مقدم من فريق أفق الطبي

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

حركة الشبيبة الفتحاوية
جامعة الأزهر
Fateh Youth Movement

Genetic 1

Lec : Genetic History.

- Over 14000 single-gene disorders or traits have been identified, chromosomes can be analyzed to a very high level of sophistication, and the draft sequence of the entire human genome has been reported.

(تتابع النيوكليوتيدات, خاص لكامل جسم الإنسان أصبح معروف بعد اكتشافات, انتشار, مبادئ مندل عن الوراثة)

- This discoveries impinge on
  - → rare and esoteric "small print" diseases.
  - → common acquired disorders [ex: cardiovascular diseases].

- Most notable milestones in the history of medical genetics:

* **Aristotle and Hippocrates**: "Typical masculine modesty" → important human characteristics were determined by semen, utilizing menstrual blood as a culture medium and the uterus as an incubator.

- اعتقد انه الام ليس لها علاقة في نقل صفات الإنسان ← اعتبر انه ال (uterus) عبارة عن حاضنة وانه semen عبارة عن الناقل لصفات الجنين بالكامل ← الرجل الأصلع ينجب, وكأصلع بينما الام الطويلة, وأب الطويل ينجبون أطفال.

* **Leeuwenhoek and de Graaf recognized** the existence of sperm and ova, thus explaining how the female could also transmit characteristics to her offspring.

- قالوا انه الام ممكن تنقل الصفات إلى الأولاد.

* **Gregor Mendel**: In his breeding experiments Mendel studied contrasting characters in the garden pea, using for each experiment varieties that differed in only one characteristic. مندل درس كل صفة على حدة في تفاوت الصفات بين سلالات نبات البازيلاء

- Mendel's proposal was that the plant characteristics being studied were each controlled by a pair of factors, one of which was inherited from each parent.

[كل صفة في النبات يتحكم فيها عاملان (يسمى Genes) وهذان العاملان عند تكوين الغاميتات لابد انه ينفصلا]

- The pure-bred plants, with two identical genes, used in the initial cross would now be referred to as (homozygous). الصفة النقية.
- The hybrid F1 plants, each of which has one gene for tallness and one for shortness would be referred to as (heterozygous) الصفة الهجينة

- The gene responsible for these contrasting characteristics are referred to as allelomorphs or alleles. (الصفات التي يتحكم بها الجين (الذي يظهر صفة, كالطول, مثلا).

The LAW OF UNIFORMITY: When two homozygotes with different allels are crossed, all the offspring in the F 1 generation are identical and heterozygous. [In other words, the characteristics dont blend as had been belived.

"لما القح الجيل الأول (tall) مع الجيل الثاني سوف يطلع كله tall بس Heterozygote, وهذا يعني بأن الصفات لا تنمزج بل هناك صفة تسود, وصفة تنتحي".

The LAW OF SEGREGATION: Each individual possesses two genes for a particular characteristic, only one of which can be transmitted at any one time.

قانون انعزال الصفات: زوج العوامل المتقابلة (الأليلات) للصفة الوراثية الواحدة تنفصل عشوائياً عند تكوين الغاميتات أثناء عملية الانقسام المنصف.

- Rare exceptions to this rule can occure when two allelic genes fail to separate bcz of ch non-disjunction at the first meiotic division.

في بعض الحالات ممكن تطلع عن القاعدة في حال ما انفصلت الجينات مثل (Down syndrome).

The LAW OF INDEPENDENT ASSORTMENT: The fact that members of different gene pairs segregate to offspring independently of one another

قانون التوزيع المستقل: إذا تزاوج فردان مختلفان في زوج أو أكثر من أزواج الصفات المتضادة فإن كل زوج من هذه الصفات يورث مستقلاً عن غيره من الأزواج الصفات المتضادة الأخرى.

- this is not always true, as genes that are close together on the same chromosome tend to be inherited together "Linked"

في حالات شاذة يكون فيها جينات مترابطة مع بعضها وتورث كصفة واحدة.

- **Walter Sutton & Theodor Boveri:**

- independently proposed that chromosomes carry the hereditary factors or genes
- it was thought that the normal chromosome number in humans was 48
- the correct number of 46 wasn't established until 1956.

تم اكتشاف أن الكروموسومات تحمل الجينات في عام 1903 (بعد 15 عاما) إلى أشهر علماء متفق في نفس الوقت فكلا يعرفون أنه, كل خلية تحتوي على نواة التي تحتوي على تركيبات خيطية الشكل قابلة للصبغ تسمى الكروموسومات.

