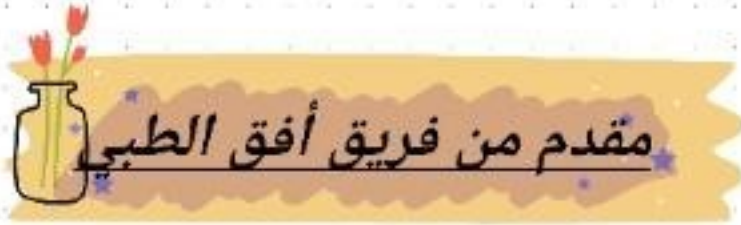

مقدم من فريق أفق الطبي

جامعة الأزهر - غزة
AL-AZHAR UNIVERSITY - GAZA
1412-1991
١٤١٢-١٩٩١

حركة الشبيبة الفتحاوية
جامعة الأزهر
Fateh Youth Movement

دروس شرح علم الجينات (الوراثة)

المحاضرة رقم (1)

History of Gentic

* أول من وضع حجر الأساس لعلم الوراثة هو Gregor Mendel

← تاريخ علم الوراثة فيما يتعلق بالطب هو واحد من الاكتشافات المذهلة التي يستفيد منها المرضى والعائلات بشكل كبير.

← ولكن في عالم اليوم سيتم القيام الخاص بالنجاح من خلال

تقدم العلاج Progress in the treatment

Prevention of disease الوقاية من المرض

← كانت التطورات في علم الوراثة خلال القرن العشرين مذهلة حقاً

في 1900 ← كانت مبادئ مندل في انتظار إعادة اكتشافها وكانت الكروموسومات (barely visible) مجرد خيوط غامضة

+ ولم يكن علم الوراثة الجزيئية (molecular biogenetic) موجوداً .

مندل كان قبل 1900 وكتشف 1900 بعد ما اكتشفوا قوانينه

By contrast على النقيض من ذلك في هذا الوقت تم تحديد أكثر من 19000 من الاضطرابات أو السمات الجينية المفردة ويمكن تحليل الكروموسومات المستودعي في جزء من الثانية.

* وتم الإبلاغ عن تسلسل المسودة للجينوم البشري بأكمله.

∴ أدت هذه الثورة في المعرفة والخبرة العلمية إلى إدراك أن :-

* علم الوراثة مجال ذو أهمية (واهتمام) كبيرة في كل تخصص طبي تقريباً

* الاكتشافات الحديثة لا تؤثر فقط على الأمراض النادرة والحدة الباطنية Rare disease / esoteric disease

ولكن أيضاً على العديد من الاضطرابات المكتسبة الشائعة في حياة البالغين

مثل أمراض [Psychiatric illness and cancer — Cardiovascular disease]

* الأمراض النفسية والسرطان — * أمراض القلب والأوعية الدموية

* وبالتالي أصبح علم الوراثة مقبولاً على نطاق واسع باعتباره في طليعة العلوم الطبية وأصبح عنصراً مهماً ومتكاملاً في المناهج الطبية الجامعية .

من أجل وضع التطور في العلوم الوراثية ونموها ← نبدأ بنظرة عامة موجزة على بعض أبرز المعالم في تاريخ علم الوراثة الطبية.

Early Greek Philosophers and physicians ← مثل Aristotle (أرسطو) Hippocrate (أبوقراط)

← أنهم خلصوا من (تواضع ذكوي نموذجي) إلى أن الخصائص البشرية الهامة تم تحديها بواسطة Semen (السائل المنوي) باسم ← دم الحيض (menstrual blood) ← الرحم (uterus) ← كحضانة (incubator) ← كوسيط ثقافي culture medium

← ولا دخل للأنثى في أي صفات وراثية للوليد

← كان يعتقد أن semen كان ينتج من كل الجسم

← وأنه الأب الصلعان (baldheaded Father) ← أنهم beget (ينجبوا) ↓ baldheaded sons

← هذه الفكرة (الأفكار) استمرت لغاية القرن IV

عندما جاء هولندي (Dutch) ← Dutch scientists

مثل Lecuwenhoek ← لوينهوك *

جراف * Graaf

↓

هؤلاء العلماء قالوا لا يجاءة في حاجة اسمها Sperm و Ovum

← بعض صفات البيبي (baby) مش بس تحدد صفات الأب بعض الأم إلها دور في نقل الصفات ←

علم الوراثة ← الجين هو الوحدة الأساسية لعلم الوراثة

* Mendel ← درس نبات pea وضيرة صنك أنه كان يدرس كل صفة لحال صفة ونقيضها مثل الطول (طويل - قصير) ← فصنك عندما bred (تهجين) بين نباتات بانيدك
كان راهب بعد pea
1865

Tallness pea x Short pea

Tt ← ناتج ← TT tt F1 generation

ملاحظ صنك هنا انه كل طلع offspring وانه النسبة 100% tall طويل

⇐ فصنك قام بعمل تزاوج F1 generation I (interbred)

Tt x Tt

TT, Tt, Tt, tt

3 Tall : 1 short فلاحظ صنك انه النسبه 1:3

* كان أقتراح صنك انه الصفة بتتحكم فيها pairs of factors كل واحد منها خوذ من أحد الآباء بصفات صارت genes ← Factors

Pure-bred plants (نبات نقي ذات تهجين هاتل) ← الحيانات متشابهه ممكنه تكون TT أو tt

Homozygous (متجانسة الزيجوت) ←

Heterozygous (not Pure) ← بتحتوي على جين الطول وجينه القصر (غير نقية الصفة) وهي Tt

↓ ي

* allelomorphs
* alleles

← هو شكل مختلف من الجينات

ممكنه الصفة الطول او القصر

Tt ← الليل الطول

فمعشن نقول هذا جين القصر لازم نقول الليل القصر

الزايجوت ← ZN
عاصية ذكرى
+
عاصية أنثوي

Seeded بذرة
Wrinkled مجعدة
Round مستديرة
Pea بازيلاء

Punnetts square
مربع باسنت

Use to : Determine genotypes in offspring.

♀ / ♂	R	r
R	RR	Rr
r	Rr	rr

dominace (السيادة)
Uniformity التوحيد
Segregation الفصل (انعزال الصفات)
independent assortment التوزيع المستقل

* منك وهو بعمل تجاربه وضع ثلاث قوانين

Law of Uniformity (انواكل شبه بعض الجيل)

* عندما يتم عبور نقيضين من صنفين الزايجوت (TT / tt) مع أليلات مختلفة فإن جميع النسل في الجيل الأول F_1 (Tt) متطابق ومتغاير الزايجوت
(Hetro zygous) (identical)

~~* بمعنى آخر لا تمتزج الخصائص كما كان متوقعاً ويمكن أن تظهر صفة أخرى في الأجيال اللاحقة~~
وليكن صفة تسود والاخرى تنتحي
ولا تظهر الجيل الأول

TT x tt

F_1 Tt

هنا اختفت tt وهذا لا يعني انها اختفت ممكن تظهر في الجيل القادم

↓

Tt x Tt

F_2 TT, Tt, Tt (tt) ظهرت مرة أخرى

Law of segregation - قانون انعزال الصفات

- كل صفة وراثية تُمثل بزوج من الجينات ينعزلا عند تكوين الأمشاج (الجاميتات)
  - ↑ أثناء الانقسام المنصف الأول
- يمكن أن يحدث استثناءات حيث أن زوج الجينات لا ينفصلان بسبب عدم انقسام الكروموسوم في الانقسام الانصافي الأول (first meiotic division) non-disjunction لا ينفصلان

مثل **down syndrome** زوج الكروموسوم 21 ما انفصل

independent assortment قانون التوزيع المستقل

- ان الجينات المنفصلة للسمات المنفصلة تورث من الوالدين إلى النسل بشكل مستقل عن بعضها البعض . أي أن اختيار أليل معين من بين الأليلين ليتم توريثه لسمة معينة لا يؤثر على اختيار أي أليل لأي سمة أخرى ليتم توريثه

س/ ولكن في الواقع هذا ليس صحيح ؟ لماذا

* حيث تمثل الجينات القريبة من بعضها البعض في نفس الكروموسوم إلى التوارث معاً أي انها مرتبطة من بعضها

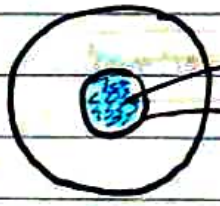
Genes that are close together on the same chromosome tend to be inherited together → (i.e.) they are linked
(معنى آخر)

ملاحظة/

هناك العديد من الطرق التي تخترق قوانين مندل وهذا لا يعني إنا نترك قوانين مندل ما ندعها

Chromosomes → Basis of inheritance

← مع نمو الاهتمام بالوراثة الطبية كان في تكهنات انه كيف بتحدث مع بعض ؟؟؟
وفي ذلك الوقت كان معروفاً ايضاً ان كل خلية تحتوي على نواة
يوجد بداخلها عدة هياكل شبيهه بالخيوط تعرف بالكروموسومات وهذا ما يسمى
بسبب تقاربها مع صبغة معينة



Cells

↳ like threads
شبه الخيوط

Chroma → Colar
Soma → Body

1903

American medical student ← Walter sutton والتر سوتون

+

German Biologist ← Theodor Boveri ثيودور بوفيري

أنهم ← Carry the hereditary factors or Genes ← بعمل Chromosomes انه proposed

← كانت هذه الاقتراحات لانهم كانوا مدركين أن سلوك الكروموسومات عند
انقسام الخلية يمكن ان يؤثر تأثيراً لكيفية فصل الجينات .

---

* لما عملنا Connection بين Chromosomes و mendelian inheritance
لأول مرة ← كان يُعتقد أن عدد الكروموسومات الـ normall = 48

وفي عام 1956 ← تم تحديد انه number of chromosome = 46 أي
بعد 3 سنوات من :
اقتراح التركيب الصحيح لـ DNA

* في غضون بضع سنوات تبين ان humans في some disorders يمكنه أن تكون caused by ← lose / gain ← (whole chromosome) كروموسوم كامل

بالإضافة إلى خلل معينه

DNA → Basis of inheritance

DNA structure dissovered in → 1953

by → James watson + Francis Crick

← أعتقدوا زمان انه الخصائص الوراثية انه متحكم فيه Proteins

* كانت عبقرية واتسون وكريك في كامبريدج هي حزر (الأطاحة ب) structure DNA التي مهدت لها أن تفسر Fact of biological reproduction وقد صمد DNA لما أختبار الزمن

* كان العامل الحاسم في الكشف هو عمل (علم) X-ray crystallography البلورات بالأشعة السينية (لموريس ويلكينز Maurice wilkins + روزالين فرانكلين (Rosalind Franklin) في لندن

في الستينات 1960s ← العلاقة بين تسلسل (bases في DNA) وتسلسل (amino acid في البروتين)

أي الشيفرة الوراثية في قد انهارت في بعض التجارب البيوكيميائية Biochemical experiment

وهكذا أصبح من الممكن التنبؤ بالتغير الأساسي في الحمض النووي (DNA) الذي أدى ← الى التغير في amino acids في proteins

الشيفرة الوراثية / Genetic code

The first trial to be characterized at the molecular level had already been identified in 1957 by laborious sequencing of purified proteins.
This was **Sickle-Cell anemia**

أول سمة وراثية تم توصيفها في المستوى الجزيئي قد تم تحديدها بالفعل في عام 1957 من خلال التسلسل الشاق للبروتينات المنقاة كان فقر الدم المنجلي حيث تؤثر الطفرة في تسلسل الحمض الأميني لبروتين الدم (الهيموجلوبين)

→ this mutation affects on amino-acids sequance of the blood protein hemoglobin.

