف عقلى.

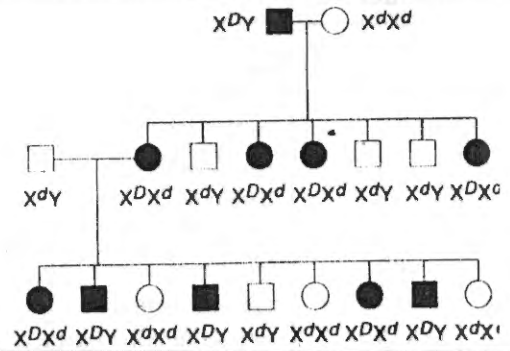
(ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X :

هذه المجموعة من الأمراض أكثر شيوعا من المجموعة السابقة، ويمكن التعرف إلى هذه الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها المواصفات الآتية (شكل ١٢١):

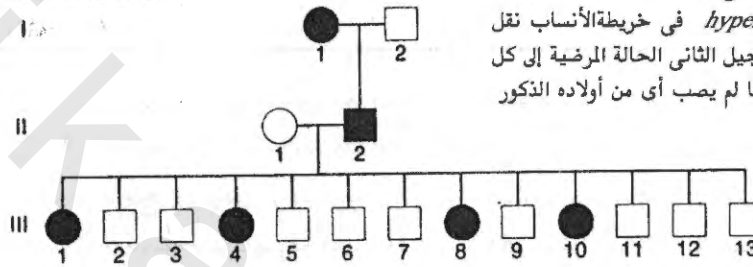
- ١ - تظهر الحالة المرضية فى الذكور أكثر من الإناث، ذلك أن ظهور الحالة المرضية فى الإناث يقتضى أن يكون كل من الأب والأم يحمل جين المرض (X^aX^a مثلا)، بينما ظهور الحالة المرضية فى الذكور يكفيه أن تحمل الأم جين المرض.



(شكل ١١٩)
خريطة عائلة لتتبع
خلل وراثي لصفة
سائدة مرتبطة
بالكروموسوم X



(شكل ١٢٠) صورة لطفل عمره ست سنوات
مصاب بالمرض الوراثي
Congenital generalized hypertrichosis (CGH)
في خريطة الأنساب نقل
الذكر المصاب في الجيل الثاني الحالة المرضية إلى كل
نريته من الإناث بينما لم يصب أى من أولاده الذكور

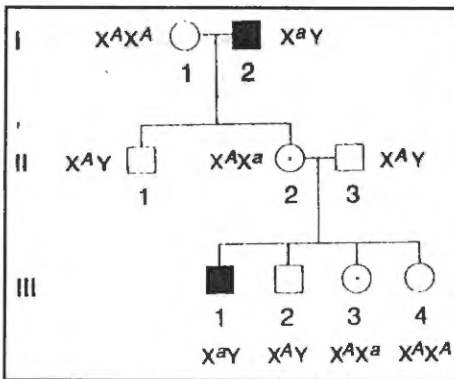


٢ - ألا يظهر المرض في نسل الذكور الذين يظهر عليهم المرض ولكن النسل من الإناث يكون حاملا للجين، على أساس أنهم يرثون جين المرض من الأب. وفي الجيل الثاني نجد أن نصف الأولاد الذكور لهؤلاء الإناث الحاملين للجين سيظهر عليهم المرض. ومن الأمراض الوراثية التي جينها متنح ويقع على الكروموسوم (X) نذكر ما يلي:

١- مرض نزف الدم (هيموفيليا) *Hemophilia*

عند حدوث نزيف يتجلط الدم عادة، ويؤدي هذا التجلط - إذا كان الجرح محدودا - إلى انسداد الجرح وإيقاف النزف مما يحمي حياة الفرد. وتتكون الجلطة *clot* من بروتين يعرف باسم «فيبرين *Fibrin*» يترسب على هيئة شبكة غير ذائبة من مادة ليفية، وتوجد هذه المادة في بلازما الدم على صورة بروتين ذائب يعرف باسم فيبرينوجين *Fibrinogen*. وحسب نظرية «هاول *Howell*» فإن تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين يتطلب توفر مادة «الثرومبين *Thrombin*» التي توجد في بلازما الدم على هيئة بروثرومبين *Prothrombin*.

وواقع الأمر أن عملية تجلط الدم تحدث من خلال خطوات معقدة تستلزم وجود عدد كبير من المركبات الكيميائية. ومنعا للخلط واللبس بين أسماء هذه المركبات فقد قامت اللجنة العالمية لتوحيد تسميته عوامل تجلط الدم بترقيم هذه المركبات (وعدها ١٢) بأرقام رومانية من ١ - ١٣، حيث وجد أن المركب رقم (٦) لا وجود له في واقع الأمر. (انظر الجدول).



(شكل ١٢١) خريطة أنساب لتتبع توريث
صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X). لاحظ
أن جين الحالة المرضية الظاهرة على الذكر في
الجيل الأول نقل إلى الابنة في الجيل الثاني دون
أن يعبر عن نفسه ثم عبر الجين عن نفسه في
الذكر في الجيل الثالث، لاحظ أيضا أنه لا يمكن
التمييز ظاهريا بين الفردين III-3 & III-4

Numerical system for nomenclature of blood clotting factors

Factor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Labile factor, proaccelerin, accelerator (Ac-) globulin
VII	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), cothromboplastin, autoprothrombin I
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma thromboplastin component (PTC) (Christmas factor)
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Laki-Lorand factor (LLF)

ويعرف طرازان من مرض نزف الدم (شكل ١٢٢)، أولهما يعرف باسم «هيموفيليا أ - *Haemophilia A*»، وهو الأكثر شيوعاً ويرجع إلى نقص مركب رقم *VIII* واسمه *Antihemophilic factor (AHF)*، والطراز الثاني من مرض نزف الدم يعرف باسم هيموفيليا ب - *Haemophilia B* وهو يرجع إلى نقص مركب رقم *IX* واسمه *Christmas factor (CF)*. وواقع الأمر أن هذين المركبين ضروران لتنشيط المركب رقم *X* المعروف باسم عامل ستوارت *Stuart factor* الذى يعمل على تحويل البروثرومبين إلى ثرومبين، ويعمل الأخير على تحويل الفيبرينوجن إلى فيبرين.

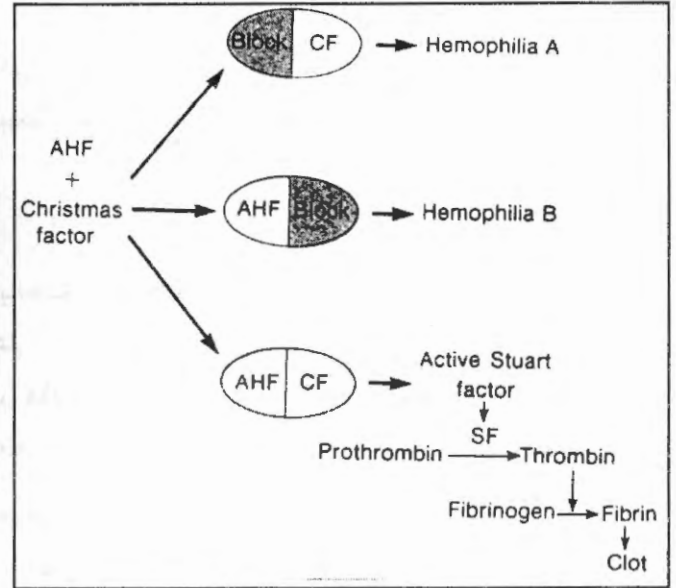
وعادة يشار إلى «هيموفيليا ب» بأنه مرض الكريسماس *Christmas disease* كما يشار إلى «هيموفيليا أ» بأنه الهيموفيليا الكلاسيكية *Classical disease* أو المرض الملكى *Royal disease*، ذلك أنه كان قد أصاب بالوراثة كثيراً من رجال العائلات المالكة فى أوروبا حيث كانت الملكة فيكتوريا تحمل جين هذا المرض على أحد الكروموسومين (*X*). ويكفى وجود هذا الجين على الكروموسوم (*X*) فى الرجال ليظهر عليهم المرض، أما الإناث فلا يظهر عليهم المرض إلا إذا كان جين المرض موجوداً على كل من الكروموسومين (*XX*)، وعلى ذلك فإن نصف أعداد (أبناء) الأم الحاملة للمرض يكونون مصابين بهذا المرض.

وكثيراً ما تظهر الحالة المرضية عند إجراء عمليات الختان *Circumcision* وعند حيض *menstruation* الإناث. ويوضح (شكل ملون ١٢٣) توارث الهيموفيليا فى نسل الملكة فيكتوريا ملكة إنجلترا والتي كانت حاملة لجين المرض. وغالباً فإن المرض لديها نشأ عن طفرة أصابت الكروموسوم (*X*) الذى جاء إليها من والدها «إدوارد» دوق «كنت» الذى أنجبها وهو فى عمر الثانية والخمسين حيث يزيد معدل حدوث الطفرات فى الخلايا التناسلية مع تقدم السن.

وقد أنجبت الملكة فيكتوريا تسعة أطفال وظهرت الحالة المرضية عند طفلها الثامن «ليوبولد *Leopold*» الذى توفى وهو فى عمر الثالثة والثلاثين. وفى الواقع فقد وُثِرَ مرض الهيموفيليا لثمانية من الـ ٢٥ ذكراً فى أربعة أجيال من ذرية الملكة فيكتوريا. ومن الأحداث التى سجلها التاريخ فى هذا الصدد أن الإنجاب الثالث للملكة فيكتوريا كان للأميرة «أليس *Alice*» التى تزوجت ابنتها ألكس أو الكسندرا *Alix or Alexandra* من قيصر روسيا نيكولاس الثانى *Nicholas II* (شكل ١٢٤). وقد أنجب القيصر *Czar* والقيصرة *Czarina* أربع بنات هن: أولجا *Olga*، ماريا *Maria*، تاتيان *Tatyane*، أناستاسيا *Anastasia* قبل أن ينجبا ابنهما الذكر ألكسيس *Alexis* الذى طال انتظاره والذى كان من المقرر له أن يرث عرش روسيا. ولسوء الحظ أن ألكسيس ورث مرض الهيموفيليا مما جعل أبواه يتلمسان كل الطرق لشفاء ابنهما من هذا المرض. وقد وقعا إزاء ذلك فى حبال المخادع عظيم البأس والدهاء راسبوتين *Rasputin* الذى أوهم القيصر والقيصرة أنه يستطيع علاج «ألكسيس». وظل الأبوان أسيرى راسبوتين، وانهارت أحوال الدولة إلى أن قامت الثورة البلشفية. وقد قام الثوار بإعدام جميع الأفراد السبعة للأسرة فى ١٧ يوليو ١٩١٨، ولكن ظل مكان الجثث غير



(شكل ١٢٤)
القيصر نيكولاس الثاني - القيصرية ألكسندرا
وبناتهما الأربع وابنه الكسيس المصاب
بالهيموفيليا



(شكل ١٢٢)
فى حالة هيموفيليا «A» يغيب AHF ، وفى حالة هيموفيليا «B» يغيب CF ، وفى الحالة السوية حيث يتوفر كل من AHF و CF يمكن للدم أن يتجلط حيث تتحقق التفاعلات الكيميائية اللازمة لذلك.

معلوم. وفى عام ١٩٩١ تم العثور على مقبرة جماعية قرب مدينة يكاتيرينبرج *Yekaterinburg* الروسية حيث وجد رفات رجح أنه يخص عائلة قيصر روسيا الأخير نيكولاس الثاني. وفى عام ١٩٩٤ قامت مجموعة من خبراء الحمض النووى *DNA* من بريطانيا باستخلاص عينات من الحمض النووى من بقايا العظام وأجروا عليها فحوصاتهم العملية مقارنة بعينات أخذت من خلايا دم الأمير فيليب *Prince Philip* قريب القيصرية ألكسندرا، وتم التأكد من حقيقة الرفات. وفى ١٧ يوليو ١٩٩٨ أقيمت مقبرة خاصة لهذه الأسرة بعد ثمانين عاما من حادثة الإعدام.