- Within a few years it was shown that some disorders in humans could be caused by loss or gain of a whole chromosome as well as an abnormality in a single gene.
لوفقد جزء من هذه الكروموسومات سيؤدي لمشاكل صحية أو لو حدث خلل في تركيب الجين.

- James Waston and Francis Crick: They are discovery the structure of DNA in 1953, [formerly many belived that heredity characteristics were transmitted by proteins
اكتشفوا تركيب ال DNA، قبل اكتشافه كان يعتقد انه البروتينات هي المسؤولة عن نقل الصفات.

The Genetic code: The relationship between the sequence of bases in DNA and the sequence of amino acids in protein, [it become possible to predict the base change in DNA that led to the amino acid change in the protein].
مفاده أن تتابع ال (nucleotides) في ال DNA يقابله تتابع ال Amino A في البروتين وأي خلل في تتابع النيوكليوتيدات سيؤثر في تتابع ال A.A بالبروتين وبسبب ذلك أمراض.

Sickle cell anemia ⇒ The first genetic trait to be characterized at the molecular level [the mutation affect the AA sequence of the blood protein hemoglobin].

The FRUIT FLY: ذباب الفاكهة

- The Drosophila possesses several distinct advantages for the study of genetics
- It can be bred easily in laboratory. سهلة التكاثر
- It reproduces rapidly and prolifically at a rate of 20-25 generation per annum.
  بيتكاثروا بسرعة خلال ما 20-25 جيل سنويًا.
- It has a number of easily recognized characteristics [curly wings, yellow body ...].
  لها صفات محددة، سهل ملاحظتها مثل الأجنحة المجعدة.
- The species most frequently studied, has only 4 pairs of ch.
  بتتكون من 4 أزواج من الكروموسومات فقط
- The ch in salivary glands of Drosophila larvae are among the largest known in nature.
  الكروموسومات الموجودة في الغدد اللعابية من أكبر الكروموسومات في الطبيعة وبتكون أكبر ب 100 مرة من الأقل منها الموجودة في خلايا الجسم الأخرى.

Genitics 2

Lec Name : The origin & Impacts of Medical Genetics...

- John Dalton observed [→ color blindness (daltonism), → hemophilia.] → Sex / "X" Linked inheritance.

- جون دالتون صاحب النظرية الذرية الشهيرة لاحظ انه في كل لونة , والهيموفيليا أمراض مرتبطة بالجنس.

- [De Vries (Holland), Correns (Germany), Von Tschermak (Austria)]
  ↳ ٣ علماء أوروبيين , طبقوا الطرائق واكتشافات مندل مع بعض وصلوا إلى نفس النتائج في دراسة الوراثة النباتية في 1900.

- During the course of the twentieth century it gradually bcm clear that hereditary factors are implicated in many conditions and that different genetic mechanisms are involved. (أصبح من الواضح انه العوامل الوراثية اللي بيقول عنها مندل هي المسؤولة عن نقل الصفات التي تتوارثها الأجيال) هاد تم توضيحه من خلال ٤ آليات :

1 Single-Gene Disorders :

(William Bateson + Archibald Garrod) —proposed→ Alkaptonuria (rare recessive disorder)
تم اكتشاف هاي الآلية من خلال التعرف على هذا المرض الي سببه عامل متنحي يتبع تكرير (homogentisic acid) فيجعل ال dark (urine).

- By 1966 almost 1500 single-gene disorders had been identified —عالم→ Victor McKusick
  ↳ عمل كتالوج وضع فيه هاي الأمراض وأعراضها وفي ال (2003) تم إنشاء موقع الكتروني له (OMIM) تم وضع فيه "11831" موقع جين ثابت و (8784) مرتبطة بجينات (يعني أمراض بيعرف الي مسببها جين) ، نلاحظ أنه عدد الجينات أكثر من الأمراض لأنه في أمراض بسببها أكثر من جين.

2 Chromosome Abnormalitise :

Improved technique for study chromosome led to the demonstration that the presence of an additional number 21 chromosome results in Down syndrome.
تطوير تقنية دراسة الكروموسومات أدت لاكتشاف العديد من الأمراض والمتلازمات مثل متلازمة داون + كبرت دراسة الكروموسومات أكثر لما استخدموا طريقة (banding) أي لما صاروا يصبغوا الكروموسوم.

(loss or gain of even a very small segment of a ch can have major effects)
اي نقص او زيادة في الكروموسوم بسيط سيسبب مشاكل كبيرة ومرض.