---

fruit fly = Drosophila

have several advantages for the study of genetics

- bred easily in a lab. تتكاثر بسهولة في المعمل
- replication rapidly → 25-28 generation per annum تتكاثر بسرعة
- easily recognized سهولة التعرف عليها
  - curly wing (جناح مجعد)
  - wing + yellow body
  - → mendelia inheritance

الإنسان كل 20 سنة جيل

curly wing

~~Drosophila melango~~

Drosophila melanogaster (ذبابة الفاكهة سوداء البطن)
دروسيلا — بيلانوجاستر

- هي أكثر القطع التي تم دراستها
- has only 4 pairs chromosomes (8 chromosomes)
- يمكن التعرف عليها بسهولة

ملاحظة

Chromosomes الي موجودة في الغدد اللعابية (salivary gland) لذبابة الفاكهة drosophila
من بين أكبر الكروموسومات المعروفة في الطبيعة
وهي أكبر 100 مرة تقريباً من أي من تلك الموجودة في خلايا الجسم الأخرى

* تم استخدام ذبابة الفاكهة في تجارب واسعة في breeding experiment (تجارب التكاثر المبكر)
* مهمة في developmental biology (علم الأحياء التطوري) حيث مكنت معرفة التماثل الجيني (gene homology) في جميع أنحاء المملكة الحيوانية من تحديد عائلات الجينات التي تعتبر مهمة جداً في تكوين الجسم البشري

محاضرة رقم (2)

"The origin and impacts of Medical Genitics"

[نشأة وتأثيرات الوراثة الطبية]

▲ John Dalton

* مشهور في النظرية الذرية Atomic theory

* غير انه واضع Atomic theory التي عرفت باسم Dalton برضو لاحظ بعض الأعراض والتشوهات مثل:

أعراض مرتبطة بالجنس (Sex inheritance) OR (X-linked inheritance) ←
- Color blindness - عمى الألوان
- Hemophilia - نزف الدم الوراثي

* في هذه الأيام أحياناً بحكوا عنه Color blindness ← Daltonism نسبة للعالم دالتون

▲ من مميزات الفلاسفة والمفكرين القدماء أنهم كانوا مبدعين في أكثر من مجال.

Mendel

* فمثلاً كان حاطط علم الوراثة سنة 1865
ولكن أعماله ظهرت في عام 1900 ← حيث بدؤا يفتحوها ويدرسوا فيها

Begining of Medical Genetics ←

!! Notes***

(European botanists) ظهرت الوراثة (علم الوراثة) من خلال قيام ٣ علماء نبات / by ←

في نفس الوقت الثلاثة صاروا يقولوا عندك معلومات صحيحة عن الرغم سبحان الله انه ماكان في أنترنت !!! فبدؤا يدرسوا فيها

- De Vries (Holland) ديفريس
- Correns (Germany)
- Von Tschermak (Austria)

هذا العلم هواي لما طموح عشان دراسة الأمراض الوراثية

Study of inherited disease

العلماء القدماء وصلوا لما هو كليه من خلال ملاحظاتهم حيث لاحظوا ملاطخان غريبة وصاروا يفكروا كيف يفسروا هذه الملاطخان ← يعني ليش الصفات المرتبطة بالجنس ليش تنتج بالأفراد وما تنتج بالنبات ولو رجعنا للتاريخ العلة صاروا تاريخ الأم من علة الخلل في الكروموسوم

* خلال twentieth century صار في تدريجياً أن Hereditary Factors ← اللي اكتشفها قبل
implicated (متورطة) (مسئولة) many conditions عنه

← وأن أنتقال الصفات الوراثية من جيل لجيل وجدوا أنها تتبع "4" طرق :- (أمراض وراثية)

1) Single Gene

← يعني في جين أو عامل (Factor) فيه مشكلة

2) Chromosomal

← مشكلة في نفس الكروموسوم سواء
* its number ← سواء زيادة أو نقصان
* structure

3) Multifactorial

← يعني اتحاد Factors (عوامل) جينية وعوامل بيئية

4) Acquired Somatic genetic disord disease

← هي acquired (مكتسبة) ما نتكلم عن congenital (خلقي) يعني من اشي من عند Birth بين يعني اشي جديد صار ومع ذلك الوراثة لها دخل فيها والسبب انه الوراثة لها دخل فيها مشكلة انها مش في Gene واحد بل أكثر من Gene وانه في interplay (تناسق وانسجام) بين هذه الجينات Polygenic inheritance لعمل هذه المشكلة (disease)

1

▲Single-gene disorders *▲

↳ Change in one particular gene

* Credit for (يرجع الفضل) لي ← William Bateson (1) / Archibald Garrod (2)

* First recognition of a single gene trait (سمة أول جين واحد)

تمت بواسطة باتيسون وجارود

* أقترحوا العالمين أن alkaptonuria (الكابتونوريا) معروف باسم (البول الأسود)

* اضطراب جيني نادر

rare recessive disorder ← alkaptonuria → مش خطير

Relatively benign condition ← حالة مميزة نسبياً

البول dark يتحول اللون عند Standing (الوقوف) او عند exposure to alkali (عند التعرض للقلويات)

بسبب عدم قدرة على Patient

metabolize Homogentisic acid ← (استقبال حمض الهوموجنتيسيك)

* صاغ Garrod مصطلح inborn error (الخطأ الخلقي) في metabolism

* تم الآن تحديد عدة مئات من هذه الاضطرابات مما أدى الى ظهور مجال الدراسة المعروف باسم علم الوراثة البيوكيميائي [Biochemical genetics]

• diagnosis and treating تشخيص وعلاج

metabolic diseases

inborn error of metabolism

← هذا المرض منتشر في بلدنا

← تنتقل بواسطة "autosomal recessive"

← جسمية / تعني أنه متعلق بالكروموسومات الجسمية وليست الجنسية

← متنحي / انه لا يظهر المرض عند الانسان يجب اجتماع جينين حاملين للمرض (من الأب والأم)

والي باقي عليها ← زواج الأقارب

(Single-gene disorders or traits) 1500 تم تحديد ما يقرب من ← 1966
مما دفع الطبيب الأمريكي Victor Mckusick إلى نشر كتالوج
لجميع حالات الجين الواحد المعروفة.

OMIM ← 2003
[Online Mendelian Inheritance of Man]

Contained → 11031 gene loci مواقع للطفرات
↳ 8784 gene map loci خريطة الطفرات
mutation أعراض المرض التي سببها

Number gene map loci < Number Gene loci

التفسير/ في أكثر من جين اشترك أنه يعمل وحدة map locus

Because many genes are associated with more than one phenotype
seeming نوع

2

"Chromosome abnormalities" يحتوي على عدد كبير جداً من الجينات
↳ Changes in chromosome structure or number

Demonstration in "1959"
السبب/ زيادة في عدد كروموسوم 21 كل الناس عندها زوج ولكن هو عنده ٣ فردات
Most cases of Down syndrome are not inherited
Either father or the mother

مثال
[Down Syndrome] *

Banding techniques من خلاله تطور "Chromosome abnormalities" تم التعرف على

من الإنترنت ← Technique used in chromosome karyotyping → to identify normal / abnormal chromosomes.

* نقص أو زيادة جزء بسيط جداً يؤدي الى مشاكل كبيرة
  - Gain
  - loss

loss tiny amount of chromosome material / السبب ← microdeletion syndrome

Symptoms (من أعراضه):
- difficulties in learning (التعلم)
- abnormal physical feature (تشكل الجسم)
- speech delays (الكلام)
- behavior problems (السلوك)

microdeletion syndrome ← هذي لو استخدمت most high powered light microscope من حتروف الفقمة الصغيرة في الحادة الوراثية

طيب كيف diagnosing لهذي ← بطريقة high powered light microscope فشل ← مو هو ضوئي حاي بعمل بالطاقة

والحل كان

FISH

Fluorescent in situ hybridization

هذه التقنية تجمع بين علمين

Cytogenetics
Study of chromosome

molecular genetics
- study of DNA, RNA (Nucleic acid)

3

Multifactorial disorders

Factors يعني تجمع أكثر من

Multifactorial disorders → caused by a combination of the effects of Multiple genes or by interaction between genes and environment.

Include → Congenital malformations التشوهات الخلقية
- Cleft lip الشفة الأرنبية
- Cleft Palate شق الحنك

→ late onset condition حالات متأخرة الظهور
- Hypertension
- Diabetes mellitus
- Alzheimer disease

* موضوع multifactorial ← مش حين واحد ولكنه many genes هدول (liable = susceptible) Genes أتحداء ان يخلوا المريض معرض لهذا المرض

* Recent Research (الأبحاث الحديثة) ← A الأبحاث بينت أنه كتير أمراض تنتقل بهذه الطريقة ، وانه التقدم في تحديد specific susceptibility loci (أي مواقع القابلية الحساسة) كان بطئ وبشكل disappointingly (مخيب للأمل)

↓

ولكن في أمراض وصلوا فيها لكثير معلومات مهمة مثلاً Diabetes in children صاروا يكونوا عارفين انه وجود هذا الجين بدي بالزبط ← (percentage %) قد يش ممكن يجيله هذا child مرض السكري أو إذا وجد هذا gene فإنه patient مش حيجيله diabetes

B) ← وقد ظهر أنها في بعض الأمراض مثل Type 1 diabetes ← انه هذا الجين مش هو السبب الوحيد لحدوث هذا المرض ولكنه أدى الى انه هذا المرض قابل ليحيه هذا المرض اذا توفر environmental Factor

Acquired Somatic Genetic disease

أمراض وراثية مكتسبة جسدية (أكتسب خلال حياته الجسدي)

* Not all genetic errors are Present from (Pregnancy = conception)
ليست كل الأخطاء الجينية موجودة منذ الحمل

* تحدث المليارات Billions of cell division ← (mitoses)
خلال حياة الإنسان

أثناء كل انقسام هناك فرصة لحدوث Single gene mutations
بسبب ← DNA copy errors : أخطاء نسخ DNA
تشوهات في عدد الكروموسومات ← numerical Chromosome abnormalities
بسبب
أخطاء فصل الكروموسومات ← Errors in Chromosome separation

* Accumulating تراكم ← Somatic mutations / Chromosome abnormalities يلعبوا دور مهم في تسبب "Cancer"

* كل ما تقدمنا بالعمر يتكون كل ما تعرضنا (يتكون تعرضنا) Chemicals والعوامل
التي تتعمل ← mutations والي تتعمل مع كل انقسام divisions •
كل ما العمر زاد ← كل ما كان القابلية لحدوث Cancer أكبر

Not all disease with a genetic basis is Hereditary

* ليست كل الأمراض ذات الأساس الجيني وراثية.