٢ - عمى الألوان *Colour blindness* :

يوجد بشبكية العين *eye rerina* طرازان من الخلايا المتخصصة هما الأعمدة *rods* والمخاريط *cones* ، ويعزى إلى المخاريط القدرة على تمييز الألوان. وتتميز المخاريط إلى ثلاثة طرز على أساس ما يحويه كل طراز من صبغيات لونية *photopigments*. ويتكون كل صبغ لوني من جزء يعرف باسم ريتينال *retinal* - وهو مشتق من فيتامين A - وجزء بروتينى يعرف باسم أوبسين *opsin*. وتختلف طرز الصبغيات اللونية الثلاثة حسب طراز الأوبسين الذى تحتويه وذلك وفقا لما يلى :

- أوبسينات الموجة القصيرة للضوء (الزرقاء - ٤٣٠ - ٤٩٠ نانومتر) ويقع الجين الخاص بها على الكروموسوم رقم (٧).
 - أوبسينات الموجة المتوسطة للضوء (الخضراء - ٤٩٠ - ٥٤٥ نانومتر) ويطلق على عمى اللون الأخضر اسم *deuteranopia*.
 - أوبسينات الموجة الطويلة للضوء (الحمراء - ٦٢٠ - ٧٨٠ نانومتر) ويطلق على عمى اللون الأحمر اسم *protanopia*.
- وتقع جينات أوبسينات الموجة الخضراء وأوبسينات الموجة الحمراء على الكروموسوم (X). ويلاحظ أن عمى اللون الأزرق نادر الحدوث. والمصابون بعمى اللونين الأحمر والأخضر لا يستطيعون تمييز الرقم (١٦) الذى تكونه الدوائر الخضراء فى مركز الشكل الملون (١٢٥). ويوضح الشكل الملون رقم (١٢٦) آلية حدوث عمى الألوان نتيجة تصالب وعبور غير متوازن *Unbalanced Chiasmata and Crossing Over* بين الكروموسومين (XX) فى خلايا المبيض المنتجة للبويضات أثناء الانقسام الاختزالي. وتمثل الشرائط الحمراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون الأحمر، كما تمثل الشرائط الخضراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون

الأخضر. ولعدم توازي *misalignment* الكروموسومين عند التصالب والعبور فإن القطع المتبادلة لا تكون متكافئة، وبذلك تنتج بويضات تحتوي على كروموسومات (X) غير متوازنة فيما تحويه من جينات الأوبسينات، فإذا ما خصبت هذه البويضات نتج نسل له جينات أوبسينات إما أقل وإما أكثر من الحالة الطبيعية. كما أن الابن الذي به كروموسوم (X) ينقصه جين للأوبسين سيكون مصابا بعمى الألوان.

٣- جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis* :

يميل لون جلد الشخص المصاب إلى اللون البنى، كما يتميز بالخشونة والجفاف وظهور الحراشيف عليه، ومن هنا سميت الحالة *ichthyosis* تشبهاً بجلد الأسماك. وجين المرض متنح ويقع على الكروموسوم (X)، ويظهر شكل ملون ١٢٧ ساق مريض مصاب بهذه الحالة حيث ينقص خلايا الجلد إنزيم ضروري لتخليص هذه الخلايا من الكولسترول، كما لا يحدث تساقط لخلايا الطبقة العليا من البشرة كما يحدث في الحالة السوية. وتوضح خريطة العائلة المرفقة بالشكل توريث الصفة من رجل إلى حفيده.

٤- مرض تأنيث الذكور (عدم الحساسية لهرمون الذكورة)

Testicular feminization syndrome (Androgen insensitivity syndrome)

هذه حالة إناث في شكلهن الخارجى، وذكور من حيث التركيب الخلوى، ففي هؤلاء تبدو الملامح الجسدية أنثوية من حيث وجود الفرج ونمو الثديين واتساع الحوض، ويمكن لهؤلاء أيضا الزواج كإناث، ولكنهن لا ينجبن بسبب انسداد المهبل وغياب الرحم. ومن المثير للدهشة أن الكروموسومات الجنسية لدى هؤلاء تتبع الطراز الذكري (XY)، وأن لهؤلاء الإناث خصى توجد إما داخل تجويف البطن وإما داخل نسيج شفرى الفرج *the labia of the vulva*. وترجع هذه الحالة إلى خلل في الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة *androgen receptor protein* (الخطوة رقم ٥ فى شكل ١١٦)، مما يفقد تأثير هذه الهرمونات على مسار تكوين الجهاز التناسلى الذكري. فالأنوثة فى البشر تظهر ما لم تعمل محددات الذكورة على الوجه السليم، بمعنى أن ظهور الذكورة يحتاج إلى توفر نشاط محددات الذكورة. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة متنح ويقع على الكروموسوم (X)، ويقدر انتشار هذه الحالة غير السوية بمعدل حالة لكل ٦٥,٠٠٠ ذكر.

وغالبا ما تصاب الخصى هنا بالسرطان، ولذا يلزم استئصالها جراحيا، كما يجب إعطاء هؤلاء جرعات من هرمون الاستروجين للمساعدة على إظهار الصفات الأنثوية ولتجنب إصابتهن بهشاشة العظام *Osteoporosis*.

٥- نقص إنزيم جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

يرجع نقص هذا الإنزيم إلى جين متنح يقع قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم (X) وهو ما يشار إليه بالموقع *Xq28*. ويؤدى نقص هذا الإنزيم إلى حساسية ضد تناول بعض العقاقير مثل عقار *primaquine* الذى يستخدم لعلاج مرض الملاريا، فيؤدى تناول العقار إلى نقص خلايا الدم الحمراء ونقص الهيموجلوبين ويرقان *jaundice* ودكنة لون البول. كما يوجد لدى هؤلاء الذين ينقصهم الإنزيم حساسية ضد تناول الإسبرين وعقاقير *Sulphonamides* وكذا حساسية ضد تناول الفول *fava beans*، وهو ما يعرف باسم *favism*، وكذا حساسية من التعرض لكرات النفطالين *moth balls*. وتشيع هذه الحالة لدى الزنوج *Negroes* بدرجة أكبر من شيوعها فى القوقازيين *Caucasians*.

ويعطى هذا مثالا آخر فى مجال علم الوراثة الدوائى *Pharmacogenetics*، كما يعطى مثالا لتفاعل البيئة مع العوامل الوراثية، وهو ما يعرف باسم *Ecogenetics*.

٦ - وهن العضلات *Muscular Dystrophy* :

هذه مجموعة من الأمراض يجمع بينها فقد مستمر في الخلايا العضلية. وفي الحالة المعروفة باسم (وهن عضلي دوتشين) *Duchenne's muscular dystrophy (DMD)*، تظهر أعراض المرض على الطفل المصاب عندما يصل عمره ما بين ٣ - ٥ سنوات حيث يبدأ الفقد التدريجي للعضلات ويستمر بلا هوادة، ويضطر المصاب عند الجلوس والقيام إلى التلوى أثناء أداء الحركة، وينتهي الأمر بأن يصبح الطفل قعيداً على كرسي الدفع باليد *armchair* وهو في عمر الثانية عشرة، ويتوفى وهو في أوائل العشرينات نتيجة فشل في عملية التنفس.

وهناك حالة أخرى تعرف باسم (وهن عضلي بيكن) *Becker's muscular dystrophy (BMD)*، وهي أقل قسوة على المريض من الحالة سابقة الذكر.

ويقع جين وهن العضلات على الكروموسوم (X)، وهو جين متنح، ولذا فالحالة أكثر شيوعاً في الذكور. والجين مسئول عن إنتاج بروتين وزنه ٤٢٧ كيلو دالتون يعرف باسم ديستروفين *Dystrophin* (شكل ملون ١٢٨). ويصل هذا البروتين ما بين خيوط الأكتين في سيتوبلازم الليفة العضلية وبروتين آخر عابر للغشاء الخلوي *transmembrane protein* يتصل بدوره بمكونات المواد الواقعة بين الخلايا *Extracellular matrix*، وبهذا يعمل الديستروفين على ربط الهيكل الخلوي (الأكتين) بالمواد الواقعة خارج الليفة العضلية، وهو دور ضروري لقيام الليفة العضلية بانقباضاتها بصورة سوية. وفي حالة *DMD* تؤدي الطفرة إلى غياب الديستروفين، وفي حالة *BMD* تؤدي الطفرة إلى اضطراب في تكوين هذا البروتين.

وباستخدام تقنية *Polymerase Chain Reaction (PCR)* يمكن تحديد وجود الجين الممرض (الطافس) في الأمهات من عدمه، كما يمكن تحديد ما إذا كان الجين وراثاً إلى الجنين، كما يمكن استغلال التقنية نفسها مع الأجنة المخصبة في الزواج قبل نقل الجنين إلى الرحم. ولكن هذا الأسلوب للأسف لا يحل المشكلة تماماً ذلك أن ثلث الحالات تنشأ عن طريق طفرة في الأفراد أنفسهم وليس عن طريق التوريث مما جعل البحث عن علاج للمرض أمراً مطلوباً.

تاسعا: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعداد تكرارات تتابعات نيوكليوتيدات معينة في الحمض النووي *DNA* :

توجد في مواقع معينة بالكروموسومات تتابعات تكرارية من القواعد النيتروجينية في الحمض النووي *DNA*. وفي الحالة السوية يكون عدد تكرار هذه التتابعات في حدود معينة. وأحيانا يخل عد تكرار هذه التتابعات ويؤدي ذلك إلى حالات مرضية.

ويوضح الجدول الآتي نماذج من هذه الأمراض ونمط التتابع في كل منها وعدد تكراراته في الحالة السوية والحالة المرضية وكذلك أهم الأعراض المرضية في كل حالة:

Triplet Repeat Disorders

Disease	mRNA Repeat	Normal Number of Copies	Disease Number of Copies	Symptoms
Fragile X syndrome	CGG or CCG	6-50	200-2,000	Mental retardation, large testicles, long face
Friedreich ataxia	GAA	6-29	200-900	Loss of coordination and certain reflexes, spine curvature, knee and ankle jerks
Haw River syndrome	CAG	7-25	49-75	Loss of coordination, uncontrollable movements, dementia
Huntington disease	CAG	10-34	40-121	Personality changes, uncontrollable movements
Jacobsen syndrome	CGG	11	100-1,000	Poor growth, abnormal face, slow movement
Myotonic dystrophy type I	CTG	5-37	80-1,000	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Myotonic dystrophy type II	CCTG	<10	>100	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	14-32	40-55	Muscle weakness and wasting in adulthood
Spinocerebellar ataxia (5 types)	CAG	4-44	40-130	Loss of coordination

وفيما يلي نماذج تفصيلية لبعض الأمراض الوراثية المرتبطة بخلل في أعداد تكرارات تتابعات النيوكليوتيدات:

١- عرض كروموسوم X الهش *Fragile X Syndrome*:

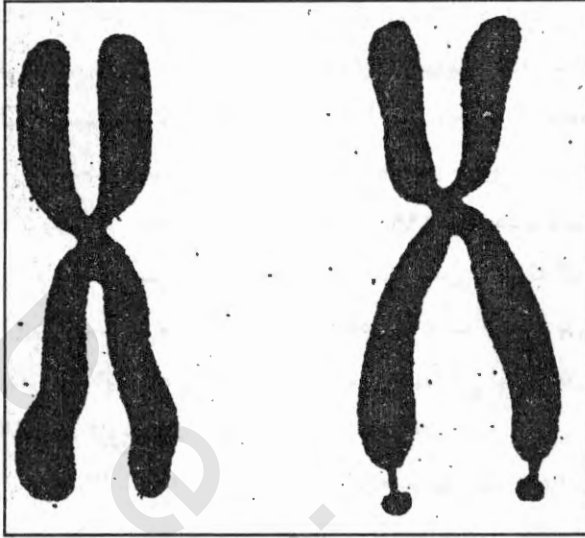
يصيب هذا المرض الرجال والنساء من كافة الأعراق على حد سواء، ومن أعراضه: التخلف العقلي الذي تتباين حدته ما بين الدرجة المتوسطة إلى التخلف العقلي الشديد. وبالإضافة إلى ذلك تبدو رأس المرض كبيرة الحجم ويميل وجهه إلى الاستطالة (شكل ١٢٩). وتبدو أذناه كبيرتي الحجم، وفي الرجال تكون الخصى كبيرة الحجم *Macroorchidism*. وفي تحضيرات الكروموسومات *Karyotype* تبدو خنصرة واضحة قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم X (شكل ١٣٠)، وقد ينكسر الكروموسوم أحيانا عند موقع الخنصرة.

وقد أوضحت الأبحاث الحديثة وجود جين قرب موقع الهشاشة تشيع عنده ثلاثية *triplet* نيوكليوتيدات معينة هي *CGG* حيث تتكرر عند هذا الموقع في الحالة السوية أقل من ٥٠ مرة وتحدث طفرة في هذا الجين الذي يعرف باسم *FMR-1* (للدلالة على *Fragile-X-associated mental retardation*) تؤدي إلى زيادة تكرارات التتابع (*expansion of the triplet*) الموجودة عند طرف هذا الجين ليتراوح عددها بين ٢٠٠ - ٤٠٠٠، وتنشأ بذلك الحالة المرضية التي تزداد شدة أعراضها مع ازدياد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات.



(شكل ١٢٩)

المصابون بكروموسوم (X) الهش تميل وجوههم إلى الاستطالة منذ صغرهم ويزداد ذلك مع تقدم أعمارهم.



(شكل ١٣٠)

كروموسوم (X) الهش يشاهد إلى اليمين حيث تشاهد
خنصره واضحة قرب نهاية كل كروماتيد

ومن المتفق عليه أن آلية توريت عرض كروموسوم X الهش وما يصاحبه من أعراض تحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية، ويجدر هنا الإشارة إلى ما يلي:

= للجين المذكور بدائل تعرف باسم *premutation alleles* تحمل تكرارات *CGG* بعدد أكبر من ٥٠ وأقل من ٢٠٠ وهي لا تؤثر على حاملها (شكل ملون ١٣١)، ولكنها تؤثر على نسل حاملي هذه البدائل الجينية.