[microdeletion syndrome] => tiny amount of ch material that no abnormality can be detected
↳ بسبب تغير بسيط جداً في تركيب الكروموسوم ممكن يبني لظهور أعراضه (تخلف - عدم القدرة على الحركة - شاكل في شكل وجهه) الخ

[FISH technique] combines conventional chromosome analysis (cytogenetics) + (molecular genetics)
↳ "DNA diagnostic" تقنية تستخدم تقنية (FISH) لتشخيص هذه الأمراض وهاي تقنية بتجمع بين علم دراسة الكروموسوم وعلم دراسة ال DNA.

3 Multifactorial Disorders : في هاد الحالة بكون أكثر من جين اجتمعوا مع بعض بشكل يجعل الانسان معرض للإصابة بهذا المرض (يعني الجين مش هو السبب الوحيد لحدوث المرض لكنه زاد القابلية)

These include congenital malformations such as cleft lip, palate and late onset conditions such as hypertension, diabetes mellitus and Alzheimer disease
هاي الأمراض مثال على ارتفاع الكوليسترول (انه سببه وراثي مع عامل بيئي).

4) Acquired somatic genetic disease : Not all genetic errors are present from conception, Many billions of cell divisions (mitosis) occur in the course of an average human life

(في هاي الحالة يعني أنه مش كل الأمراض الوراثية تكون خلقية لانه طول ما عنا انقسامات بتصير هناك احتمالية لحدوث أخطاء خلالها ويحدث مشاكل في جين أو الكروموسوم نفسه وصار يلعب دور كبير لقلب كانسر)

(واحنا هان بوضح انه كلما زاد عمر الانسان بتزيد احتمالية إصابته بالكانسر بسبب زيادة حدوث انقسامات، تعرض للكيماويات وهكذا...)

* Definitions :

Incidence : Rate at which new cases occur — معدل الحدوث

مصطلح يوضح نسبة حدوث الحالات الجديدة (مثلاً من كل 1000 مولود فيه 2 مرضى).

Prevalence : Propotion of apopulation affected at any one time.

معدل الانتشار أي نسبة سكان مصابين بمرض في منطقة معينة (مش دائماً يكون صح لانه الحالة تظهر في عمر متأخر يعني لسا ما تم تشخيصه أو انه مات وما تم تشخيصه).

Frequency : = incidence but lacks scientific specificity!

Congenital : Condition is present at birth (ex: cleft palate)

مش كل الأمراض الوراثية خلقية ومش كل الأمراض الخلقية وراثية؟

معدل الحدوث
Incidence =
عدد المواليد الي معهم مرض / عدد المواليد كلهم
Prevalence =
عدد الأشخاص الي متشخصين / عدد الأشخاص كلهم
معدل الانتشار

The Impact of Genetic Disease :

1) Spontaneous miscarriages => احدهما هو التلقائي نسبة سببها وراثة (40-50%) بسبب شي في الكروموسوم

2) Newborn infants : من كل 100 طفل مولود في (2-3) معهم امراض خلقية [رفع معدل الأطفال ممن الأقل بأسباب رغم أسباب خلقية]

3) Adult life => تقريباً (1%) من كل ال (malignancy) سببه (single-gene) ومنها [5-10%] من الامراض الكانسر
المجموعة سببها امراض وراثية بعمر ال (25) 5% منهم يكون الهم اضطرابات سببها عوامل وراثية :
- فيه اكثر من 50% من كبار السن في البداية بالمتقدم سيواجهون مشكلة طبية محددة وراثياً.

4) Childhood => (learning difficulty - childhood deafness - blindness) في (50%)
- الامراض الوراثية في الأطفال بتشكل (50%) في
- في الدول المتقدمة الامراض الوراثية والخلقية بتشكل (30%) من الأطفاء الي بالمستشفى و (40-50%) منه بالمتوفيين.
← عدد الجينات أقل منها متوقع (مشكلة في جين واحد بيسبب مرض ومشكلة ثانية تسبب مرض آخر)

The is "30000"
coding genes that
provide the blueprint
for human life

Gene Therapy : Most genetic disease resistant to conventional treatment so that the prospect of successfully modifying the genetic code in a patients cells is extremely attractive.

هاد هو الأمل في علاج الأمراض الوراثية لكن هناك عدة مشاكل واجهتها :

- مثلاً في علاج مرض ال (cystic fibrosis) واجهتنا هاي المشاكل :-

1) targeting the correct cell populations.
2) overcoming the body's natural defense barriers.
3) identifying suitably non-immunogenic vectors.