* يعني الإنسان اللي صار عنده Cancer نتيجة تعرضه لأشي environmental
هل بالضرورة ابنه يصير عنده Cancer ؟
لا طبعاً مليت كل الأمراض ذات الأساس الجيني وراثية.

"Some Definitions"

معدل الحدوث - Incidence

Incidence :- Rate at which new cases occur.

$$\text{Incidence} = \frac{\text{No. of new cases}}{\text{Population at risk}}$$

(during a time period)

معدل الانتشار - Prevalence

Prevalence :- Proportion of a population affected at any one Time

نسبة السكان المصابين بهذا المرض في هذه المنطقة

$$\text{Prevalence} = \frac{\text{No. of existing cases}}{\text{No. of people at risk}}$$

(at a point in time)

ملاحظة ⇐ الـ Incidence بتعبر أكتر من Prevalence

السبب / لأنه في كتير أمراض بنيجي بنعد الأشخاص اصحاءلنا
الـ prevalence بكون عدد الناس المصابين بهذا المرض
بنيجي بنعدهم خبنعدهم خطأ بنعدهم ناقصين لانه
أحياناً هذا المرض يؤدي الى وفاة مبكرة في منهم
كتير ماتوا أو أحياناً بجي بعدهم وانا بعد في ناس
ممكن بجيلهم بعد ما أنا أعد

Frequency

* synonymous with Icidence when calculating gene frequencies

(incidence الاسم البديل) هو مرادف لمعدل الحدوث

Congenital

Congenital ⇒ Condition is present at birth

* يعني هذا المرض أو المشكلة ظهرت عند الولادة

Cleft Palate ⇒ Example about Congenital malformation (التشوه الخلقي)
الحنك المشقوق

Cleft lip ← أشهر بولدين الجنين
الشفة المشقوقة

*Not all genetic disorders are congenital in term of age of onset

* ليست كل الاضطرابات الجينية خلقية من حيث العمر الذي يبدأ يعني !!

مش كل الأمراض الجينية الوراثية لازم تظهر عند الولادة
بالذات الأمراض inborn error of metabolism
بكون الولد نازل كويس (مولود كويس) وفي فيه مشاكل لقدام
لما يجرب الحليب ويصير فيه مشاكل في metabolism بتظهر
الأمراض مثل

Huntington disease ← بكون عايش طبيعي لفترة معينة وبعد كدا بتبدأ تظهر الأعراض

∴ مش كل Congenital abnormalities بتكون genetic disorder

والعكس صحيح
مش كل genetic بكون Congenital

*THE impact of genetic disease- تأثير الأمراض الوراثية

* لما بدهم يشوفوا نسبة حدوث أمراض معينة ويدوروا عنه (وفيات ما حول الولادة) perinatal mortality ، وجدوا انه الـ ناهة النسبة للأرقام لا عالية قد ظلت ثابتة على الأرجح ، لكن تأثيرها على ازدياد الفعلية للأمراض الوراثية أدت الى تغير أنماط المرض مثل الأسباب الأخرى مثل ← infection قد انخفض

* خلال القرن العشرين صار improvements in all area of medicine (طرأت تحسينات على جميع أركان الطب) و most notably (وأبرزها) therapeutics (المداواة) + public health (الصحة العامة)
كل هذا أدى ⟸ (Changing pattern of disease) أدى الى تغير أنماط المرض مع زيادة الأعتراف بدور العوامل الوراثية في التسبب في المرض في جميع الأعمار.

* بالنسبة للحالات الأخرى مثل Chronic disease التي تصيب حياة adult فإن المساهمة الإجمالية للوراثة قد زادت بشكل ملحوظ بشكل سبب مؤكد حيث ارتفاع متوسط العمر المتوقع فرصة أكبر للتفاعل الوراثي والبيئي الضار لتظهر نفسها على سبيل المثال في أمراض [Diabetes و Heart disease (Coronary)]

Spontaneous miscarriages الإجهاض العفوي

* 40-50 % من الحالات التي يصير عندها اجهاض في أول ٣ شهور من Trimester الحمل سببها أنو أساساً هذا الحمل كان عندو مشكلة كبيرة في الكروموسوم

* هذا الرقم ممكن يكون أكثر من 50% لانه هالما بفحصوا بفحصوا ما بفحصوا بدقة وكمان ما بشوفو لكونو انسايضين إذا كان في mutation في الجين اللي داخل هذا الكروموسوم number of chromosome

Newborn infants الأطفال حديثي الولادة

من كل Neonates (الأطفال في ضوليتهم حديثاً) حوالي منه 2-3 % على الأقل
عندهم one major congenital abnormality
↓
يحتاج لعملية جراحية لإصلاحة.
منه ناتج عنه 50٪
• exclusively or partially by genetic factors
عوامل وراثية بشكل حصري أو جزئي

Childhood الطفولة

* تمثل Genetic disorders من جميع حالات 50٪ Childhood blindness العمى
من جميع حالات 50٪ Childhood deafness
من جميع حالات 50٪ severe learning difficulty الصمم

* في developed country ← تمثل Genetic disorders Congenital malformations
من جميع حالات دخول مستشفيات الأطفال 30٪
من جميع وفيات طفال 40-50٪

Adult life

1٪ من جميع malignancy [الأورام الخبيثة] ناتجة عن
Single-gene inheritance
5٪-10٪ من السرطانات الشائعة مثل
breast cancer
Colon cancer
ovary cancer
لديها عنصر وراثي قوي.

بحلول سن 25 / سيعاني 5٪ من Population من disorder
تلعب فيه Genetic factor دوراً مهماً.

* مع الأخذ في الاعتبار Genetic contribution (المساهمة الجينية) في الإصابة بـ
مثل ← Cardiovascular diseases + Cancer
* Coronary artery occlusion أنسداد الشريان التاجي
* hypertension ارتفاع ضغط الدم
حتى التقديرات إلى أن أكثر من 50٪ من أفراد السكان البلدان المتقدمة يعانون من مشكلة طبية محددة وراثياً.

Major new developments

* العلماء أهتموا بالوراثة وصاروا يعملوا عليها أبحاث

1962 ⇐ حصل Watson و Crick و Maurice حصلوا جائزة نوبل لتوضيح Structure of DNA وكل السبب هو Rosalind من خلال الجيز عرفوا أنه DNA عبارة عن double helix وزملائها آخرين X-ray crystallography

* (علماء متخصصين بعلم الوراثة أو molecular genetic) حصلوا على جائزة نوبل ولعلم الوراثة تم أخذ 18 جائزة بسبب هذين العلماء الوراثة

1988 ⇐ في مجموعة من العلماء البصريين (Visionary scientists)
في USA حاولوا يقنعوا Congress عشان يسمحوا بتمويل لبرنامج دولي متسق لتسلسل الجينوم البشري بالكامل عشان يفهموا تسلسل الجينوم البشري

⇐ وقالوا أنه البرنامج سيستمر من 1990 ← 2005 وتم تخصيص 3 مليار دولار أمريكي للمشروع في البداية، 5٪ مخصصة لدراسة الآثار الأخلاقية والاجتماعية للمعرفة الجديدة ethical social implication

* تم الانتهاء بنجاح ✓ من مشروع Draft تسلسل الجينوم البشري (Sequane DNA) المكون من 3 billion base pairs في 2000

* قبل المراحل الختامية للمشروع كان يعتقد أنه قد يكون هناك ما يقرب من Coding Genes — 100000 توقع علمائنا لهذا الإنسان.
ولكن بالحقيقة طلع الرقم قليل بكثير وطلع حوالي 30000 Coding gene

* ومع ذلك ← many genes ← ليها القدرة على Perform multiple function

Gene Therapy
العلاج الجيني

Gene therapy → Technique that modifies a person's genes
To → Treat or cure disease
(علاج) (علاج)

* معظم genetic diseases تقاوم Conventional treatment (العلاج التقليدي)
لذا فإن إحتمال تعديل genetic code نجاح علاج المرض أمر جذاب للغاية على الرغم من الاستثمار الكبير ونجاح الأبحاث المكثفة في البشر حتى الآن، اقتصر على عدد قليل من اضطرابات المناعية النادرة جداً.

* بالنسبة للحالات الأكثر شيوعاً Cystic fibrosis (التليف الكيسي)
تمت مواجهة مشاكل كبيرة مثل
① Targeting the correct cell Populations (استهداف مجموعة الخلايا الصحيحة)
② Overcoming the body's natural defence barriers (التغلب على حواجز الدفاع الطبيعية للجسم)
③ identifying suitably non-immunogenic vectors (تصميم النواقل غير المناعية بشكل مناسب)

هناك تفاؤل عالمي - Universal optimism ← بأن احتمالات نجاح العلاج الجيني جيدة في Short-to-medium term (المدى القصير الى المتوسط)

The Internet

تم تعزيز المعلومات في علم الوراثة بشكل كبير منذ خلال تطوير
العديد من "online databases"

Basic scientist Facilites – مرافق العلماء الأساسية

- Genome Database
- GenBank

OMIM *في برمنجهام

online – medicine – inheritance of Man

يقدم وصفاً كاملاً للجوانب الجينية
لجميع الاضطرابات المندلية ،
جنباً الى جنب مع التفاصيل السريرية
ذات الصلة والمراجع الكاملة .

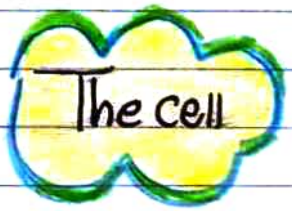
محاضرة (3)

"The cell and hereditary material"

* Hereditary material (DNA) is present in the nucleus of the cell. (على شكل Chromosome)
* Protein synthesis take place in the cytoplasm

*What is the chain events that from gene ⟶ to final product?

To answer, we should know Basic cellular Biology [علم الأحياء الخلوي الأساسي] → outling the
- structure of DNA.
- Types of DNA sequences.
- process of DNA replication.
- gene structure
- genetic code
- process of → transcription (النسخ).
  - Translation (الترجمة).



* To be a cell visible we used light microscope
* The cell containing cell membrane, nucleus (darkly staining body), nucleolus (نيوكليولاس), nuclear envelop (nuclear membrane), cytoplasm, mitochondria, ER, Golgi apparatus, Ribosome, Centrioles, Vacuoles, Vesicles, cytoskeleton.