= حاملو الجين البديل من الذكور يورثون هذا الجين البديل لنسلهم مع تغير طفيف في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*.
= حاملو الجين البديل *allele* من الإناث يورثون جين المرض *FMR-1* لنسلهم مع زيادة كبيرة في عدد تكرارات الثلاثية *CGG* تتراوح بين ٢٥٠ - ٤٠٠ (راجع شكل ملون ١٣١).

ويلاحظ أنه كلما زاد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات المذكورة في الأم زادت نسبة النسل المصاب بالحالة المرضية.

وفي الأسر التي لها تاريخ مرضي مع حالات التخلف العقلي يوصى بالكشف في الأجنة عن تواجد زيادة في تكرارات التتابع *CGG expansion of the triplet* عن طريق فحص خلايا الجنين *amniocentesis*. ومن المؤكد أن القرار المتخذ ضد بقاء الحمل تكتنفه شكوك كبيرة إذا ما أوضح هذا الفحص أن عدد التكرارات لا يسمح بالحسم القاطع لتوريت المرض.

وقد استطاعت شركة للبيوتكنولوجيا في عام ١٩٩١ تخليق مجس *probe* للكشف عن وجود جين الحالة المرضية. وفي عام ١٩٩٧ استطاع علماء جامعة إلينويس *Illinois* الأمريكية الكشف عن أن الخلل في هذا الجين يعطل تكويننا بروتينا ضروريا للخلايا العصبية.

٢- مرض كنيدي *Kennedy disease*:

يعرف هذا المرض أيضا باسم *Spinobulbar muscular atrophy* وهو مرتبط بكروموسوم الجنس (X). ومن أعراضه ضمور وضعف عضلات معينة بالجسم. ويرتبط هذا المرض بثلاثية النيوكليوتيدات *CAG* في الجين المسئول عن إنتاج مستقبلات الأندروجينات، ففي الشخص الطبيعي يكون متوسط تكرار هذه الثلاثية ٢١ مرة بينما في الأشخاص المصابين بهذه الحالة المرضية يزداد التكرار إلى ٤٠ - ٥٢ مرة، ويعطى هذا المرض مثلاً آخرًا للأمراض الوراثية التي تنشأ عن تمدد تكرار ثلاثية نيوكليوتيدات *expansion of trinucleotide repeats*.

٣- مرض هنتنجتون *Huntington's Disease*:

يرجع هذا المرض إلى جين سائد نادر الانتشار. وقد سُمي باسم طبيب يعمل في نيويورك اسمه (جورج هنتنجتون) *George Huntington* كان أول من وصف هذا المرض في بداية القرن العشرين. ولا تظهر أعراض هذا المرض عادة إلا في منتصف العمر *late onset*، وتشمل هذه الأعراض تدهور في القدرات الذهنية يصل إلى حد الخبل *insanity*، كما تصبح حركة الجسم غير منضبطة تشتمل على كثير من التلوى والتقلب غير المبرر حتى إن المرض كان يسمى في البداية *Huntington's chorea*، حيث تشير كلمة *chorea* في اليونانية إلى الرقص الذي يصاحبه حركات اهتزازية عنيفة. ويرجع هذا التدهور الذهني والعضلي إلى تلف بعض الخلايا العصبية بالمخ خاصة في منطقة *basal ganglia*، وينتهي الأمر بوفاة الشخص المصاب. ومن أشهر من توفوا بهذا المرض المغني الشعبي الأمريكي *Woody Guthrie* في عام ١٩٦٧. ومن أشهر المناطق في العالم التي ينتشر فيها هذا المرض قرية في فنزويلا

تقع على بحيرة Maracaibo تعرف باسم San Luis. وكان قد أنشأ هذه القرية مجموعة صغيرة من المهاجرين الذين قدموا من أوروبا في بداية القرن التاسع عشر، وكان من بينهم سيدة تحمل جين هذا المرض وبسبب انعزال هذه المجموعة من السكان وتزاوجهم فيما بينهم فقط انتشر جين هذا المرض بين الأجيال اللاحقة من سكان هذه القرية.

وقد نجح فريق من الباحثين بقيادة جيمس جوزيلا James Gusella يعمل في المستشفى العام في ماساشوستس بالولايات المتحدة الأمريكية في تحديد جين المرض عام ١٩٩٣ باستخدام مجس الحمض النووي DNA، والجين سائد ويقع قرب طرف الكروموسوم رقم (٤)، وهو يحتوي على عدد متزايد من تكرار ثلاثية القواعد النيتروجينية CAG يتراوح بين ٤٢ - ٦٦ مرة. بينما يحتوي الجين السليم على عدد أقل من هذه التتابعات يتراوح بين ١١ - ٣٤ مرة فقط. ويعتقد أن الجين غير السوي ينتج عنه بروتين يدمر الخلايا العصبية في المنطقة المشار إليها في المخ. ومن المؤسف أن أعراض المرض لا تظهر إلا بعد منتصف العمر حيث يكون الفرد قد تزوج عادة وانتقل الجين إلى نسله.

ويحدثنا عدد ١٢ يناير ٢٠٠٤ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية عن تجارب للعلماء في البرتغال وسويسرا على القوارض تعطى الأمل في التوصل إلى فيروس مهندس وراثي يحقن في الدم ويعمل على تهدئة الأعراض وعدم تفاقم هذه الحالة المرضية.

عاشراً : أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووي DNA :

سبق أن ذكرنا أن الحمض النووي DNA يتعرض بمعدل عالٍ لتغيرات تركيبية متعددة يمكن أن تؤدي إلى خلل في أدائه الوظيفي، إلا أن معظم هذه التغيرات سرعان ما يتم إصلاحها ذاتياً بفضل مجموعة من الإنزيمات تعرف باسم DNA-repair enzymes، ولكن نادراً ما تفشل آلية إصلاح الحمض النووي وينتج عن ذلك أمراض وراثية نستعرض هنا بعضاً منها:

١- سرطان المستقيم والقولون الوراثي Inherited Colo-rectal Cancer :

يشيع سرطان المستقيم والقولون في أمريكا وغرب أوروبا حيث يشكل حوالي ١٠٪ من حالات السرطان هناك. ومعظم حالات سرطان المستقيم والقولون غير وراثية، ولا يكون للوراثة دور إلا في حوالي ١٦٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويوجد سرطان المستقيم والقولون الوراثي على طرازين:

(أ) السرطان الحلبي الغدي العائلي Familial Adenomatous Polyposis وهو يشكل حوالي ١٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون.

(ب) سرطان المستقيم والقولون اللا حلبي (شكل ٦٨ بالفصل الثالث)

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

وهو يشكل حوالي ١٥٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويرجع هذا الطراز إلى حدوث فشل في إصلاح خطأ الأزواج Mismatch repair في الحمض النووي DNA (للكروموسوم رقم ٢) والحادث أثناء تضاعفه. ويعتمد هذا الإصلاح في الإنسان على جين MMR1 (يُنظر جينا مماثلاً يوجد في بكتيريا E.coli) وعلى ثلاثة جينات أخرى تناظر الجين MMR2 الموجود في هذه البكتيريا. والخلل في هذه الجينات يؤدي إلى خلل في البروتينات الناتجة عنها والتي تلعب دوراً أساسياً في إصلاح خطأ الأزواج في الحمض النووي DNA (راجع الفصل الثالث). وكان قد تم الكشف عن العلاقة بين هذا الطراز من السرطان والجينات المسؤولة عن إصلاح خطأ الأزواج الحادث في الحمض النووي DNA في عام ١٩٩٣. ويساعد الكشف عن الطفرات الحادثة في هذه الجينات على تشخيص وجود الخلل في الأجنة قبل الولادة Prenatal genetic diagnosis (في حالة الآباء المصابين مثلاً)، كما يساعد الكشف عن وجود الخلل في هذه الجينات في اتخاذ بعض الإجراءات التي تعمل على عدم ظهور المرض مثل استئصال الحملات الحميدة benign polyps قبل أن تتحول إلى حملات سرطانية، أو إعطاء عقاقير تحبط تطور الحالة إلى ظهور السرطان.

٢- جفاف الجلد التبقعي (*Xeroderma Pigmentosum (XP)* :

تنشأ هذه الحالة تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية حيث يرتبط جزيئان *Thymine* على نفس شريط الحمض النووي *DNA* معا ليكونا ما يعرف باسم *Thymine dimer* (راجع الأشكال الملونة ٥٥، ٥٧، ٦٤ وشكل ٥٦ بالفصل الثالث). وتنشأ المشكلة عن غياب الإنزيم المسئول عن إصلاح التغير الحادث في حمض *DNA*. ويرجع الكشف عن هذه العلاقة إلى العالم جيمس كليفر *James Cleaver*.

ويعانى المصاب بهذه الحالة من انتشار بقع داكنة على الجلد (شكل ملون ١٣٢) مع قابلية لسرطان الجلد *skin carcinoma* وسرطان الخلايا الصبغية *melanoma* مع ظهور خلل عصبي وتخلف عقلي، كما قد ينشأ لدى المرضى حساسية الجلد والأعين ضد الضوء.

٢- نقص الكبريت فى الشعر *Trichothiodystrophy* :

ينتج هذا المرض عن اضطراب فى المادة الوراثية لخمسة جينات على الأقل وتعذر آليات بتر النيوكليوتيد *nucleotide excision* وبتر القاعدة *base excision* التى سبق تناولها فى الفصل الثالث. وشعر المريض يكون حشفا *scaly* ولا يحتوى على القدر الطبيعى من عنصر الكبريت. وقد يبدو الطفل طبيعيا فى العامين الأول والثانى، إلا أنه سرعان ما يعانى من بطة النمو والشيخوخة المبكرة (شكل ملون ١٣٣) والقرمة والتخلف العقلي وتنتهى حياته مبكراً.

حادى عشر : أمراض وراثية ترجع إلى خلل فى المادة الوراثية للميتوكوندريا :

١- مرض (ليبر) الوراثى للعصب البصرى

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

يسبب هذا المرض العمى حيث يدمر العصب البصرى ما بين عمر ١٥، ٣٥ سنة. والذكور المصابون لا يورثون المرض إلى نسلهم، فالتوريث دائما عن طريق الأم المصابة.

وفى عام ١٩٨٨ اكتشف العالم دوجلاس ولاس *Douglas Wallace* وزملاؤه أن المرض يرجع إلى طفرة فى زوج القواعد النيتروجينية رقم ١١٧٧٨ فى حمض *DNA* بالميتوكوندريا (شكل ملون ١٣٤)، مما يؤثر على إحدى الوحدات التى تكون المركب (I) فى سلسلة نقل الإلكترونات (الخاصة بالمركب *NADH*) حيث يوجد الحمض الأميني *Arginine* بدلا من الحمض الأميني *Histidine*. ويعزى إلى هذه الطفرة نصف عدد حالات مرض *LHON*.

وهناك أيضا ٣ طفرات تحدث فى *DNA* الميتوكوندريا وتسبب مرض *LHON*، منها اثنتان تؤثران فى وحدات أخرى من المركب (I) الذى سبقت الإشارة إليه. وتقع هاتان الطفرتان عند الموقعين (١٤٤٨٤، ٣٤٦٠). أما الطفرة الثالثة فهى تحدث عند الموقع (١٥٢٥٧) وتؤثر على *Cytochrome b* الذى يعتبر جزءا من مركب (III) فى سلسلة نقل الإلكترونات. وهناك طفرة خامسة تحدث عند القاعدة النيتروجينية رقم (١٤٤٥٩) فى *DNA* الميتوكوندريا تؤثر فى إحدى الوحدات التى تكون المركب (I). وقد تسبب مرض *LHON* أو حالة مرضية أخرى تصيب العضلات.

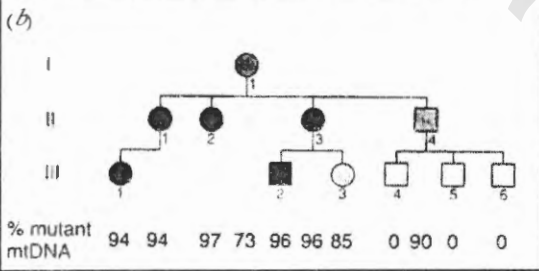
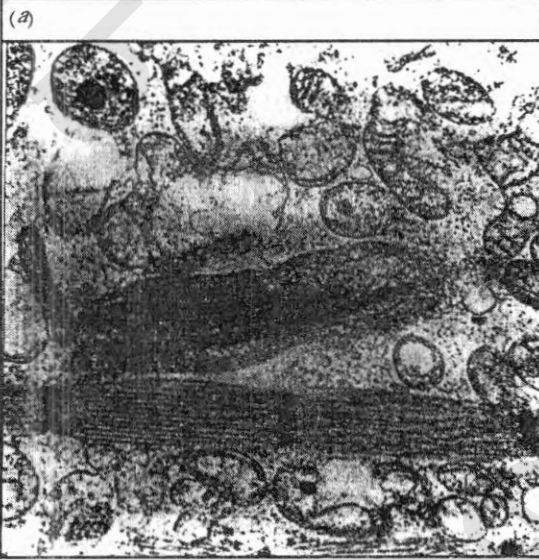
وتؤثر هذه الطفرات بالسلب على إنتاج الميتوكوندريا للطاقة، مما يعوق أداء المخ المعتمد بشكل كبير على هذه الطاقة وينتهى الأمر بتدمير العصب البصرى وحدوث العمى.