Cell Parts أجزاء الخلية

1 Cell membrane

* Consist of : Phospholipid bilayer
* Functions : A) Protects the interior parts of the cell
  B) selective permeability
  B) has integral protein (involved in → Recognition between cells / Signalling)

2 Nucleus

* surrounding by : nuclear envelope

Notes : nuclear envelope : Double membrane with nuclear pores.

Function of nuclear envelope : separate nucleus from the cytoplasm

Nuclear pore ⇒ Protein-linked channel in the nuclear envelope

↳ Function :

A) Allows contact between nucleus & cytoplasm
B) Allows ribosomes produced by nucleolus to move into the cytoplasm

3 CytoPlasm

Cytosol

* Semifluid
Containing عناصر ذائبة Soluble elements
Cytoskeletal structural element

Endoplasmic Reticulum (ER)

التعريف * Complex arrangement of very fine & very complex interconnected channels.
ترتيب معقد من القنوات الشبكية الدقيقة والمعقدة للغاية

Types RER - SER

RER
* Ribosome are attached to it
* Produce Protein

SER
* lipid synthesis + steroid hormone production

Golgi apparatus

↳ function : ① Secretion of cellular Product
② Packages, Stores, modifies and distributes molecules produced by ER.

Mitochondria

* Energy production
* metabolic pathways through oxidative phosphorylation

Lysozomes & Peroxisomes

Function : * degradation * disposal of → cellular waste / toxic molecules

Vesicle هي ايش؟ العرف يهم
Peroxisomes بين Golgi apparatus طالعة من
organelles عبارة عن

DNA : Hereditary Material – المادة الوراثية

A/ Composition :

* DNA is a polymer of individual molecules (monomere) called nucleotides
* nucleotide is composed of a
  - nitrogenous base
  - Pentose sugar → Ribose in RNA / Deoxyribose in DNA
  - Phosphate group

* Nitrogenous bases fall into two type (سلسلتين متعادلتين بنيوياً) (أنواع القواعد النيتروجينية)
  - Purines A – G
  - Pyrimidines T – C – U → RNA only

سكّرية وحمضية

* RNA is present (موجود) in the Cytoplasm and in particularly high concentrations in the nucleolus of the nucleus.

RNA موجود بتركيز عالي في النيوكليولاس وأيضاً في

* DNA is present mainly in the Chromosomes (nucleus)

small → amount of DNA found in mitochondria

يعني ممكن يكون فيه DNA
- النواة: كمية أكبر
- ميتوكندريا: كمية أقل

B/ Structure :

* DNA لابد أن تكون مركب قابل للتبادل والتوافق حتى يستطيع أن يعبر عن many different gene وفي نفس اللحظة قديش هو قابل للتنوع؟ قديش هو ثابت وغير قابل للخطأ

* DNA ← Composed من 2 chains of nucleotides وبعبر انه arranged
  double helix عشان يعبر

* DNA molecule is composed of 2 chains of nucleotides arranged in double helix.

* The each chain is formed by Phosphodiester bonds between the [3` and 5`] carbons of adjacent sugar. (كل سلسلة)

* السلسلتان (2 chains) متصلتان ببعضهما البعض بواسطة Hydrogen bond بين القواعد النيتروجينية التي تشير إلى مركز الخلزون.

C≡G	T=A
Triple bond	double bond

Note

كل سلسلة DNA لديها Polarity (قطبية) يحددها (determined by) اتجاه العمود الفقري للسكر والفوسفات

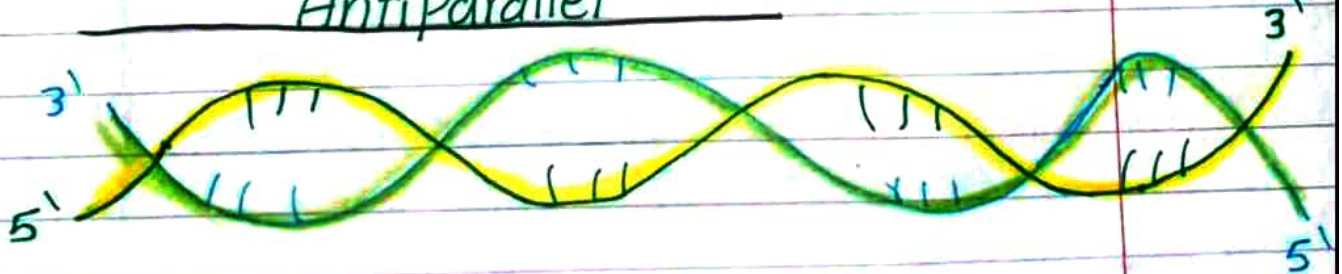
* Each DNA chain has a Polarity
  → Determined by orientation of the sugar-phosphate backbone.

Chain end determined by

* 5' carbon atom of the sugar molecule is refereed to as 5' end (كربونة رقم 5 في السكر اي متصلة في مجموع الفوسفات) but 3' carbon atom is called 3' end. (كربونة رقم 3 في السكر التي مرتبطة بـ OH)

DNA زيها بنعرف أنه double helix فيكون 5' end في أول سلسلة معاكس 3' end بالسلسلة الأخرى أي أن لديهم اتجاهات معاكسة ويسموا

Antiparallel



* 5' end of one strand is opposite the 3' end of the other.

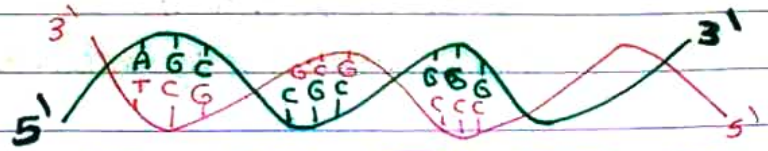
5' ↓ 3'
3' ↓ 5'

5' → 3' اتجاه DNA
3' → 5' المتمم DNA
3' → 5' اتجاه RNA

* ملاحظة مهمة جداً:

ترتيب القواعد النيتروجينية في DNA بتكون not random
لانة Purine في السلسلة الأولى بتزاوج مع Pyrimidine بالسلسلة الثانية [في Specific Pairing of the base pairs]
أقتران محدد للأزواج الأساسية

C (cytosine) (بتزاوج مع) Pairs with ← G (guanine)
A (Adenine) (بتزاوج مع) Pairs with ← T (Thymine)



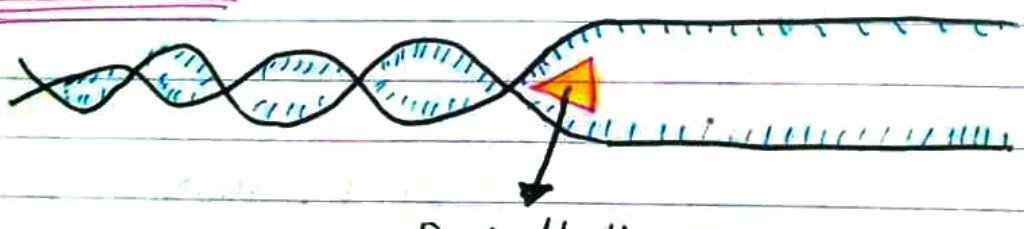
Base Pairing forms Complementary strands

* التزاوج بين القواعد النيتروجينية في DNA بتكون إلي سلسلة متممة

C/ Replication

* DNA replication هنزل الكلمتين إجابة على السؤال المتعلق بـ
How genetic information is transmitted from one generation to the next.

* أثناء الأنقسام النووي "nuclear division" ← 2 strand تتكون DNA حيتفصلوا من خلال عمل enzyme DNA helicase



DNA Helicase

* كل سلسلة من DNA مباشرة تكون الها Complementary DNA strand
وتكون متطابقتين للجزيء الاصلي 2 daughter DNA duplexes ينتج عنه مصانع
(identical to the original parent molecule)

* بهذه الطريقة يتم حفظ Genetic information عبر Cell divide و يتم
daughter' خلايا (Transmitted) نقلها

*Process of DNA replication is termed Semiconservative replication

only one strand of each daughter molecule is newly synthesized.

*DNA replication through action of the enzyme DNA Polymerase
Takes place at multiple points known as Origins of replication
form bifurcated Y shaped structures Known as replication forks
هياكل متشعبة على شكل Y

* The synthesis of both complementary antiparallel DNA Strands occurs in the 5` to 3` direction

* one strand known as the leading strand is synthesized as a continuous process.

* The other strand, known as the lagging strand is synthesized in pieces called Okazaki fragment

which are then joined together as a continuous strand by the enzyme DNA ligase
- بين Okazaki يربط fragments

D/ Chromosome structure

* فكرة أنه كل كروموسوم يتكون من خيطين مزدوج واحد (single DNA double helix) Oversimplification (مبالغ في التبسيط)

* الكروموسوم أعرض بكثير من قطر DNA double helix ←

بالإضافة الى ذلك / كمية DNA في النواة لكل خلية في الإنسان تعني أن الطول الاجمالي (Total length) للحمض النووي (DNA) الموجود في الكروموسومات، اذا تم تمديدة بالكامل (Fully extended) سيكون بطول عدة أمتار

▲ في الواقع يبلغ الطول الإجمالي (Total length) لـ تكملة الكروموسوم البشري human Chromosome complement أقل من نصف ملليمتر.

The packaging of DNA into chromosomes involves several order of DNA → Coiling لف / Folding طي

* بالإضافة إلى Primary Coiling للخيوط المزدوج خرزات Spherical histone "beads"
* هناك Secondary Coiling حولين Nucleosomes فكونات شبه لسعة

Nucleosome → DNA around protein histone

* هناك Tertiary Coiling يعني nucleosome يلف حولين تفعه عشان يكون

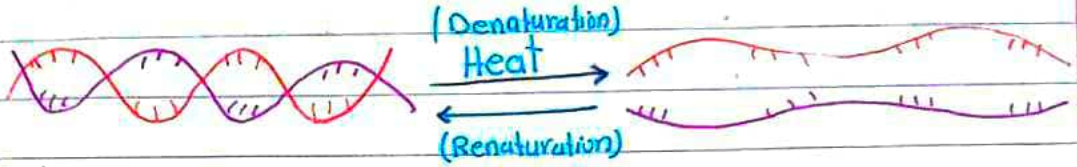
* Non coding part of the gene is introns

المحاضرة رقم (٤)

"Gene structure & Classes of DNA"

* Types of DNA sequences *

* لما عملوا genetics عملية denaturation لجزئ DNA بطريقة ما [High Temperature - extremes of PH - High Voltage] سواء بتعريضه
لـ 2 Single Strand عشان يصير dissociation لجزئ DNA



* ولكن لما شالوا هذ المؤثر صار reassociation مرة أخرى لجزئ 2 strand DNA
عشان يكونوا DNA double helix

• وجدوا انه في مناطق بترجع تاني duplex بسرعة ومناطق ببطئ.

DNA, if denatured, will reassociate as a duplex at rate that is dependent on proportion of unique, repeat sequances present
↓
more rapidly occuring

* Nuclear Genes

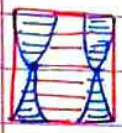
← الجينات (Genes) ← موجودة في مكانين في الخلية في
[nucleus and mitochondria]
ومعظم المحاضرة حتتكلم عن "nuclear Genes"

← تم estimated (تقدير) حوالي 30,000 Genes in the nuclear genome
(وجدوا تقريباً 30000 جين تعبر عن الصفات تحت الإنسان)

← ويختلف الـ distribution (التوزيع) لهذه الجينات بين
[Chromosomal Regions]
* مناطق الكروموسومات

* على سبيل المثال /

* المناطق Heterochromatic أي تباخر صبغات غامقة
* والمناطق اي (Centromeric) around centromere
↳ معظمها هذه المناطق non coding ← (يعني فش فيها جينات) dont code for amino acid يعني



* المناطق Sub-telomeric في هذه المناطق [Highest gene density observed] أعلى كثافة جينية لوحظت

Chromosomes 19+22 → Gene rich.
Chromosomes 4+18 → Gene poor.

أي defect (جين) في هرمون الكورتيزول
راح يعمل (disaster) كارثة

* لو صار microdeletion (فقدان جزء صغير من DNA) في كروموسوم 22 راح يحدث DiGeorge syndrome

Size of genes *

انه في Size of genes في (تنوعاً كبيراً) great variability :

* Small genes with single exons to genes with
* up to 79 exons Example dystrophin - الدستروفين
↓ مسئول عنه
Duchenne myopathy (duchenne muscular dystrophy) (DMD)

!! الملاحظة

Unique single-copy genes ① خريطة جينات فيها فش فيها
Multigene families ②
الجينات في منها

1 Unique Single-copy genes

Single copy genes عبارة عن Human genes معظم
↳ coding for : polypeptide that are involved in or
Carry out variety of cellular function

- enzyme
- Hormones
- Resceptors
- Structural and regulatory proteins.

(2) Multigene Families

- (A) Classic gene Families
- (B) Gene superfamilies

"Multigene families" Genes have similar function

Some are found → physically close together in clusters

مثل α and β-globin gene clusters on chromosomes 16 and 11

* other widely dispersed throughout the genome

occuring on different chromosomes.

Multigene Families can be split into

2 Type

(A) Classic gene Families.

↓

show a high degree of sequence homology

تشابه من بين بالوظيفة وكمان في التركيب

(B) Gene superfamilies.

↓

* have limited sequence homology
* Functionally related مرتبطة وظيفياً
* having similar structural domains في دومين متشابهه وبتشتركوا مختلفة.

(A) Classic gene families

The genes that are coding for ribosomal RNA

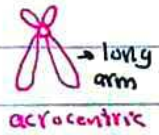
The genes that are coding for transfer RNA

: من الأمثلة على العائلات الجينية الكلاسيكية

* numerous copies of genes coding for the various

Ribosomal RNAs

↳ clustered as tandem arrays on the short arm of the 5 acrocentric chromosomes (13, 14, 15, 21, 22)



* different transfer RNA gene Families, which are dispersed in numerous clusters throughout the human genome.

(B) Gene superfamilies

"Gene superfamilies" من الأمثلة على

عشان كنا عارفين antigen عشان نوفق الأنسجة لما يعملوا نقل أعضاء

* HLA (Human Leukocyte antigen) genes on Chromosome 6
* T-cell receptor, which have structural homology with immunoglobulin (Ig) genes

Gene structure

* الجين لحد بكتشر من الأنزيم لتخفير P-globin protein

* الأهم لقوا الجين الطبيعي عشان نقدر نبرمجه عشان يفرز P-globin طبيعي

↓

Containing non-coding intervening sequences or introns.

* من الصعب أن تلاقي في human beings جين ما فيهاش introns

it appears to be exception for genes in humans to consist of uninterrupted coding sequences.

ملاحظة

* عدد وحجم الـ introns في الجينات المختلفة في البشر متغير للغاية على الرغم من وجود اتجاه عام أنه كلما زاد حجم الجين زاد عدد وحجم exons

* individual introns ← ممكن تكون أطول (أكبر) من Coding sequences (exons) larger

Genes occuring within gene. ← في الأنترونز في هذا الجين قد تكون جين تاني exons من جوه

* لا تتداخل (no overlap) الجينات في البشر عادةً ، حيث يتم فصلها عن بعضها البعض ، على الرغم من أن بعض الجينات مثل مركب (HLA) قد ثبت أنها متداخلة

Pseudogenes

حوالي 20,000 وجود في human genome

"الجينات الخادعة"

Pseudogenes :- nonfunctional segments of DNA that resemble functional genes

أجزاء غير وظيفية من الحمض النووي تشبه الجينات الوظيفية

There are thought to have arisen in 2 main ways:

يعتقد أن هذه نشأت بطريقتين رئيستين:

Gene undergoing duplication events that are rendered silent through the acquisition of mutations in coding or regulatory element.

As the result of the insertion of complementary ~~strand~~ DNA sequences, produced by the action of the enzyme reverse transcriptase on a naturally occuring mRNA transcript, which lack the Promoter sequences necessary for expression.

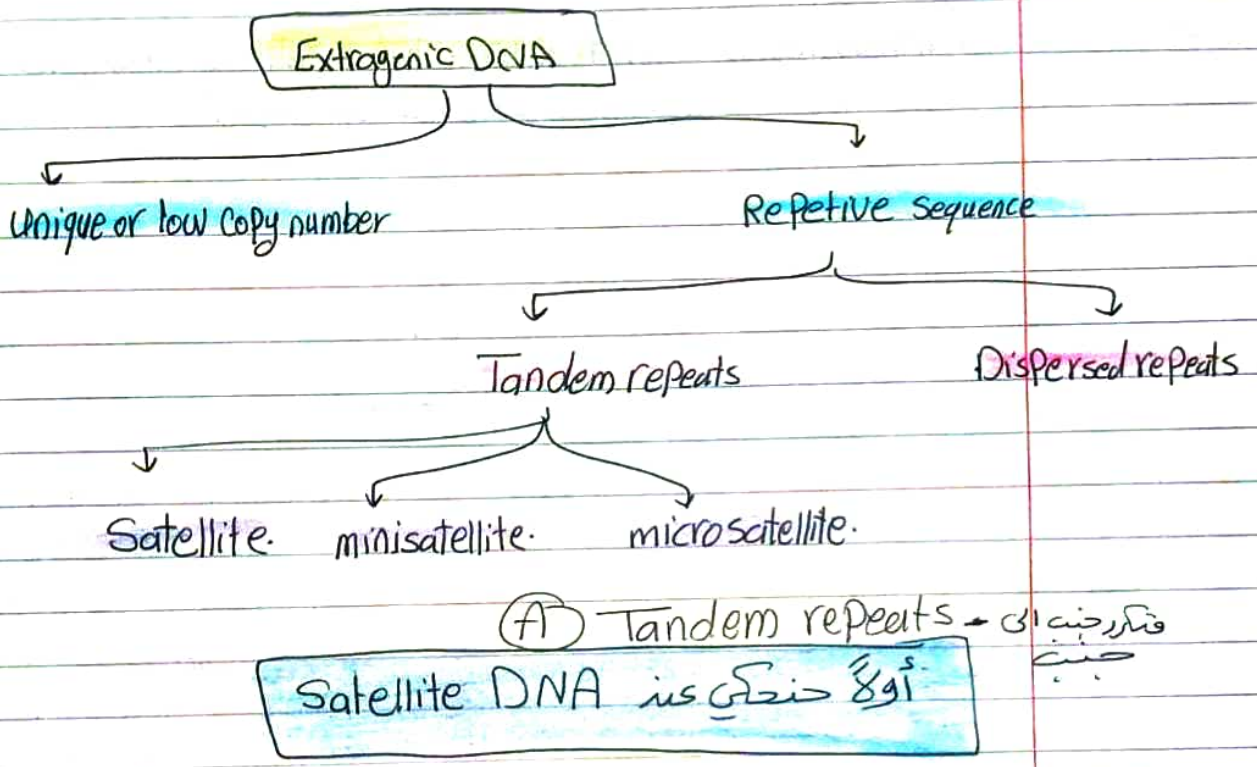
* **Extragenic DNA**

~~30,000 الجينات في~~

estimated 30,000 unique Single-Copy gene in human represent less than 2% of genome.

* يتكون الجزء المتبقي من الجينوم البشري من تسلسلات الحمض النووي transcriptionally inactive المتكررة التي تكون في الغالب ~~DNA~~ (DNA sequences) (غير نشطة نسبياً).

*وقديتم وصف على أنه DNA غير مرغوب فيه (DNA junk) ولكنه قديلعب بعض المناطق دوراً في تنظيم التعبير الجيني.



(A) Tandem repeats ← فتكرر جنب الى جنب

Satellite DNA أولاً حنحكي عنه

* يمثل مايقرب من 10 الى 15 % من تسلسل الحمض النووي المكرر للجينوم البشري وبيتكون من: Very large series of short tandemly repeated DNA التي تكون غير نشطة نسبياً وتتجمع حوله منطقة Centromeres لكروموسومات معينة

* يمكن فصل هذه الفئة من تسلسلات الحمض النووي عند طرف (الطرد المركزي المتدرج الكثافة يكتشف: زرضاية) on density-gradient centrifugation as a shoulder or "satellite"

الى الذرة الرئيسية للحمض النووي الجينومي

وبالتالي هنا ← الإشارة إليها باسم Satellite DNA

ثانياً: حنحكي عن "Minisatellite DNA"

* بتكون 2 families من "minisatellite DNA" :اللي tandemly repeated short DNA sequences

A) Telomeric DNA

The terminal portions of the telomeres of the chromosome are necessary for:

Chromosomal integrity in replication and are added to the chromosome by a specialized enzyme known as **Telomerase**

B) Hypervariable minisatellite DNA

made up of Highly polymorphic DNA sequences consisting of short tandem repeat of a common core sequence forming the basis of DNA fingerprinting

- fingerprinting used in → forensic الطب الشرعي
  → paternity test إثبات الأبوة

* على الرغم من وجوده في كثير من الأحيان بالقرب من Telomeres إلا أنه hypervariable minisatellite DNA يحدث أيضاً في مواقع أخرى في الكروموسومات.

location of hypervariable minisatellite DNA

(A) near the telomeres
(B) other location in the chromosome.

ثالثاً: حمض نووي microsatellite DNA:

Consist of: tandem single, di, tri, tetranucleotide repeat base pair sequences located throughout the genome.