ومن الجدير بالذكر أن الفرد يرث الميتوكوندريا الخاصة به من الأم حيث إن البويضات هى التى تحتوى على الميتوكوندريا وليس رأس الحيوان المنوى التى تدخل البويضة عند حدوث الإخصاب. ومن هنا فإن المرض يورث عن طريق الأم. وتوجد الميتوكوندريا بالآلاف فى البويضة. وقد يظهر المرض أو لا يظهر اعتمادا على أعداد الميتوكوندريا التى تحمل الطفرات. فضلا على أن هناك بعض الاعتقاد بمشاركة ظروف أخرى غير معلومة على وجه الدقة تساعد على ظهور المرض.

٢ - مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشعث الألياف العضلية الحمراء

Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibre Disease (MERRF):

يعانى المرضى هنا من تقلصات فى العضلات وحدوث تشنجات صرعية وضعف فى العضلات وصمم ومشاكل فى القلب والكلى فضلا عن فقدان الذاكرة بالتدرج. وعند صباغة الألياف العضلية الإرادية الحمراء فإنها تتخذ شكلا أشعث. ويلاحظ هنا أن وراثة المرض تكون عن طريق الأم فقط، وأن الرجل لا يورث المرض لنفسه.



(شكل ١٣٥)

المرض الوراثي (MERRF)

فوق: صورة بالمجهر الإلكتروني للميتوكوندريا الموجودة فى الألياف العضلية للمصاب - الحواجز الداخلية للميتوكوندريا متأكلة، كما تشاهد تراكيوب شبه بلورية ممتدة بداخلها.
تحت: خريطة عائلة لتورث مرض MERRF تزيد شدة الحالة المرضية مع زيادة نسبة حمض DNA الذى أصابه الطفون.

وهناك اختلاف واسع المدى بين الأفراد المصابين من حيث شدة أعراض المرض. كما يلاحظ اختلاف أعضاء الجسم من حيث شدة تأثرها بالمرض من فرد لآخر، وكذلك فى الفرد نفسه.

ويرجع هذا المرض إلى عطب فى الميتوكوندريا سببه حدوث طفرة فى حمض DNA بها فى أحد الجينات المسئولة عن تكوين حمض tRNA الذى يلعب دورا فى بناء المركبين أرقام I & IV الواقعين فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا والداخلين فى سلسلة نقل الإلكترونات Electron transfer chain ويؤدى ذلك إلى نقص الطاقة الناتجة عن الميتوكوندريا والتي تحتاجها الخلية. وتتفاقم المشكلة بدرجة أكبر فى الخلايا العضلية والخلايا العصبية التي تحتاج بطبيعة عملها إلى كميات كبيرة من الطاقة.

ويتضح مما سبق أن مصدر المشكلة هو الميتوكوندريا غير السوية التي يرثها الفرد عن طريق بويضة الأم، حيث إن رأس الحيوان المنوى للأب والذي يخصب البويضة لا يحتوى على ميتوكوندريا.

وبما أن الميتوكوندريا تتوزع عشوائيا بين الخلايا أثناء عمليات الانقسام الخلوى المصاحب لتكوين أنسجة الجنين، فإن خلايا الأعضاء المختلفة تختلف عن بعضها فيما تحويه من الميتوكوندريا المصابة بالطفرة سالفة الذكر.

ويوضح (شكل ١٣٥) واحدة من الميتوكوندريا المصابة، وقد تكون بها ما يعرف باسم منظومة أشباه البلورات paracrystalline array. كما يلاحظ تحلل الحواجز الداخلية للميتوكوندريا. كما يوضح الشكل خريطة عائلة خاصة بتورث هذا المرض.

ثانى عشر: الأمراض السرطانية والتغير فى المادة الوراثية:

أوضحنا فيما سبق أمثلة لأمراض وراثية تصيب الإنسان ينتج كل منها عن تغير فى المادة الوراثية كأن يحدث طفرة نقطية Point mutation أو تضخيم الجينات Gene Amplification أو الانتقال Translocation أو غير ذلك. ويوضح الجدولان الآتيان طرزا من السرطانات وارتباطها بحدوث تغيرات معينة فى الجينات والكروموسومات.

Representative Oncogenes of Human Tumours

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
<i>abl</i>	Chronic myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>bcl-2</i>	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
<i>E2A/pbx1</i>	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>erbB-2</i>	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
<i>gip</i>	Adrenal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
<i>gli</i>	Glioblastoma	Amplification
<i>gsp</i>	Pituitary and thyroid tumours	Point mutation
<i>hox-11</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>lyl</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>c-myc</i>	Burkitt's lymphoma	Translocation
<i>c-myc</i>	Breast and lung carcinomas	Amplification
<i>L-myc</i>	Lung carcinoma	Amplification
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
<i>PML/RARα</i>	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
<i>PRAD1</i>	Parathyroid adenoma	Translocation
<i>PRAD1</i>	Breast carcinoma	Amplification
<i>rasH</i>	Thyroid carcinoma	Point mutation
<i>rasK</i>	Colon, lung pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
<i>rasN</i>	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
<i>ret</i>	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

Some malignancies associated with specific chromosomal rearrangements.

chromosomal rearrangements	Disease
del (1) (p32-36)	Neuroblastoma
t(1;3) (p36;q21)	Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL)
del (1) (p12-p22)	Malignant melanoma
t(1;19) (q23;p13.3)	Acute lymphatic leukaemia (ALL)
t(2;8) (p12;q24)	Burkitt lymphoma (BL)
t(2;11) (p21;q23)	ANLL, myelodysplasia (MD)
del(3) (p14;p23)	Bronchial carcinoma
t(3;8) (p21;q12)	Mixed tumour of parotid
t(4;11) (p21;q23)	ALL
i(5p)	Bladder carcinoma
i(6p)	Malignant melanoma, retinoblastoma
t(6;9) (p23;q24)	ANLL
t(6;14) (q21;q24)	Ovarian carcinoma
del(7) (q22;q36)	ANLL, MD
t(8;14) (p24.1;q32.3)	BL, ALL-L3
t(8;21) (q22;q22)	ANLL-M2
t(8;22) (q24;q11)	BL, ALL-L3
t(9;11) (p21;q23)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(9;22) (p34;q11)	Chronic myeloid leukaemia (CML), ALL, ANLL
del(11) (p13)	Wilms tumour
t(11;17) (q23;q25)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(11;19) (q23;p13)	ANLL
t(11;22) (q24;q12)	Ewing sarcoma
i(12p)	Testicular carcinoma
del(12) (p11-p13)	ANLL
del(13) (q14.1)	Retinoblastoma
t(14;18) (q32.3;q21.3)	Malignant lymphoma (ML)
inv(14) (q11;q32)	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
del(14) (q22;q24)	B-cell CLL
t(15;17) (q22;q21)	ANLL-M3
inv(16) (p13;q22)	ANLL-M4EO
del(16) (q22)	ANLL-M4EO
i(17q)	CML, ANLL, ML
del(20) (q11)	Polycythaemia vera, MD, ANLL
del(22) (q11)	Meningioma, glioma

del = deletion
t = translocation
i = isochromosome
Inv = inversion

١- ورم شبكة العين *Retinoblastoma* :

هذه حالة سرطانية تصيب شبكية العين (شكل ملون ١٣٦). وقد أوضحت الدراسات العلمية أنه في الأشخاص الأصحاء يوجد جينان *Rb* مثبتان لورم شبكية العين *Suppressor genes* يقعان على الذراع الطويلة لكل من الكروموسومين رقم ١٣ (*13q14*)، وهما يحميان الإنسان من حدوث ورم الشبكية. أما حدوث المرض فيلزمه أن يرث الطفل طفرة في أحد الجينين المثبتين لورم شبكية العين في الخلايا التناسلية لأحد الوالدين، ثم حدوث طفرة تثبط الجين الآخر في خلية جسمية من خلايا شبكية العين، وذلك في مرحلة تالية.

وهناك طراز آخر من ورم شبكية العين لا علاقة له بالتوريث، ولكي يظهر المرض يشترط حدوث طفرتين في نفس الخلية الجسمية للجينين *Rb* الموجودين بها (شكل ملون ١٣٦). وبالمطبع فإن هذا المسار ضئيل الاحتمال، وعلى ذلك فإن حالات حدوث ورم الشبكية بهذا الأسلوب أكثر ندرة.

وظفرة الجين في مرض (ورم شبكية العين) تحدث غالبا عن طريق بتر جزء من الكروموسوم *Deletion* (شكل ملون ١٣٧). وكان العلماء استطاعوا في أوائل الثمانينيات استخدام مجسات الحمض النووي *DNA probes* لتحديد جين المرض.

وقد استطاع أطباء عيادة طب العيون والأذن في مدينة بوسطن الأمريكية في عام ١٩٨٦ فصل الجين المسئول عن المرض.

ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية :

يوضح الجدولان الآتيان عائلات الفيروسات التي تتكون مادتها الوراثية من *DNA* أو من *RNA*، والأمراض التي يسببها كل من هذه الفيروسات.

Classification of DNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Poxviruses	variola molluscum	smallpox, molluscum contagiosum
Herpesviruses	herpes simplex varicella-zoster cytomegalovirus EB virus HHV6 adenoviruses	herpes, chickpox, shingles infection in the immunocopromised infectious mononucleosis exanthema subitum
Adenoviruses		sore throat, conjunctivitis
Hepadnaviruses	hepatitis B	hepatitis
Papovaviruses	papilloma JC virus	warts, progressive multifocal leucoencephalopathy
Parvoviruses	B19	erythema infectiosum, haemolytic crises

Classification of RNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Orthomyxoviruses	influenza	influenza
Paramyxoviruses	Parainfluenza, Respiratory syncytial Measles mumps	respiratory infection Measles mumps
Coronaviruses	coronavirus	respiratory infection
Rhabdoviruses	rabies	rabies
Picornaviruses	enteroviruses rhinoviruses hepatitis A	Meningitis, paralysis colds hepatitis
Caliciviruses	Norwalk virus	gastroenteritis
Togaviruses	Alphaviruses (Group A arboviruses) rubivirus	encephalitis and haemorrhagic fevers rubella
Flaviviruses	Flaviviruses (Group B arboviruses)	encephalitis and haemorrhagic fevers
Bunyaviruses	some arboviruses hantavirus	encephalitis and haemorrhagic fevers fever, renal involvement
Reoviruses	rotavirus	gastroenteritis
Arenaviruses	lymphocytic choriomeningitis, Junin, Machupo viruses, Lassa virus	Meningitis haemorrhagic fevers
Retroviruses	HTLV I, II HIV-I, 2	T-cell leukaemia- lymphoma, paresis AIDS
Filoviruses	Marburg virus Ebola virus	Marburg disease Ebola haemorrhagic fever

وكان العالمان *Ellerman and Bang* قد أوضحا في عام ١٩٠٨ أن مرض *erythroid leukemia* يمكن أن ينتقل في الدجاج عن طريق رشيع خال من الخلايا *cell-free filtrate*. ولم يتضح في ذلك الوقت المبكر مغزى هذه النتائج خاصة أن ذلك المرض لم يكن معروفاً أنه طراز من السرطان. وفي الفترة بين عامي ١٩١٠ ، ١٩١٤ أوضح العالم الشهير *Peyton Rous* أن مستخلصاً من ورم في دجاج *Plymouth Rock* إذا نقل إلى دجاج سليم نما إلى ورم جديد. كما أوضح العالم *Bittner* أن هناك ما سمي عامل اللبن *milk factor* في لبن سلالة معينة من الغنم يمكن أن يسبب سرطان الثدي لصغار الغنم التي تتغذى على لبن الأم. وأوضحت دراسات العلماء الثلاثة *R. Dulbecco, D. Baltimore, H. Temin* ، تفاعل الفيروس السرطاني مع حمض *DNA* بالنواة، وحصلوا في عام ١٩٧٥ على جائزة نوبل.

وقد أوضحت هذه التجارب والدراسات مجتمعة أن فيروسات معينة يمكن أن تسبب مرض السرطان، وكيف تؤثر هذه الفيروسات على الحمض النووي للخلية المصابة. وأن السبب في ظهور الأورام في التجارب السابقة يرجع إلى إنتقال فيروس سرطاني من فرد مريض إلى فرد سليم.

ويوضح الجدول الآتي بعض الفيروسات التي تسبب السرطان في الدجاج والفئران والقرود. ويوضح هذا الجدول الأساس الذي تعتمد عليه تسمية الجين السرطاني *Oncogene* بواقع ثلاثة أحرف.

Some transforming retroviruses, the species affected, the tumour formed and the oncogene responsible

Virus	Species	Virus induced tumour	Oncogene
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma	<i>src</i>
Avian erythroblastosis	Chicken	erythroleukaemia	<i>erb-B</i>
Avian myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukaemia	<i>myb</i>
Avian myelocytomatosis	Chicken	Myelocytoma, sarcoma	<i>myc</i>
Abelson leukaemia	Mouse	Pre-B cell leukaemia	<i>abl</i>
EBJ murine osteosarcoma	Mouse	osteosarcoma	<i>fos</i>
Moloney murine sarcoma	Mouse	sarcoma	<i>mos</i>
Harvey murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>Ha-ras</i>
Kirsten murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>Ki-ras</i>
Simian sarcoma	Monkey	sarcoma	<i>sis</i>

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض النووي *DNA* والسرطانات التي تحدثها في الإنسان.

Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus family	Type	Tumour
Papova	Papilloma (HPV)	Warts (plantar & genital), urogenital cancers (cervical, vulvar & penile), skin cancer
Herpes	Epstein-Barr (EBV) Cytomegalovirus (CMV)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts Kaposi's sarcoma
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Hepatocellular carcinoma

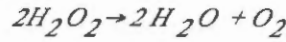
ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض *DNA* والسرطانات التي تحدثها في الدجاج والفئران والرئيسيات والإنسان.

Oncogenic retroviruses, their hosts and associated tumours

Host	Virus	Tumour/disease
Chickens	Rous sarcoma virus Avian leukosis virus	Sarcoma Avian leukaemia
Mice	Murine sarcoma virus Murine leukaemia virus Mouse mammary tumour virus	Sarcoma Leukaemia Breast cancer
Primates	Simian sarcoma virus Gibbon ape leukaemia virus	Sarcoma leukaemia
Humans	Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1)	T-cell leukaemia Kaposi's sarcoma

رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير Pharmacogenetics :

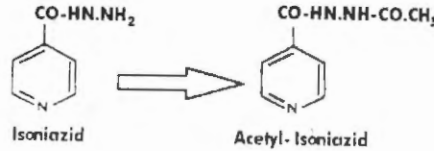
يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Pharmacogenetics* بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للعقاقير إلى العالم *Vogel* الذى استخدمه لأول مرة فى عام ١٩٥٩. إلا أن أول من لاحظ هذا الارتباط هو طبيب الأنف والأذن والحنجرة *otorhinolaryngologist* اليابانى عام ١٩٤٦ عندما كان يعالج لثة طفلة عمرها ١١ عامًا وقام بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين *hydrogen peroxide* ولاحظ تلون الجرح بلون بنى مسود وعدم تصاعد فقائيع، وذلك على عكس المعتاد. واستنتج هذا الطبيب اليابانى أن خلايا الدم الحمراء لهذه الطفلة يعوزها إنزيم كاتاليز *catalase* الذى يقوم بتكسير مركب فوق أوكسيج الهيدروجين إلى ماء وتتصاعد فقاعات الأوكسجين وفقا للمعادلة:



ففى غياب إنزيم كاتاليز يظل فوق أوكسيج الهيدروجين على حالته ويؤكسج الهيموجلوبين إلى مركب *methaemoglobin* داكن اللون. وأوضحت الدراسات التالية سلامة هذا التفسير وسميت الحالة المرضية باسم غياب الكاتاليز *acatalasia*. كما عرف أنها ترجع إلى جين متنح يقع على كروموسوم جسمى *autosomal recessive trait*.

وفى مثال آخر وجد أن عقار (أيزونيازيد *isoniazid*) الذى يستخدم لعلاج التدرن *tuberculosis* تختلف الاستجابة له بين الأفراد اعتمادا على أسباب جينية. فهذا العقار يمتص من الأمعاء إلى الدم حيث يرتفع مستواه. وهنا يمكن تصنيف الأفراد إلى مجموعتين: فى المجموعة الأولى التى يتوفر لديها إنزيم *N-acetyl-transferase* يتم تثبيط العقار بسرعة ثم إخراجة من الجسم، ويوصف هؤلاء بأنهم *rapid inactivators*، ويسبب ذلك لهم أعراضا جانبية مثل التهاب العصبى *polyneuritis* وأعراضا مرضية أخرى تشبه تلك الخاصة بمرض اللوبس *Systemic Lupus Erythematosus*، وهؤلاء يوجد لديهم الجين المتنحى بصورة مزدوجة وهو أيضا يقع على كروموسوم جسمى *autosomal*.

ويتم تثبيط العقار عن طريق إضافة مجموعة أسيتيل إليه فيما يعرف باسم *acetylation* وفقاً للمعادلة الآتية:



كذلك نجد استجابات مختلفة بالنسبة لعقار (سكسينيل كولين) *Succinylcholine* الذى يستخدم فى العمليات الجراحية حيث يعمل على ارتخاء العضلات *muscular relaxation* لفترة قصيرة ويكسره إنزيم فى بلازما الدم يعرف باسم *pseudocholinesterase*. إلا أنه فى بعض الأشخاص يقل وجود هذا الإنزيم مما يجعل التخلص من العقار فى الدم يتم بمعدل ببطء، وهذا يطيل من فترة الارتخاء العضلى عما هو فى الحالة السوية مما يحتم استخدام التنفس الصناعى لمدة أطول عند التعامل مع هؤلاء الأفراد. وقد يغيب هذا الإنزيم كلية فى بعض الأفراد عندما يوجد الجين المتنحى بصورة مزدوجة.

وفى حالة عقار بريماكوين *Primaquine* المستخدم لعلاج مرضى الملاريا لوحظ أنه يؤدى فى بعض الأفراد إلى تكسر خلايا دمهم الحمراء ودكنة لون البول حتى إنه يصبح أسود اللون، وتنخفض نسبة الهيموجلوبين لديهم ويصاب الفرد بمرض اليرقان *jaundice*. وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *glucose-6-phosphate dehydrogenase*. وجين هذا الإنزيم متنح ويقع على الكروموسوم (X). ويؤدى نقص هذا الإنزيم لدى هؤلاء الأفراد إلى المشاكل نفسها فى حالة تناول الفول *fava beans* كغذاء، وتعرف الحالة المرضية باسم *favism* وكذلك عند تعاطى عقاقير *Phenactin, Nitrofurantoin, Sulphonamides*.

كذلك توجد استجابات مختلفة لدى الأفراد الذين يتعاطون الكحول. ففي الحالة السوية يقوم الكبد بتحويل الكحول إلى مركب أسيتالدهيد *acetaldehyde* باستخدام إنزيم *alcohol dehydrogenase (ADH)* ثم يجرى تكسير للأسيتالدهيد باستخدام إنزيم *acetaldehyde dehydrogenase (ALDH)*. وهناك نظيران *2 isozymes* من هذا الإنزيم الأخير، أولهما *ALDH₁* يوجد في أرضية سيتوبلازم الخلية، والثاني هو *ALDH₂* يوجد في الميتوكوندريا. وقد عزى عدم تحمل بعض الأفراد أو بغض المجاميع البشرية - مثل سكان الشرق الأقصى الآسيويين - لتعاطي الكحول إلى نقص إنزيم *ALDH₂* حيث يكون احمرار الوجه بشدة *flushing* من ضمن مظاهر الحساسية لتعاطي الكحول. وقد ساعد ذلك على عدم شيوع أمراض الكبد المتعلقة بتعاطي الكحول لدى هؤلاء.

كذلك لوحظ استجابات مختلفة بين الأفراد تعتمد على اعتبارات وراثية عند تعاطي عقار *Phenylbutazone* المستخدم لدى المصابين بالتهاب المفاصل *arthritis*، وعقار *Debrisoquine* المستخدم لدى المصابين بضغط الدم العالي *hypertension*.

خامس عشر : الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية *Ecogenetics* :

يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Ecogenetics* - بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للمؤثرات البيئية المختلفة - إلى العالم *Brewer* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٧١.

ويتعرض الإنسان لكثير من المؤثرات البيئية الضارة. وقد تكون هذه المؤثرات فيزيائية كالإشعاع، أو كيميائية مثل العقاقير أو الأطعمة، أو بيولوجية كالطفيليات. والمهم في هذا السياق هو أن تأثر الأفراد بهذه المؤثرات يختلف اعتمادا على بعض الاعتبارات في البناء الوراثي، فهناك أفراد يكون لديهم اضطراب في بناء جينات معينة يتولد عنه نقص في إنتاج مركبات لازمة للتعامل مع مؤثر بيئي معين. وبذا يتفاقم تأثير هذا المؤثر البيئي.

والجدول الآتي يوضح أمثلة لذلك :

Ecogenetics : genetic variation in susceptibility to environmental agents

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
<i>UV light</i>	fair complexion	skin cancer
<i>Drugs</i>		
<i>Foods</i>		
fats	hypercholesterolaemia	atherosclerosis
fava beans	G6PD deficiency	favism
gluten	gluten sensitivity	coeliac disease
salt	Na-K pump defective	hypertension
milk	lactase deficiency	lactose intolerance
alcohol	atypical ADH	alcoholism
oxalates	hyperoxaluria	renal stones
fortified flour	haemochromatosis	iron overload
<i>Inhalants</i>		
dust	α 1-antitrypsin deficiency	emphysema
smoking	AHH inducibility	lung cancer
Allergens	atopy	asthma
<i>Infections</i>		
	defective immunity	diabetes mellitus? spondylitis?

سادس عشر: أمراض وراثية أخرى

١ - مرض الزهايمر *Alzheimer disease*:

اكتشف هذا المرض طبيب ألماني يدعى (ألويس الزهايمر) *Alois Alzheimer* في عام ١٩٠٦. وذلك عند فحص حالة مريضة تدعى *D. Auguste*. ويعانى المصاب بهذا المرض من فقد الذاكرة *dementia* بشكل منعاظم بما يفقده التواصل مع الآخرين ويؤثر بالسلب على مسار حياته. وهناك بعض الدلائل على أن أحد حالاته تورث وهذا ما يعرف باسم *Familial Alzheimer's disease* (*FAD*). ومن شواهد هذا المرض ترسب مادة أميلويدية ضارة بالخلايا العصبية تعرف باسم *Amyloid-β-peptide (AP)* خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولي يعرف باسم *B-amyloid precursor protein (APP)*.

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن أحد طرز هذا المرض يرجع إلى طفرة تؤدي إلى خلل في تكوين بروتين يعرف باسم *Presenilin* يشكل مستقبل غشائي *receptor* يرتبط بحويصلات جهاز جولجي.

وفي عام ١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميري *St. Mary's hospital* بجامعة لندن - والتي عملت فيها موفدا في مهمة علمية، وهي أيضا المستشفى الذي اكتشف فيه ألكسندر فلمنج دور البنسلين في القضاء على الميكروبات - أن الجين الطافر المسئول عن إنتاج البروتين *APP* يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وهو جين سائد. وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين السائد *Presenilin-1 (PS1)* والجين السائد *Presenilin-2 (PS2)* خلف الإصابة المبكرة بالمرض، وأن الجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبة كبيرة من حالات هذا المرض هو الجين *Apolipoprotein E-gene* (*APOE*) لدى يقع على الكروموسوم رقم (١٩). وقد اكتشفه علماء البيولوجيا في (جامعة ديوك) *Duke University* بقيادة العالم (آلن روزس) *Allen Roses*.

وتقول بعض الدراسات إن بروتينا يعرف باسم *tau* يعزى إليه اضطراب الأنبيبات الدقيقة *microtubules* في محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم *tangle*. وإن ذلك يؤدي إلى المشاكل العصبية المتعلقة بالمرض. على أن بعض المتخصصين في الأمراض العصبية يعتقدون أن فيروسا يقف خلف الإصابة بالمرض. ولا زال العلماء يحاولون كشف الأسرار وراء الإصابة بهذا المرض الذي كان قد أصاب الرئيس الأمريكي الأسبق (رونالد ريجان) صاحب حرب النجوم والذي قضى على الاتحاد السوفيتي بلا حرب.

٢ - مرض التليف الحوصلي *Cystic Fibrosis*:

من أعراض هذا المرض تكون كميات كبيرة من المخاط على اللزوجة في الرئتين، ويسبب ذلك صعوبة في التنفس وسعالا شديدا، كما تصاب الرئتين بالبكتيريا الممرضة وبالتهاب رئوي. كذلك يتراكم المخاط على اللزوجة في القناة الهضمية والبنكرياس مما يؤدي إلى مشاكل في هضم الغذاء. كما تزداد ملوحة العرق، وكثيراً ما يحدث انسداد في القنوات التناسلية مما يؤدي إلى العقم. ويمكن تخفيف الأعراض عن طريق علاج طبيعى يساعد على سحب المخاط من القنوات التنفسية وإعطاء بديل عن إنزيمات البنكرياس وكذا باستخدام المضادات الحيوية. وفي معظم الأحوال يتوفى المصاب بالمرض وهو في حوالى سن الثلاثين عاما.

ويمكن التعرف إلى وجود الحالة في الأجنة عن طريق تقنيتي *Amniocentesis & Chronic Villus Sampling*، اللتين سيشار إليهما في الفصل السابع، ويلاحظ أن غشاء الكوريون يتكون قبل الأمنيون مما يعطى تقنية *Chronic Villus Sampling* ميزة استخدامها في المرحلة المبكرة من التكوين الجنيني. والتحليل ذو الأهمية هنا هو لمتشابهات الإنزيمات *isozymes of alkaline phosphatase & gamma glutamyltranspeptidase*.