*microsatellite repeats → rarely occur within coding sequences but Trinucleotide repeats in or near are associated with certain inherited disorder يرتبط بأمراض وراثية معينة

(B) Interspersed (dispersed) repetitive DNA sequence
تسلسلات الحمض النووي المتكررة المتناثرة

تسلسلات الحمض النووي المتكررة المتناثرة ستكون تقريباً one-third of human genome الى ممكن نقسمهم الى 2 main classes

Short repetitive DNA sequences — long repetitive DNA sequences

interspersed throughout the genome
(تتناثر في جميع أنحاء الجينوم)

① short interspersed nuclear elements (SINEs) = Alu repeats

* 5 % في الجينوم البشري تتكون من 750 000 SINEs

Short interspersed nuclear element

* The most common are DNA sequences that have sequence similarity to a single recognition particle involved in protein synthesis they are called Alu repeats → because they contain an Alu restriction enzyme recognition site.

jumping Gene نوع من أنواع

يحتوي على موقع التعرف على انزيم تقييد Alu

② long interspersed nuclear elemints (LINEs)

* حوالي 5% من DNA of human genome متكونة من LINEs
long interspersed nucleur elements

* the most commonly occuring LINE, known as LINE-1 or (L1) element consist of over 100 000 copies of a DNA sequence that encodes a reverse transcriptase

* وظيفة LINE ليست واضحة فالعلماء لاحظوا

* Members of the Alu repeat family are called Transposable elements (transposons)

* Transposition → ① Can create significant mutations.
② alter the cell's genome size.

Transposons are 2 Type according to their mechanism

"Copy and Paste" clas(I) "cut and Paste" class (II)

Class(I) → (Retrotransposons) → copy themselves into 2 stages
first DNA → RNA by transcription
second RNA → DNA by reverse transcription

The DNA copy is then inserted into the genome in a new position.

Class II (DNA transposons) → The cut and paste transposition mechanism of class II transposons don't involve an RNA intermediate.

They can damage the genome of their host cell in different ways

A) Transposon or retroposon that inserts itself (يدخل نفسه) into a functional gene will almost likely disable that gene.

من المرجح أن يؤدي Transposon أو retroposon الذي يتكاثر ويدخل نفسه في جينة وظيفي (Functional gene) الى تعطيل هذا الجين

B) after a transposon leaves a gene, the resulting gap will probably not be repaired correctly

بعد أن يترك Transposon الجين، من المحتمل أن لا يتم إصلاح الفجوة (gap) الناتج بشكل صحيح

C) it is postulated that Alu repeats could promote unequal recombination, which could lead to pathogenic mutations or provide selective advantage in evolution by gene duplication

من المفترض أن (Alu repeats) يمكن أن تعمل promote unequal recombination مما قد يؤدي الى mutation مسببة للأمراض أو توفير ميزة انتقائية في التطور عن طريق gene duplication

D) Both Alu + LINE-1 repeat elements have been implicated as a cause of mutation in herited human disease

أن Alu + LINE-1 هم متورطين (implicated) أنهم كسبب للطفرة في الأمراض البشرية الوراثية.

Mitochondrial DNA (mDNA)

* جينوم الحمض النووي للميتوكوندريا very compact (مضغوط للغاية)
ويحتوي على القليل من repetitive DNA ولديها
Codes 37 genes وهي تأتي على النحو التالي:

2 type → Ribosomal RNA
22 → transfer RNA
13 → protein ~~subst~~ subunits for enzymes
(١٣ للميتوكوندريا نفسها)

مثل

Cytochrome b Cytochrome oxidase

which involved in energy-producing "Oxidative phosphorylation pathways"

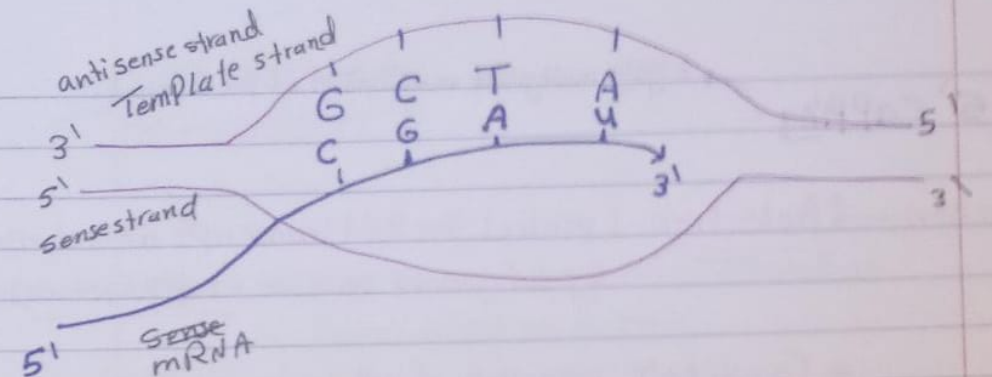
* Genetic code of mt DNA differ slightly from the nuclear DNA.
(تختلف بعض الشيء تقريباً يشبهوا بعض)

~~* توريث متنوع~~

* توريث ميتوكندريا الزيجوت الملقح بشكل حصري تقريباً من البويضة
ما يؤدي الى نمط وراثة الأم للاضطرابات الموروثة من ميتوكندريا

↓

The mitochondrial of the fertilized zygote are inherited almost exclusively from the oocyte, leading to the maternal pattern of inheritance of mitochondrially inherited disorders



RNA Processing

→ used to describe the sequence of event through which the primary transcript form a gene acquires its mature form.

* Before the primary mRNA leaves the nucleus

number of modification عدد تخضع الى ← RNA Processing وهذه العملية تسمى

* Stages of RNA Processing

- splicing (تربيط) — To remove introns
- capping — at 5' end
- polyadenylation — at 3' end

① mRNA splicing

non coding entrons : mRNA بعد عملية النسخ تكون في سلسلة
excised (استئصال) لذلك يسمى بالانترون

shorter mature mRNA تم تقطيع لتكون non-contiguous coding exons وانه

قبل خروجها الى السيتوبلازم للترجمة .

The Genetic Code (codon)

* 20 different amino acids are found in proteins
* DNA is composed of 4 different nitrogenous base A, G, C, T

*Single base cannot specify one amino acid $4^1 = 4$ X
*2 bases were to specify one amino acid there would only be $4^2 = 16$ possible Combination X

* اذا حددت ٣ قواعد عضواً واحد فسيكون العدد المحتمل لمجموعات القواعد الاربعة $4^3 = 64$ وهذا أكثر من كافي لتشفير جميع الأحماض الأمينية العشرين المعروفة وهو الفرق

Genetic code
↳ sequence of amino acids in a protein.

Codon / Trinucleotide sequence of mRNA that corresponds to a specific amino acid. ← three bases specified one amino acid

*each triplet codon in sequence codes for a specific amino acid in sequence and so the genetic code is non overlaping

*ترتيب Order of the triplet codons in a gene is known as translation **Reading frame.**

* Some amino acids are coded for by more than one triplet and so the code is said to be Degenerate

* Each tRNA species for a particular amino acid has a specific trinucleotide sequence called are anticodon
↳ complementary to the codon of the mRNA

Translation

Translation → transmission of the genetic information from mRNA to protein

* Newly processed (جاهزة) mRNA بتنقل من nucleus لـ cytoplasm حيث ترتبط بالريبوسومات التي هي موقع Site of protein synthesis.

* Ribosome are made up of two different sized subunits (large subunit, small subunit)
  50s 30s

Subunit of Ribosome consists of
* 4 different types of ribosomal RNA (rRNA) molecules
* large number of ribosomal specific proteins

(Polyribosome / or Polysomes) → Group of ribosomes associated with the same molecule of mRNA

* in the ribosomes the mRNA forms the template for producing the specific sequence of amino acid of a particular polypeptide.

محاضرة رقم (5)

"from Gene To Protein"

(النسخ) Transcription → Process by which the genetic information is transmitted from DNA to RNA (mRNA)

* كل base على mRNA هي Complementary للي على DNA وبكده احنا بنا نيجي ننسخ T نبطل بدالها U ؟

* mRNA
  - → single strand
  - → C, G, U, A
  - → synthesized by (RNA Polymerase)
  - → orientation 3' → 5'
    - ↳ appropriate complementary ribonucleotide to the 3' end of the RNA chain

* احنا نعرفان DNA عبارة عن double helix بس منهم اللي بتعمل وبتخش على Transcription one strand وبنسميه Template Strand القالب

* هذا هيكون شبه Transcribted mRNA وبكده Complementary Strand نبطل T ونبدالها U
  - Sense strand ← لاني بنسميها

* anti sense strand ← بنسميها Template strand

* مش كل مرة هذا Strand تكون Template فممكن السلسلة التانية المرة الجاية تصير بدالها Template

② 5' capping → highly methylated modification of the 5' end.

function → * protection (protect the RNA transcript from degradation by endogenous cellular exonucleases)

* Facilitate transport of mRNA to cytoplasm (movement)

shortly after transcription the nascent mRNA is modified by the addition of a methylated guanine nucleotide to the 5' end of the molecule by an unsual 5' to 5' phosphodiseterbond → so called 5' cap

③ Polyadenylation

function → facilitate transport of the mRNA to the cytoplasm and translation

*after cleavage of the 3' end of the mRNA molecule from the DNA

↓

approximately 200 adenylate residues the so-called (poly(A)) tail will be added, after cleavage of the RNA transcript at a site downstream from a specific six-nucleotide sequence

↓

AAUAAA

* TATA box → initiation of transcription at a basal constitutive level
يشارك في بدء النسخ على المستوى الأساسي

→ mutation in it → alteration of the transcription start site
الطفرات فيه تغير موقع بدء النسخ

* GC box + CAAT box → increase the basal level of transcriptional activity of the TATA box
يعملوا على زيادة المستوى الأساسي لنشاط TATA box

* يقال إن العناصر التنظيمية (regulatory elements) في promoter region ← are said to be Cis-acting
أي أنها تؤثر فقط على جين المجاور على نفس الحمض النووي المزدوج
only affect the expression of the adjacent gene on the same DNA duplex

* بينما يقال إن عوامل النسخ (Transcription factors) ← are said to be Trans-acting
تعمل على نسختين من الجين على كل كروموسوم يتم تصنيعه من الخلايا الموجودة على مسافات
acting on both copies of a gene on each chromosome being synthesized from gene that are located at distance

* على الرغم من وجود 64 كودون ، إلا أنه لا يوجد سوى 30 cytoplasmic tRNA
(anticodon number of the tRNA) الذي تعرف على الكودونات
التي تختلف في موضع القاعدة الثالثة مع قدرة الجوانين على الارتباط
مع اليوراسيل وكذلك السيتوسين.