وفي عام ١٩٨٩ تمكن كل من *Francis Collins* من جامعة متشجان و *Lap-Chee Tsui* من مستشفى تورنتو لأمراض الأطفال من تحديد موقع الجين المسئول عن المرض. حيث وجد أنه يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧)، وبالتحديد في الموقع

(7q31). وقد تم فى هذا العام عزل الجين - وهو متنح - ومعرفة تتابعاته. وينتج الجين السليم بروتينا فى الغشاء الخلوى اسمه *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* يقوم بتنظيم مرور أيونات الكلور (Cl^-) من خلال ما يسمى ممرات الكلور *Chloride Channels* إلى خارج الخلية وفق آلية معينة (شكل ملون ١٣٨). وفى الحالة المرضية التى فيها يكون الجين طافراً يتكون بروتين غير سوي، وبالتالي تحتجز أيونات الكلور مما يؤدى إلى تراكم المخاط غليظ القوام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل فى البروتين الناتج عن الجين الطافر يرجع فى الأغلب إلى نقص الحمض الأمينى *phenylalanine* بسبب فقدان قاعدتين نيتروجينيتين فى الشفرة رقم (٥٠٨) الدالة على هذا الحمض الأمينى (شكل ملون ١٣٩).

وفى عام ١٩٩٢ أمكن تحديد وجود جين المرض باستخدام مجسات الحمض النووى *DNA-probes* فى أجنة مبكرة يتكون كل منها من ثمانية خلايا فقط *eight-celled embryo*، والناتجة عن إخصاب فى الزجاج لخلايا جنسية من أبوين حاملين لجين المرض *Carriers* بحيث لا يزرع فى رحم الزوجة إلا الأجنة التى لا تحتوى على جين المرض أو تلك التى تحتوى على نسخة واحدة منه.

وفى عام ١٩٩٣ أجريت محاولة للعلاج الجينى لهذا المرض.

٣- الأمراض الوراثية للكولاجين:

الكولاجين هو أكثر البروتينات وفرة بالجسم، فهو يكون أكثر من ٦٠٪ من بروتينات العظم والغضاريف، ويكون ٥٠ - ٩٠٪ من الوزن الجاف للجلد والأربطة والأوتار، كما يدخل فى تركيب الأسنان والأعين وبطانة الأوعية الدموية، كما يكون جزءاً أساسياً من النسيج الضام الذى يربط بين الخلايا والأنسجة.

ويتكون الكولاجين بصفة أساسية من ثلاثة أحماض أمينية هى *glycine, proline, hydroxyproline*.

وتتنوع طرز الكولاجين، ويعطى كل طراز رقماً لاتينيا للدلالة عليه مثل *I, II, III, IV*. وهكذا. كما تتفاوت درجة تعضى بناء هذه الطرز إلى حد كبير.

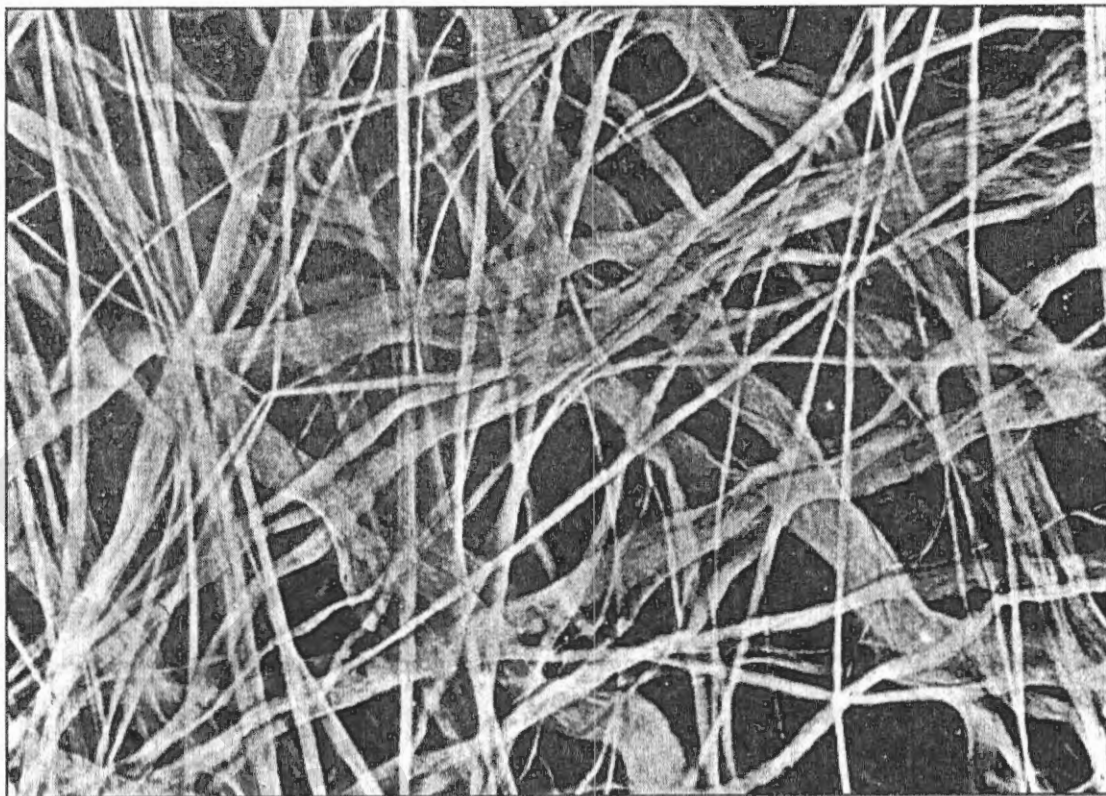
وهناك طرز مختلفة من الخلايا تكون الوحدات البنائية للكولاجين منها: الخلايا الليفيّة *Fibroblasts* الخلايا العظمية *Osteoblasts*، الخلايا الغضروفية *Chondroblasts*، الخلايا السنّية *Odontoblasts*، ألياف العضلات الإرادية *Smooth Muscle*، الخلايا الشبكية *Reticular cells* خلايا شفان *Schwann cells*، الخلايا الكبدية *Hepatocytes* الخلايا البطانية *Endothelial cells*، والخلايا الطلائية *Epithelial cells*.

ويوضح شكل ١٤٠ ألياف الكولاجين *Collagen Fibres* التى تدعم غشاء المساريقا الذى يربط الأمعاء. وتتكون كل ليفة من لبيقات *Fibrils* كما تبدو بالمجهر الإلكتروني (شكل ١٤١). ويوضح شكل ١٤٢ خطوات تكوين لبيقات الكولاجين التى تبدأ داخل الخلية وتتواصل خارج الخلية.

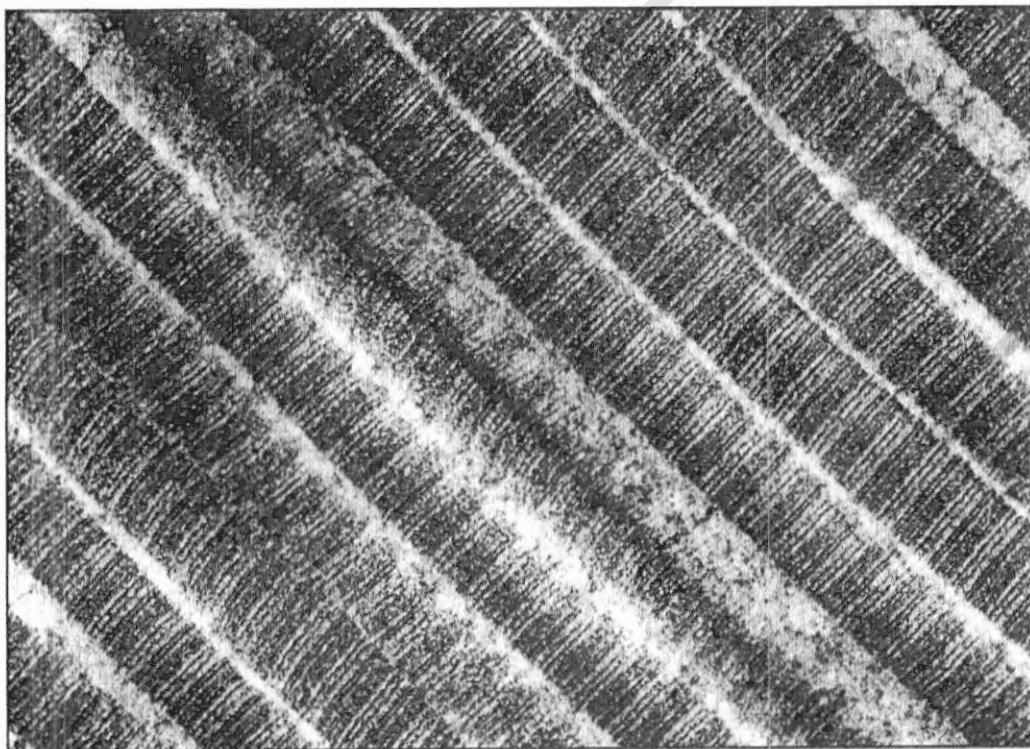
وكما سبق القول تتكون ألياف *Fibres* الكولاجين من لبيقات *Fibrils* وتتكون هذه اللبيقات من جزيئات تعرف باسم *tropocollagen* يتكون الجزيء الواحد منها من ثلاث سلاسل من الأحماض الأمينية يبلغ الوزن الجزيئى لكل منها حوالى ١٠٠,٠٠٠، وتتماثل اثنتان من هذه السلاسل فى التركيب، وتعرف كل منهما باسم *alpha 1*، وهما تنتجان عن نفس الجين، وتعرف السلسلة الثالثة باسم *alpha 2* وهى تنتج عن جين آخر. وتلتف السلاسل الثلاث على بعضها لتكون ما يسمى (الحلزون الثلاثى *triple helix*) (شكل ١٤٢، وشكل ملون ١٤٣). وتبدو جزيئات التروبوكولاجين المخلقة حديثاً ذات جوانب مفككة غير منتظمة *ragged*. وتقوم إنزيمات *Peptidases* بقطع هذه الجوانب (راجع شكل ملون ١٤٣). وتنظم جزيئات التروبوكولاجين معاً وفق نظام خاص لتكون لبيقات الكولاجين (راجع شكل ١٤٢).

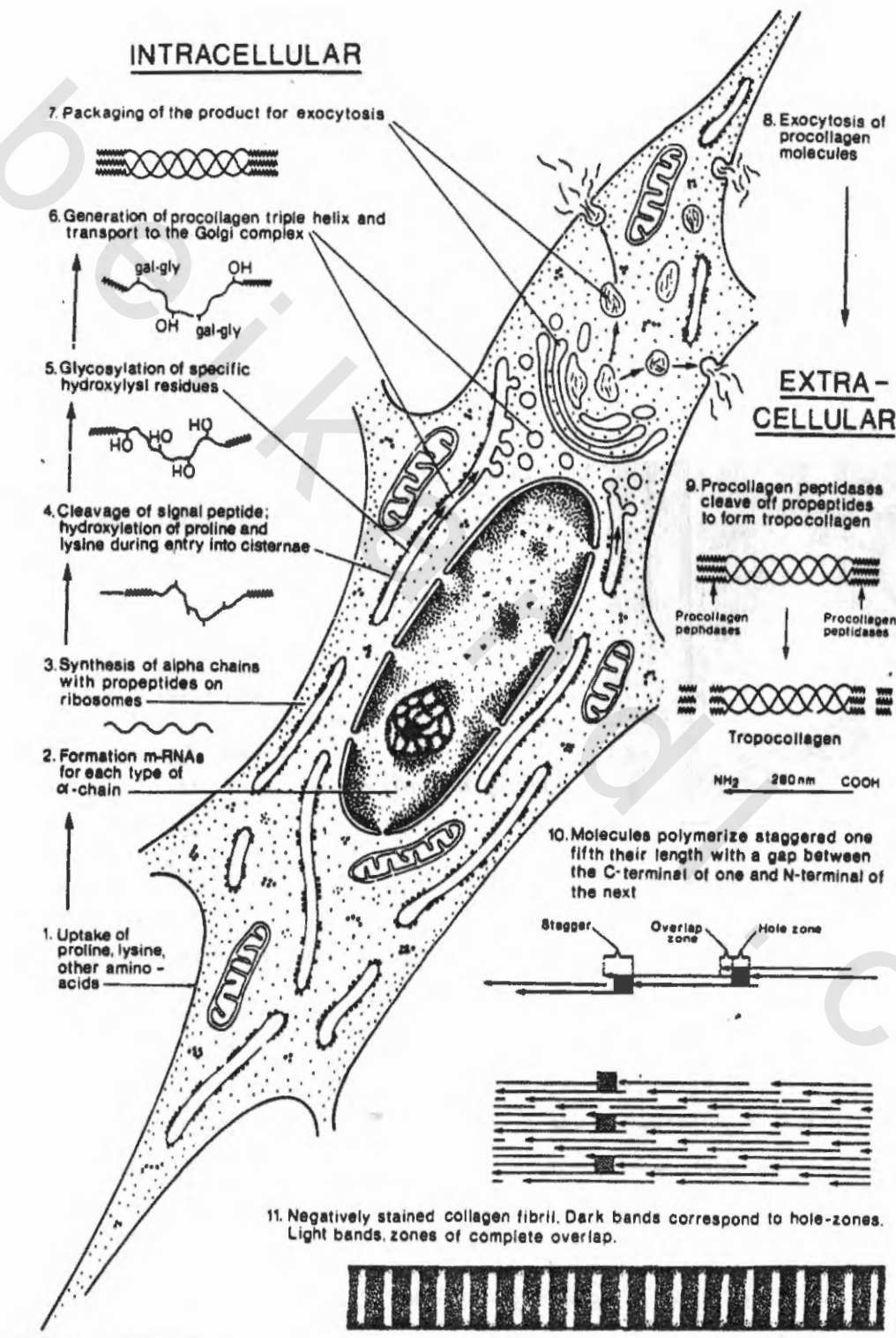
وهناك العديد من الطفرات التى تصيب الجينات المسؤولة عن تكوين الكولاجين، وتؤدى هذه الطفرات إلى مشاكل صحية (انظر الجدول).

► (شكل ١٤٠)
ألياف الكولاجين
التي تدعم
غشاء المساريقا



◀ (شكل ١٤١)
صورة بالمجهر الالكتروني
توضح التركيب الدقيق
للييفات الكولاجين

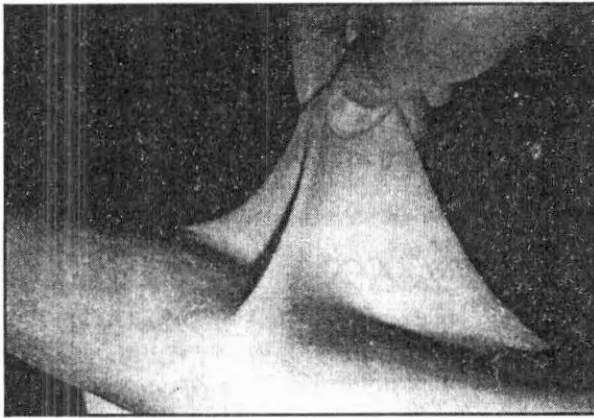




(شكل ١٤٢)
 رسم يوضح خطوات قيام
 الخلية الليفية Fibroblast
 ببناء مكونات ألياف
 الكولاجين ثم ما يستتبع
 ذلك من خطوات خارج
 الخلية تستخدم فيها
 المكونات التي أفرزتها
 الخلية في بناء ليفيات
 الكولاجين

Collagen Disorders

Disorder	Defect	Signs and Symptoms
Alport syndrome	Mutation in type IV collagen interferes with tissue boundaries	Deafness and inflamed kidneys
Aortic aneurysm	Missense mutations substitutes <i>arg</i> for <i>gly</i> in alpha 1 gene	Aorta bursts
Chondrodysplasia	Deletion, insertion, or missense mutation replaces <i>gly</i> with bulky amino acids	Stunted growth, deformed joints
Dystrophic epidermolysis bullosa	Collagen fibrils that attach epidermis to dermis break down	Skin blisters on any touch
Ehlers-Danlos syndrome	Missense mutations replace <i>gly</i> with bulky amino acids; deletions or missense mutations disrupt intron/exon splicing	Stretchy, easily scarred skin, lax joints
Osteoarthritis	Missense mutation substitutes <i>cys</i> for <i>arg</i> in alpha 1 gene	Painful joints
Osteogenesis imperfecta type I	Inactivation of a allele reduces collagen triple helices by 50%	Easily broken bones; blue eye whites; deafness
Stickler syndrome	Nonsense mutation in procollagen	Joint pain, degeneration of vitreous gel and retina



(شكل ١٤٥)

في حالة العرض الوراثي Ehlers-Danlos يكون الجلد عالي المرونة وله قابلية كبيرة للشد hyperplastic

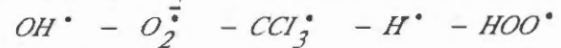
ويوضح كل من (الشكل الملون ١٤٤ والشكل ١٤٥) شخصا مصابا بعرض (إهلرز دانلوس) *Ehlers Danlos Syndrome* الناتج عن طفرة تحول دون قطع الأطراف المفككة وغير المنتظمة من جزيئات التروبوكولاجين، ويؤدي هذا إلى عدم انتظام جزيئات التروبوكولاجين وفق النسق السوي. وبذلك يفقد الكولاجين قدرته على مقاومة الشد *tensile strength* ويصبح مطاوعا للتمدد والانبساط *too stretchy*.

٤- التصلب الضموري للعضلات

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS):

في هذا المرض تظهر دلائل التحلل على الخلايا العصبية الحركية في المخ والحبل الشوكي، ويستتبع ذلك ضعف وشلل في العضلات وتظهر هذه الأعراض عادة في الأعمار ما بين ٣٥ - ٧٠ عاما. وينتهي الأمر بوفاة المصاب بعد ٣ - ٥ سنوات من ظهور الأعراض المرضية.

وترجع (بعض) حالات هذا المرض إلى أسباب وراثية حيث تم التوصل في عام ١٩٩٣ إلى الجين الذي يسبب هذا المرض في هذه الحالات وذلك على يد فريق من ٣١ عالما من أربع دول بقيادة العالم روبرت براون *Robert Brown* من المستشفى العام في ماساشوستس وروبرت هورفتز *Robert Horvitz* في معهد ماساشوستس للتكنولوجيا (MIT) بالولايات المتحدة الأمريكية، حيث أوضحوا أن الجين يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وأن أي عدد من الطفرات التي قد تصيبه يسبب ظهور الحالة المرضية التي تتمثل في غياب إنزيمات *Superoxide dismutases* التي تساعد على تخليص الجسم من الشوارد الحرة *Free radicals*. ويؤدي غياب الإنزيمات السليمة إلى زيادة تراكم الشوارد الحرة التي تضر بالخلايا العصبية. ومن أمثلة الشوارد الحرة:



وتنتج الشوارد الحرة تلقائيا من خلال العمليات الحيوية والطبيعية بالجسم، وكذلك تنشأ تحت تأثير مؤثرات بيئية مثل الإشعاع أو بعض الكيماويات على خلايا الجسم. وتتميز هذه الشوارد الحرة بوجود ذرات تحتوى في مدارها الخارجى على إلكترون

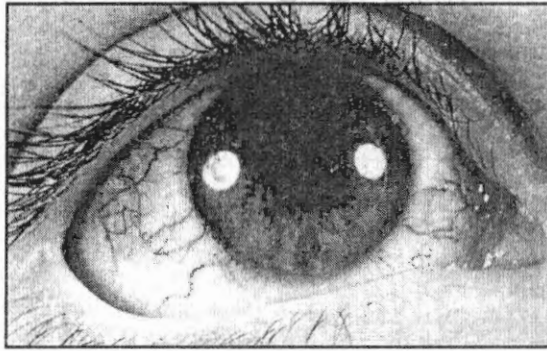
فردى (*single-unpaired*)، وبذا فهي تكون غير مستقرة *unstable* ونشطة كيميائياً *reactive* فتدخل في سلاسل من التفاعلات الكيميائية مع محتويات الخلايا من الأحماض النووية أو المكونات البروتينية والكربوهيدراتية والدهنية في الأغشية الخلوية مما يسبب العديد من طرز الاضطراب الخلوى، كما أن هذه التفاعلات ذاتها تسبب ظهور المزيد من الشوارد الحرة.

٥- الذئبة الحمراء *Systemic Lupus Erythematosus*:

يرجع هذا المرض إلى إنتاج الخلايا اللمفية لأجسام مضادة *antibodies* ضد الجسم نفسه، وبمعنى أدق ضد أنتجت أنوية خلايا الشخص نفسه وما تحويه من حمض *DNA* وهستونات وبروتينات غير هستونية، وتشكل هذه الأجسام المضادة مع هذه أنتجت ما يعرف باسم (معدقات مناعية *Immune Complexes*). ويسبب ترسب هذه المعقدات أضراراً بمختلف أعضاء الجسم خاصة الكلى حيث يصبح الفرد مهدداً بالفشل الكلوى.

ومن الواضح إن إنتاج الخلايا اللمفية لهذه الأجسام المضادة التى تعمل ضد مكونات جسم الفرد ذاته يرجع إلى خلل فى البناء الجينى لهذه الخلايا، إلا أن العلماء لم يستطيعوا بعد تحديد طبيعة هذا الخلل. ويعتمد التعامل مع المريض على العقاقير المضادة للالتهاب، وتلك التى تثبط الجهاز المناعى. ومن الجدير بالذكر أن عدد المصابين بهذا المرض من الإناث يبلغ عشرة أضعاف المصابين به من الذكور.

٦- اختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية *Ataxia telangiectasia*:



▲ (شكل ١٤٦)

فى حالة العرض الوراثى *ataxia telangiectasia* تتمدد الشعيرات الدموية فى بياض العين (غشاء الملحمة).

يعزى هذا المرض إلى جين متنح يقع على أحد الكروموسومات الجسمية *autosomal recessive*، وتظهر أعراضه على الأطفال فى صورة عدم اتزان حركى يعزى إلى المخيخ *cerebellar ataxia*، كما تصاب الشعيرات الدموية فى بياض العين (*conjunctiva*) بالتمدد (شكل ١٤٦) وكذا تلك الموجودة بالأذنين والوجه (*oculocutaneous telangiectasia*)، فضلاً عن قابلية كبيرة للأمراض الميكروبية خاصة تلك التى تصيب الرئتين. ومن أهم الدلائل المشخصة لهذه الحالة المرضية انخفاض مستوى الأجسام المضادة *IgA* وكذلك *IgG* وخلل الغدة التيموسية *hypoplastic thymus*. وكثيراً ما يصاب المريض بسرطان الدم *leukaemia* والغدد اللعابية. ومن الشواهد الكروموسومية لهذا المرض حدوث شذوذ كروموسومى ممثلاً فى الكسور *breaks* والفجرات *gaps*.

٧- عرض مارفان *Marfan Syndrome*:

يعتبر الرئيس الأمريكى الأسبق أبراهام لنكولن *Abraham Lincoln* (١٨٠٩ - ١٨٦٥) (شكل ١٤٧) أشهر من أصيبوا بهذه الحالة التى ترجع إلى جين تركيبى يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم ١٥ (*15q*). ويؤثر هذا الجين على عدة صفات فى الشخص المصاب لا علاقة بينها وهو التأثير الذى يوصف بأنه *pleiotropic*. ويرجع حوالى ١٥٪ من الحالات إلى حدوث طفرة. ومن أعراض هذه الحالة ما يصيب الجهاز الهيكلى مثل إنحناء جانبي للعمود الفقرى *Scoliosis*، وتحذب العمود الفقرى *Kyphosis*، وكذلك استطالة الأصابع ونحولها *Arachnodactyly* وفقد النسب الطبيعية بين أجزاء الهيكل العظمى. وهناك أعراض تصيب



(شكل ١٤٧)

الرئيس الأمريكى الأسبق
أبراهام لنكولن من أشهر
الذين أصيبوا بمرض مارفان.
لاحظ استطالة
الأطراف والأصابع

الجهاز الدورى مثل ضعف الأوعية الدموية وحدوث تشوهات فى صمامات القلب والأورطة، وأعراض تصيب العين مثل زحزحة العدسة *lens dislocation*، وقلة النسيج الضام المرن فى عدسة العين والأورطة. وقد أشير إلى هذا المرض فى بداية هذا الفصل من الكتاب.

٨- مرض السكر *Diabetes mellitus*:

ينشأ مرض السكر عن عدم قدرة خلايا الجسم على القيام بالتمثيل الغذائى للجلوكوز لإنتاج الطاقة بالقدر اللازم، وفى الحالة السوية يلعب هرمون الإنسولين دوراً أساسياً فى عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. ويعرف طرازان من مرض السكر هما:

• مرض السكر طراز I: *Type I diabetes*

ويعرف أيضاً باسم (مرض السكر الطفولى *Juvenile onset diabetes*) وفيه لا تعمل الخلايا المسئولة عن إنتاج هرمون الإنسولين فى البنكرياس على الوجه الأكمل، وبالتالي يقل إنتاجها لهذا الهرمون مما يؤثر بالسلب على عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. وتعالج هذه الحالة عن طريق الحقن اليومي بهرمون الإنسولين. وقد استطاع فريق من علماء جامعة أكسفورد تحديد عدد من الجينات المسببة لهذه الحالة منها ما يقع على الأذرع الطويلة للكروموسومات أرقام ٦، ١١، ١٨. ولمرض السكر من هذا الطراز مضاعفات عديدة.

• مرض السكر طراز II: *Type II diabetes*

وهو أقل ضرراً من الطراز الأول، ويصيب الأفراد فى أعمار متقدمة نسبياً (بعد عمر ٢٥ عاماً) *maturity-onset diabetes*، وفيه يفقد الجسم قدرته على توظيف الإنسولين على رغم أن البنكرياس يفرز كميات كافية منه. وترجع هذه الحالة إلى عدم استشعار الخلايا لوجود الإنسولين بسبب فقدانها للمستقبلات *receptors* الخاصة به. ويمكن التعامل مع هذه الحالة عن طريق إعطاء عقاقير عن طريق الفم تعمل على جعل الخلايا تكتسب قدرة أكبر على استشعار وجود الإنسولين، بالإضافة إلى بعض الضوابط فى نظام التغذية والتحكم فى الوزن. وقد دلت بعض الدراسات على أن جينا يقع على الكروموسوم رقم (٧) يقف خلف الإصابة بأحد أشكال هذا الطراز من مرض السكر.