[يعني أنه لما يروح يجي يركب بس بطلع على أول قاعدتين أو الثالثة
بطلع شي عليها)

* Termination of translation [إنهاء الترجمة]

تنتهي تتم الإشارة الى انهاء ترجمة mRNA من خلال وجود
أحد كودونات الإيقاف

- Stop codon (termination codon)
  - UAA
  - UAG
  - UGG

* Regulation of gene Expression
تنظيم التعبير الجيني

العديد من العمليات الخلوية (cellular processes) وبالتالي الجينات
التي يتم التعبير عنها (gene that are expressed) ← مشتركة
بين جميع الخلايا (common to all cell)

على سبيل المثال

تشكل (constituting) ما يسمى بـ
- Ribosomal protein
- Chromosomal protein
- Cytoskeleton protein

- **Housekeeping genes**

* تعبر بعض الخلايا (some cell express) عن جينات كبيرة من بروتين
معين في Tissue معين أو في أوقات محددة في التطور (specific time in development)
- **Hemoglobin in RBCs** على سبيل المثال

Alternative splicing * (الربط البديل)

* تخضع العديد من الجينات الى Alternative splicing وبالتالي encode more than one protein

* تحتوي بعض الجينات على more than one promoter وقد تؤدي الى alternative promoter tissue-specific isoform

* يمكن الاستدلال على مدى alternative splicing من اكتشاف أن الجنوم البشري يتضمن فقط حوالي 30000 جين وهو عدد أقل بكثير من النبو الأصلي الذي كان يعتقد انه 100000.

* Structural effects of Mutations on the protein

الطفرات mutation تقسم الى 2 group بناءاً على effect on the polypeptide sequence of the encoded protein

Synonymous (silent mutation)

* mutation dosen't alter the polypeptide product of gen

لم تغير الطفرة منتج منعدد عديد البتيد للبروتين

* غالباً ما تنتج عند استبدال single base pair خاصة اذا حدث في الموضع الثالث من الكودون بسبب degeneracy of genetic code - ثلاثي أخرى لنفس الحمض الأميني دون اي تغيير في خصائص البروتين الناتج

selectively neutral

تكون لها فترة حدوثها

non synonymous

حدوثها قليل

selectively disadvatage

* mutation alter the polypeptide

* التغير في تسلسل الاحماض الأمينية لـ Protein Product من DNA يؤدي الى abnormal function

ترتبط عادة بـ diseas or lethality → فتك

انتقائي للجانب السلبي واضح

3 Frameshift

* إذا اشتملت الطفرة على deletion (حذف) أو insertion (إضافة) نيوكليوتيدات ليست من multiple of three فإنها ستؤدي إلى تعطيل إطار القراءة (reading frame) وبالتالي تشكل ما يعرف بـ (Frameshift mutation)

* تسلسل الحمض الأميني للبروتين اللاحق للطفرة
(amino acid sequence of the protein subsequent to the mutation)

↓

لا يشبه (no resemblance) التسلسل الطبيعي
وقد يكون له تأثير سلبي على وظيفته.

Control of transcription *
التحكم في النسخ

* يمكن أن يتأثر الـ Control of transcription بشكل دائم (Permanently) أو قابل للعكس (reversible) بمجموعة متنوعة من العوامل سواء كانت:

A) environmental (e.g Hormones)
B) genetic (cell signaling)

يحدث هذا من خلال عدد من الآليات المختلفة التي تشمل :

A) Signaling molecules (response element) ترتبط بـ regulatory sequence in DNA

B) intracellular receptors → (hormone nuclear receptor)

C) Receptors for specific ligands on the cell surface
↳ involved in signal transduction

* تؤثر كل هذه الآليات على النسخ من خلال ربط عوامل النسخ
To short specific DNA promoter elements ← (binding of transcription factor)
So called **Promoter region**

Promoter region ⟶ leads to activation of RNA Polymerase

promoter
- CAAT box
- TATA (Hogness)
- GC (GGGCGGG Consensus sequence)

ملاحظات

① أنه DNA sequense الي تزيد من نشاط عملية النسخ [Transcriptional activity]
مثل [CAAT box - GC box]

تسمى Enhancer (محسّنات)

② وأنه في negative regulatory elements "silencers" بتعمل
inhibition transcription

③ هنا دي ← Short sequences من DNA اي سموهم
Boundary element

تمنع أو تمنع تأثير العناصر التنظيمية للجينات المجاورة
Block or inhibit the influence of
Regulatory element of adjacent genes.

Post-Transcription control of gene expression *
التحكم بعد النسخ في التعبير الجيني

* يحدث Regulation of transcription على مستوى

- levels of ~~DNA~~ Transcription
- + Can also
  - * level of RNA processing
  - * RNA transport
  - * mRNA degradation and translation

* على سبيل المثال :

G To A variant in the untranslated region of the prothrombin gen

↳ increase the stability of the mRNA transcript, resulting in higher plasma prothrombin levels.

ملاحظة: هذه التي في الزيم تكسر الروابط التي بين amino acid
تسمى proteases

Transfer RNA (tRNA)

peptidyl transferase

* tRNA هو شكل ثاني لـ RNA وموجود في cytoplasm

* (دور) incorporation of amino acids into a Polypeptide chain requires the amino acids to be covalently bound by reacting with ATP to specific tRNA molecule by activity of enzyme aminoacyl tRNA ~~synthesis~~ synthetase

* The ribosome, with its associated rRNAs, move along the mRNA, The amino acids linking up by the formation of peptide bonds through the action of the enzyme peptidyl transferase to form Polypeptide chain.

Post translation Modification

* تخضع العديد من البروتينات قبل أن (تصل) attain الى normal structure او الى functional activity وهذا يسمى Post-Translation modification : include

A) modification of amino acid sidechain (e.g- hydroxylation, methylation)
-OH -CH3

B) addition of carbohydrate or lipid moieties (تعقيد) (e.g- glycosylation)
منها / important and highly regulated mechanism of secondary Protein processing within cells.

C) Proteolytic cleavage of Polypeptides
e.g./ Conversion of Proinsulin → insulin

* Post-translation modification, along with certain short amino acid sequences known as **localization sequences** in the newly synthesized proteins, result transport to specific cellular locations (e.g) the nucleus or their secretion

[non-synonymous mutation]

[1] Missense

* يمكن أن يؤدي استبدال single base Pair الى ترميز حمض أميني آخر مختلف وتكون بروتين متغير وهو ما يسمى طفرة الخطأ
[missence mutation]

* إذا كانت mutation code for an amino acid that is chemicall dissimilar

يعني تعلك انه اذا كانت رموز الطفرات الخاصة بالحمض الأميني غير متشابهة كيميائياً على سبيل المثال -

شحنة مختلفة (different charge)
فسيتم تغير بنية البروتين
(structure of protein will be altered)

[2] Nonsense

* صارخ استبدال أدى الى توليد أحد كودونات الايقاف (Stop coding) هذا سيؤدي ببروه الى إنهاء مبكر لأوانه لترجمة سلسلة عديد الببتيد وهذا يسمى ب
non sense mutation

* في معظم الحالات ، من غير المحتمل أن تحتفظ السلسلة المختصرة بالنشاط البيولوجي [shortened chain is unlike to retain normal biological activity] خاصة اذا أدى رمز الانهاء termination codon الى فقدانه محل وظيفة حمض أميني

بسم الله الرحمن الرحيم

مصطفى حمدي فرانشه

[General Genetics] "10"

"Chromosome Abnormalities"

* Chromosomal abnormalities بنقسمها الى:

Ⓐ numerical abnormalities.

Ⓑ Structural abnormalities.

← ولكن هناك:

"Third category consisting of different chromosome Constitutions (تكوينات) in Two or more cell lines"

وهذا بنسميه "mosaicism" or "chimerism"

[mosacism or chimerism] ← أنه بعض Groups of cells بتحتوي على defect في

defect وفي بعضها ما بتحتوي على هذا الـ Chromosome

← أحنا حنركز على الـ numerial + Structural

"Numerical Abnormalities"

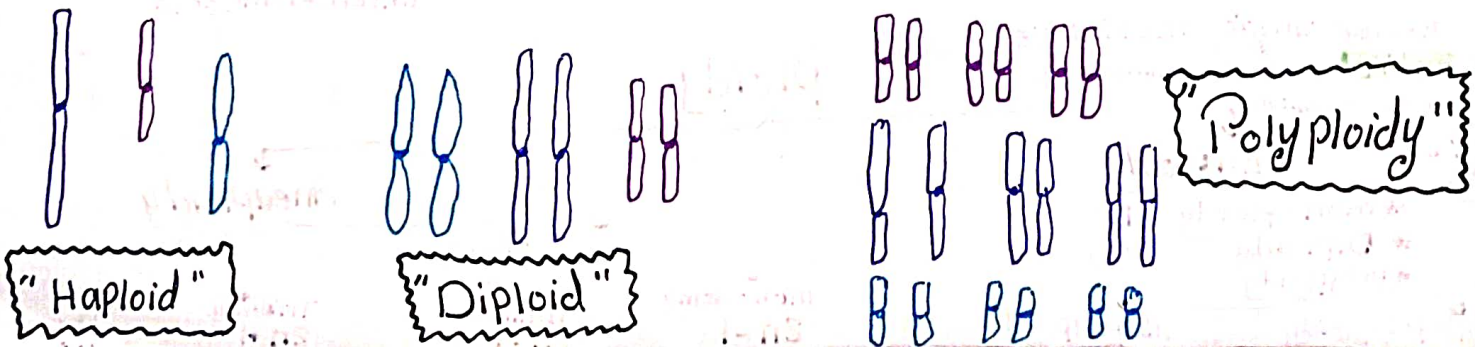
* numerical abnormalities → loss or gain of one or more chromosomes

Presence of abnormal number of Ch. in the cells ← [numerical abnormalitis = aneuploidy]*

= Polyploidy

A cell or an organism containing more than two sets of chromosomes (homologus chromosomes) بعض بتكون أكتر من 2n

← يصير عندي 69 ch. وهذا مضيت



* Ploidy → number of sets (طقم) of chromosomes in a cell (n)

* عندما يُفقد Single Chromosome بنسمي monosomy

Single Chromosome

Karyotype → 45, XO (بستخدم بالبنات) مثل Turner syndrome

monosomy of X Chromosome

* عندما يُكتسب one homologous chromosome بنسمي Trisomy

one homologous ch. (2 sister chromatide) X

* عندما يُكتسب Two homologous Chromosome بنسمي Tetrasomy

two homologous ch. X X

Question : What is the different between Aneuploid and Polyploidy ?