٩- وزن الجسم *Body weight*:

تتخذ الجهات المرجعية ما يعرف باسم معامل كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)* لتحديد الوزن المناسب للفرد. ويستخرج هذا المعامل من قسمة وزن الفرد بالكيلوجرام على مربع طول الفرد بالمتر. فعلى سبيل المثال إذا كان لدينا فرد وزنه ٨٠ كيلوجرام، وطوله ١,٧٩ متر فإن معامل كتلة الجسم

$$BMI = \frac{80}{1.79^2} = \frac{80}{3.2} = 25$$

وهناك اتفاق على أن وزن الشخص يكون طبيعياً إذا كان هذا المعامل يتراوح بين ٢٠ ، ٢٥ ، ويعتبر الشخص زائد الوزن *over-weight* إذا تراوح هذا المعامل بين (٢٥ - ٣٠)، ويعتبر الشخص بديناً *obese* إذا كان معامل كتلة الجسم ٣٠ فأكثر. ومن المتفق عليه أن هناك عوامل عدة تتحكم فى تحديد وزن الجسم مثل مقدار وطبيعة الغذاء الذى يتناوله الفرد، وكذا مقدار السعرات التى يستهلكها، فضلاً عن تأثير بعض الهرمونات.

ولزيادة وزن الفرد تأثير ضار على الصحة، حيث إنها تزيد من فرص الإصابة بزيادة ضغط الدم ومرض السكر والسكتة الدماغية *stroke*، والشعور بالاختناق أثناء النوم *sleep apnea* وتكون حصى المرارة *gallstones*. وقد أوضحت كثير من الشواهد أن للوراثة دوراً فى تحديد وزن الفرد، فكثيراً ما شاهدنا أفراداً يأكلون الكثير ولكنهم يتصفون بال نحافة، والعكس أيضاً نراه من حولنا.

وقد كان اكتشافا عظيما عندما اكتشف العالم (جيفرى فريدمان) *Jeffery Friedman* - من جامعة روكفلر *Rockefeller University* الأمريكية - الجين المسئول عن إنتاج هرمون يعرف باسم (ليبتين *leptin*) يعمل على عدم زيادة الوزن وذلك فى عام ١٩٩٤. وقد أوضحت الأبحاث العلمية أن تناول الطعام يحفز الخلايا الدهنية *adipocytes* على إفراز هرمون الليبتين (شكل ملون ١٤٨) الذى ينساب إلى مجرى الدم ويصل إلى الخلايا العصبية فى منطقة معينة فى تحت المهاد *hypothalamus* بالمخ تعرف باسم النواة المقوسة *arcuate nucleus*. ويرتبط الليبتين بمستقبلات خاصة على أسطح هذه الخلايا العصبية، ويحفز ذلك هذه الخلايا على إفراز هرمون يعرف باسم *melanocyte stimulating hormone (MSH)*. يصل هذا الهرمون الأخير إلى خلايا عصبية أخرى فى تحت المهاد خارج منطقة النواة المقوسة، حيث يرتبط بمستقبلات خلوية أخرى تعرف باسم *melanocortin-4 receptors (MC4R)*. ويعمل هذا الارتباط الأخير على إرسال إشارات تحبط الشهية للطعام وتزيد من التمثيل الغذائى للطعام بما لا يسمح بتخزينه على هيئة دهون بالجسم. وعلى ذلك فإن الليبتين يعمل بصورة غير مباشرة على إنقاص الوزن. وعلى العكس من ذلك فإن نقص هرمون الليبتين يحفز خلايا عصبية فى منطقة النواة المقوسة على إفراز مادة تعرف باسم *neuropeptide Y* تزيد من الشهية للطعام. وقد حفزت معرفة هذه الآلية على التعامل مع حالات البدانة بالحقن اليومى بالليبتين. وقد نجح هذا الأسلوب مع الحالات التى كان ينقصها هذا الهرمون وليس مع جميع حالات البدانة. فعلى سبيل المثال الذين تنقصهم مستقبلات الليبتين لن يستجيبوا للحقن بهذا الهرمون. وتتضح العلاقة بين وزن الجسم والجينات إذا أدركنا أن المستقبلات التى أشرنا إليها فى السابق يرتبط وجودها بوجود الجينات السوية المسئولة عن تكوينها.

١٠ - الشيخوخة المبكرة *Accelerated aging disorders*:

هناك مجموعة من الاضطرابات فى النواحي التركيبية والوظيفية التى تصيب الجسم وتؤدى إلى الشيخوخة المبكرة، وتختلف هذه الاضطرابات من عرض مرضى إلى آخر، ومن ثم تعرف هذه الحالات مجتمعة باسم *Segmental Progeroid Syndromes*، ويؤدى معظمها إلى الوفاة فى سن مبكرة. وفى العرض الذى يعرف باسم *Rothmund-Thomson Syndrome* لا يتأثر عمر الفرد، ولكن المصاب يبدو أصغر أو ذا شعر رمادى ويصاب بالكاتاركت والسرطان وهشاشة العظام فى سن مبكرة. وفى العرض الذى يعرف باسم *Hutchinson-Gilford Syndrome* (شكل ملون ١٤٩) تبدو ملامح الشيخوخة على الطفل متمثلا فى تجاعيد الوجه وتصلب الشرايين. ويتوفى المصاب إثر أزمة قلبية أو سكتة دماغية فى نحو سن الثالثة عشرة. وفى العرض الذى يعرف باسم *Werner Syndrome* تظهر الأعراض عادة قبل سن العشرين، ويتوفى المصاب فى نحو الخمسين متأثراً بمجموعة من الأمراض مثل تصلب الشرايين والبول السكرى وهشاشة العظام والكاتاركت فضلا عن ظهور تجعد الجلد والصلع والشعر الرمادى. ومن الجدير بالذكر أن خلايا جسم الشخص السوى يمكنها أن تتكاثر فى الأطباق الزجاجية اعتماداً على محاليل معينة، وذلك نحو خمسين مرة، أما خلايا الأفراد المصابين بحالات *Segmental Progeroid Syndromes* فهى لا تنقسم سوى عدد من المرات يتراوح بين ١٠ - ٣٠ قبل أن تموت. وقد لقي موضوع العلاقة بين طول العمر وطبيعة الجينوم دراسات عدة. وقد أجريت بعض الدراسات على جينوم من تعدت أعمارهم مائة العام *Centenarians*. وقد وجد أنه غالبا ما يكون أبناء وأحفاد هؤلاء ذوى أعمار طويلة أيضا. وتشير بعض الدراسات إلى أن أجزاء من الكروموسوم رقم (٤) لها علاقة بطول العمر، ولكن من المؤكد أن الظروف البيئية أيضا لها أثر كبير فى مدى طول العمر.

١١ - فقد السمع *Hearing loss*:

تعتمد كثير من النتائج حول العلاقة بين الجينات وفقدان السمع على دراسات أجريت على عائلة في كوستاريكا *Costa Rica* (في أمريكا الوسطى) وعلى عدد من سكان الشاطئ الشمالى لجزيرة بالي *Bali* (في إندونيسيا)، وكلهم مصابون بالصمم *Deafness*. وفى الدراسة التى تمت على ثمانية أجيال من عائلة كوستاريكا - والتى أجراها فى عام ١٩٩٢ فريق من العلماء بقيادة العالم (بدرو ليون *Pedro E. Leon*) - اتضح أن سبب الصمم يرجع إلى جين يقع على الكروموسوم رقم (٥) مسئول عن إنتاج بروتين يلعب دوراً هاماً فى بناء البروتين المعروف باسم *Actin*، وهذا بدوره يدعم الخلايا الشعرية *hair cells* الموجودة فى القوقعة *cochlea* بالأذن الداخلية، وغياب هذا الدعم عن الخلايا الشعرية يجعلها غير قادرة على استشعار الموجات الصوتية. وفى الدراسة التى أجريت على مجموعة سكان جزيرة بالي - والذين كانوا يعتمدون على الإشارة للتفاهم فيما بينهم - اتضح ارتباط الصمم لديهم بجين يقع على الكروموسوم رقم (١٧).

١٢ - الجلوكوما *Glaucoma*:

ينشأ هذا المرض عن تزايد ضغط السائل داخل مقلة العين إلى حد يضر بشبكية العين والعصب البصرى. وقد تصيب هذه الحالة الأطفال *juvenile-onset glaucoma* أو البالغين *adult-onset glaucoma*. وقد أوضحت بعض الدراسات ارتباط الحالة الأولى بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وارتباط الحالة الثانية بجين يقع على الكروموسوم رقم (٣).

١٣ - تحلل البقعة الصفراء فى شبكية العين *Macular degeneration*:

يرتبط أحد طرز هذه الحالة المعروف باسم *Sturgardt's disease* بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وهذا الجين مسئول عن إنتاج *ATP-binding cassette transporter retinal protein (ABCR Protein)* يعمل على تفعيل جزيء *ATP* لإنتاج الطاقة اللازمة لنقل الجزيئات عبر الأغشية الخلوية لخلايا الشبكية.

١٤ - الزيادة العائلية فى كولسترول الدم *Familial hypercholesterolemia*:

تعزى هذه الحالة إلى نقص فى مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة *Low density lipoproteins* ينتج عنه زيادة الكولسترول فى الدم وظهور مبكر لأمراض القلب. ويعزى عدم تكون المستقبلات إلى حدوث طفرة معينة.

الأمراض الوراثية والأصول العرقية

أوضحت الدراسات الإحصائية شيوع الأمراض ذات الجينات المتنحية على الكروموسومات الجسمية فى أصول عرقية بشرية معينة. ويوضح الجدول الآتى بعضاً من هذه الأمراض وارتباطها بأصول عرقية معينة:

Ethnic associations with autosomal recessive diseases

Disease	Ethnic group(s)
Beta-thalassaemia	Cypriots, Greeks, Italians, Thais, Indians, Chinese, Turkish, U.S. blacks
Sickle cell disease	African blacks, Arabs, West Indians
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews
Gaucher disease	Ashkenazi Jews
Bloom syndrome	Ashkenazi Jews
Adrenogenital syndrome	Eskimos
Severe combined immunodeficiency	Apache Indians
Cystic fibrosis	Caucasians

كما يوضح الجدول الآتي اختلاف شيوع الحاملين لجين مرض الثلاسيميا (الخلطاء) في الأصول العرقية المختلفة:

Estimates of beta-thalassaemia heterozygote frequency in various ethnic groups

Ethnic group	Carrier frequency
Cypriots	1/6
Greeks	1/14
Italians	1/10 – 1/50
Indians	1/6 – 1/50
Turkish	1/50
Thais	1/10 – 1/50
Chinese	1/50
U.S. blacks	1/70

ويوضح الجدول الآتي اختلاف استجابة الجسم للعقاقير في المجموعات العرقية المختلفة حيث تشيع المشاكل المترتبة على التعامل مع عقاقير معينة في مجموعات بشرية دون أخرى:

Ethnic variations in some pharmacogenetic disorders

Disorder	Ethnic group	(%) Frequency
Slow acetylation	Europeans	50
	Orientals	10
Pseudocholinesterase variants	Europeans	<1
	Eskimos	1–2
G6PD deficiency	N-Europeans	0
	S-Europeans	≤25
Hypolactasia	Europeans	<20
	Asians	100
Atypical ADH	Europeans	5
	Orientals	85

ومن المعلوم أن الإنسان الحالي يتبع نوعاً واحداً يعرف علمياً باسم *Homo sapiens*، ويتبع هذا النوع سلالات *races* عديدة، ولكن أفراد أي من هذه السلالات يمكنها التزاوج معاً وإنتاج نسل، وأصحاب السلالة الواحدة لهم أصل مشترك *a common ancestry* وصفات جسمية مميزة *physical characteristics*. ولا تعتبر اللغة والثقافة المشتركة من الصفات التي يعول عليها في تحديد السلالة.

وكثيراً ما يحدث اختلاط بين السلالات من خلال الزواج المواقب للسفر والهجرة والغزو والاستيطان مما أضحى معه تمييز السلالات عن بعضها البعض عملاً متعذراً في كثير من الأحيان.

ومن الصفات التي يعتد بها في تحديد السلالات البشرية نذكر الشعر والبشرة وشكل الرأس وطول الجسم وملامح الوجه خاصة الأنف والشفة والفك وشكل العين ولونها.

ومن السلالات البشرية نذكر ما يلي:

Negrillo
Bushman
Negro
Bantu
Negrito
Melanesian and Papuan
Nigratian
Australian
Dravidian
Eskimo
Ugrian
Lapp
North American Indian
Central and South American Indian

Patagonian
Turko
Tatar
Northern Mongol
Southeastern Asiatic
Ainu
Polynesian and Micronesian
Hindu
Arab
East African
Mediterranean
Alpine
Northeastern European
Northwestern European