Aneuploidy [2n ± X]

* more common in human
* Causes chromosomal abnormal disorder : some of them are lethal
* is the presence of an abnormal number of chromosomes.
* nullisomy - monosomy - disomy - trisomy - tetrasomy, ...
  - 2n-1
  - n+1
  - 2n+1
  - 2n+2
* numerical change in Part of the chromosome set
* numerical change in cell's usual chromosome

(3n↑) Polyploidy

* rare in human
* Triploid and tetraploid situations are lethal
* is the presence of more than Two homologous chromosome sets
* Triploid - Tetra ploid - .....
  - 3n (3×23=69)
  - 4n (4×23)
* numerical change in the whole set of chromosomes
* numerical change in a cell's usual chromosome sets

Chromosomal variation that involve the entire set of chromosomes in cell or an organism

Ploidy

Euploidy

* monoploidy (n)
* Diploidy (2n)
* Polyploidy
  - autopolyploidy
  - Allopolyploidy

Aneuploidy

- Hypoploidy
  - monosomy 2n-1
  - nullisomy 2n-2
- Hyperploidy
  - Trisomy 2n+1
  - Tetrasomy 2n+2

[2n+1] Trisomy

* يكون موجود extra chromosome :

* أشهلت :- autosomal Trisomy

- Trisomy "21" ← Down syndrome (A)
- Trisomy "13" ← Patau syndrome (B)
- Trisomy "18" ← Edwards syndrome (C)

أشهر ثلاثة هما

يعني الكروموسوم بدل ما هو فيه فرد تين صار فيه ثلاثة فردات .

ملاحظة

Trisomy 13 and Trisomy 18 ← يكون Very rare ويكنه كارثي (Catastrophic)

بالنسبة للطفل ، حيث أقل من 10% من الأطفال المولودين بهذه الأنواع منه Trisomy يظلون على قيد الحياة حتى عيد ميلادهم الأول (بعض عاشوا سنة وحده)

← تؤدي معظم autosomal Trisomy الى "Early pregnancy loss"

فقدان الحمل المبكر حيث يعتبر mosaicism (Trisomy 16)

الإجهاض التلقائي Spontaneous miscarriage الأكثر شائعاً بشكل خاص في حالات

في أول ثلاث شهور من الحمل (First Trimester) .

Trisomy "22" ← تسبب di George syndrome

* لما نقول في X زيادة أو Y زيادة ما بيأثر كثير زي ما نقول رقم 16 زيادة .

← طيب السؤال المهم كيف صار عندي Trisomy -؟!؟!

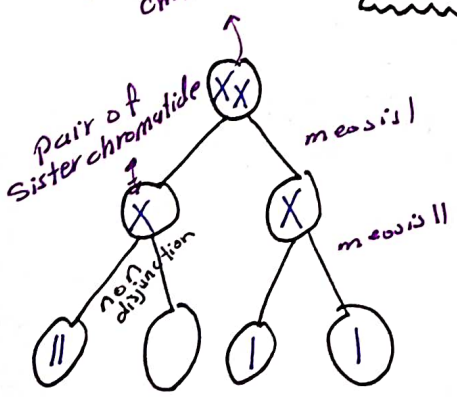
Pair of homologous chromosome

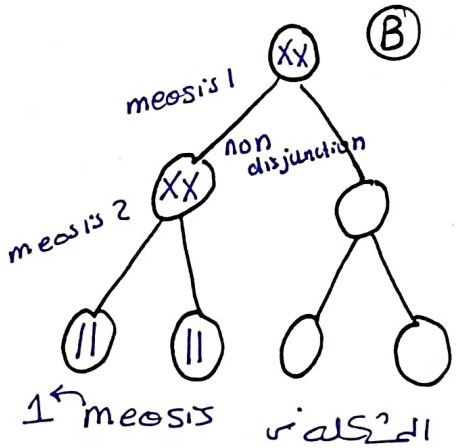
Pair of Sister chromatide

meosis I

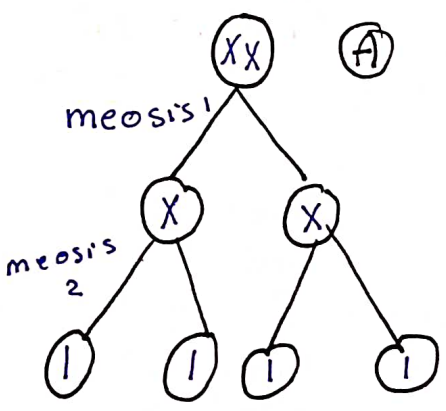
meosis II

non disjunction





1 meosis المشكلة في



هذه الطبيعي

* The only monosomy in the world is Turner syndrome

↳ لانه يتم فقد X Chromosome

* Trisomy "21" جاي بسبب عدم الانقسام في Pair of homologous خلال ال maternal meosis 1 تبع anphase

"Non disjuction" Failure of bivalent to seperate

* less often

↳ انه Trisomy يحدث بسبب non-disjunction خلال meosis II عندما ال Pair of sister chromatide يفشلوا في الانقسام

الخلاصة في احتمالين /

- meosis I ← عندما انفصال في Pair of homologous chromosome يفشل
- meosis II ← عندما لاانفصال في Pair of sister chromatide يفشل

* المحصلة (في النهاية) :

↳ في كلتا الحالتين ، تلتقي الأمشاج (Gamete) اثنين من homologous chromosome (disomy) واذا حدث ال Fertilization حينها عندي Trisomy

monosomy + disomy ⟶ Trisomy

The cause of non-disjunction

* في صعارف ليش بصير !!!!!

← التفسير الأكثر تفضيلاً هو aging effect على Primary oocyte والتي يمكن أن تظل في حالة inactive لمدة تصل الى 50 سنة

* في علاقة بين تقدم العمر عند السيدات وزيادة الإصابة بمتلازمة داون عند الجيل

* وقد لوحظ أنه عمر الأم له تأثير على حدوث Trisomy "13" و Trisomy "18"

---

* Down syndrome that is caused by : (Type of down syndrome):

A) non disjunction 95%

B) Translocation 3-4%

C) mosaic 1-2%

← ممكن أجيه من الأم أو من الأب

← يكون more common عند boy

47+xx
47+xy

*What is the Clinical manifestation of down syndrome: [أعراض التجلدزمية]

* Small hand + small Feet + small ears + small neck
* Flattened face (وجه مفلطح) + flattend nose (round face)
* Tongue stick out of the mouth (لسان طالع برا)
* Poor muscle tone (عضلاته ضعيفة)
* upward slanting eyes (عيون مائلة لفوق)
* Small mouth
* brushfield spots (iris) (بقع في العين)
* Simian crease ← في الديرين انه احنا كلنا عنا رقم ١١ ورقم ١١ نجهول.

* mental retardation
* Congenital heart problem
* protruding tongue
* small rounded face
* epicanthal Fold
* slanted palpebral fissures
* small, hypoplastic ears
* hypotonia, lax joints, hyperextensive.

male down → 47+xy.
Female down → 47+xx

Edward 47+xx Tumer 45+x

* What is the most common congenital heart disease in down syndrome?

(A) Endocardial cushion defect "ECD"
or Atrioventricular canal "AVC"

Trisomy 18

* microcephaly (small head)
* Congenital heart disease
* renal congenital anomalies تشوهات خلقية في الكلى
* Clenched finger (أصابع مشدودة)
* rocker bottom Feet (رجل على شكل كرسي الهزاز)

Trisomy 13

* mid line defect
* Cleft palate

"Klinefelter's syndrome" ← سنفلتر

* يكون في sex ch.
* ناتج عن non-disjunction
* Karyotype ← 47+XXY

Clinical Features:

* small testes.
* aspermia (little to no sperm production).
* gynecomastia.
* long limbs. طوال
* large hands & Feet.
* retardation in some.
* Fertility in some.
* social limitation in some.

2n-1 → Monosomy

* autosome :

* بقدروش يعيشوا (incompatible with survival)

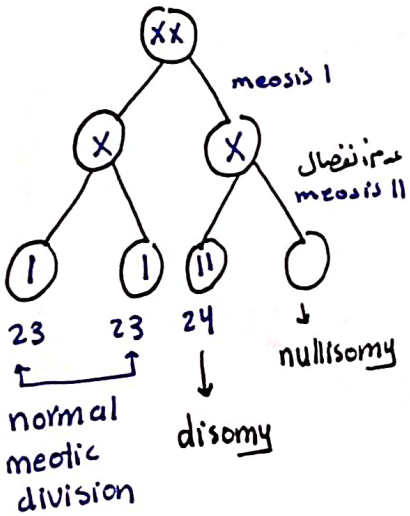
ولكن الوحيد ← monosomy اللي بقدرش يعيش هو "Turner syndrome"

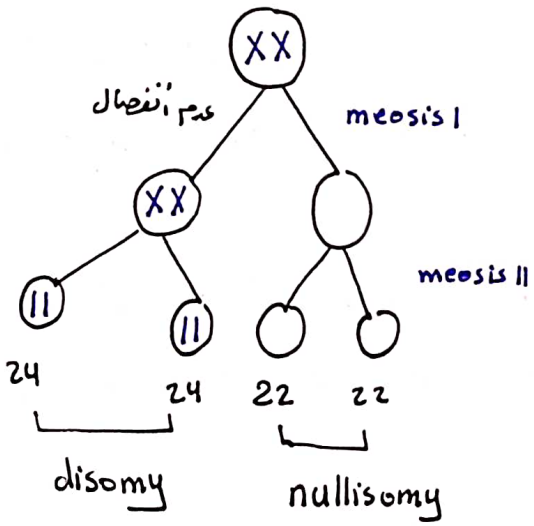
* فيه X جنب الـ X تاني :

* Turner syndrome occurs when one of the X chromosomes is missing
  - بسبب non-disjunction
  - Karyotype: 45, X

Turner → lack of Contribution of an X or Y chromosome

"As with trisomy, monosomy can result from non-disjunction in meosis"





disomy → one gamete recesives two copies of a homologous chromosome

nullisomy → gamete haveno copy of the same chromosome.

non-disjunction بسبب ← بحيث Turner (monosomy)

↳ أو بسبب

قد يكون الموضوع انه والله صار ~~Hoda~~ disjunction وبعدوا عن بعض during separation ولكن فقد الكروموسوم وهذه الحالة تسمى

"Anaphase lag"

بسم الله الرحمن الرحيم

* Turner's syndrome major Clinical Feature:-

- female phenotype
- short (less than 5 Feet)
- primary amenorrhea
- low estrogen level
- maldevelopment of the ovaries
- sterility
- webbing of the skin of the neck
- wide-spaced nipples
- edema at birth → نفخ
- Cardiovascular problem

* هي متلازمة الاسم هذه
Turner syndrome

:- Polyploidy

* Cell contain multiple of the haploid number of chromosome such as:

* 69 Triploidy
* 92 Tetraploidy

Triploidy and tetraploidy *

← يصير اضطراب في صفيحة الهم يعيشوا

* تم وصف عدد قليل فقط من الولادات الحية ثلاثية الصبغي (Triploidy) وتوفوا جميعاً بعد الولادة بفترة قليلة

ملاحظات { من إلبنت وكتب عنهم د. سوسن

(A) Down syndrome * Syndrome increase with increase maternal age

women over age 35 year are at higher risk for giving birth to a child with down syndrome.

(B) Trisomy 18 (eduard)

(C) Triple X syndrome

(D) Patau

Turner → doesn't increase with maternal age

* بشكل عام يزيد بزيادة عمر الأم ← nondisjunction