MEDICAL GENETICS

علم الوراثة الطبي

محاضرات من مقرر علم الوراثة
د. سامر الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

الفصل الثاني

الوراثة اللامندلية

Non-Mendelian Inheritance

د. سامر الزعبي

27/05/2021

طلاب العلوم الصحية- السنة الثانية

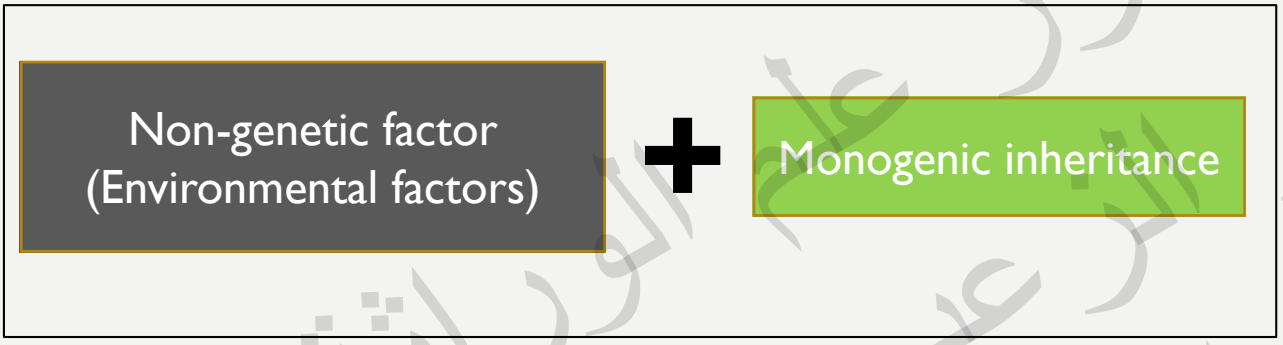
الفصل الثاني

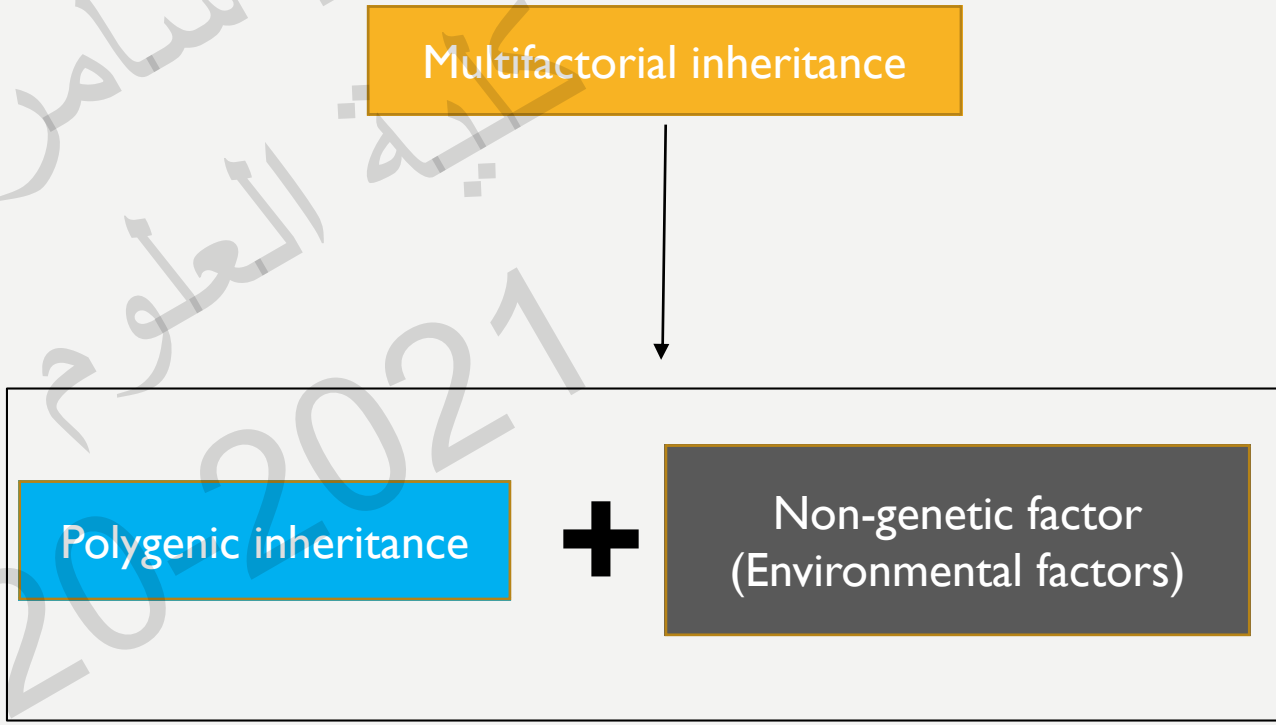
كلية العلوم الصحية

مصطفى مرعي
علم الوراثة
كلية العلوم
2020-2021

مقدمة

- تبين أن الكثير من الخلات (الصفات) تتحكم بها أكثر من جين أو عدة جينات.
- أثبتت دراسات عديدة من أن القليل من الأمراض الوراثية لدى الانسان تتبع قانون الوراثة المندلية (أي كل صفة تحكمها جين واحدة).
- الوراثة المندلية أو الوراثة وحيدة الصبغي (Monogenic inheritance): الخلة (الصفة) التي تتحكم بظهورها جين واحدة.
- الخلة (الصفة) التي يتحكم بظهورها عدة جينات فتدعى بالوراثة عديدة الجينات (Polygenic inheritance).





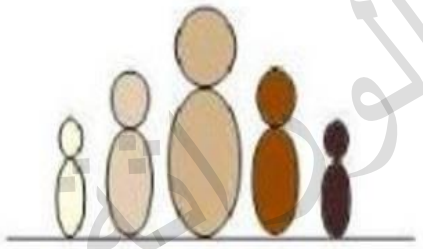
خطأ في الكتاب
ص49
متعارض مع ص50

موقع د. سامر الرعبي لمقرر علم الوراثة
كلية العلوم الصحية
2020-2021

الوراثة عديدة الجينات Polygenic inheritance

POLYGENIC INHERITANCE

- **A single characteristic controlled by multiple genes**
- Gives rise to **continuous variation** in a phenotype.
- eg.
  - **skin colour** in humans
  - **seed colour** in wheat



Human Skin Colour

Wheat kernel colour

- **Other examples:**
  - obesity
  - eye colour

- هي الصفة التي يتحكم بها جينات متعددة واقعة في مواضع مختلفة.
- تسمى أحياناً بالوراثة الكمية Quantitative inheritance لأن أثر الجينات المشاركة في هذه الصفة يكون تراكمياً حيث تسهم كل جين بجزء من ظهور الصفة.
- تتوضع الجين *OCA2* (Oculocutaneous albinism) على الصبغي 15 وهي مسؤولة عن اصطناع الميلانين.
- OMIM 611409 ويسبب غيابها المهق Albinism.

محاضرات مقرر علم الوراثة د. سامر الزعبي كلية العلوم الصحية 2020-2021

OMIM®

Online Mendelian Inheritance in Man®

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated March 12, 2020

Search OMIM for clinical features, phenotypes, genes, and more...

Advanced Search : OMIM, Clinical Synopses, Gene Map

Need help? : Example Searches, OMIM Search Help, OMIM Video Tutorials

Mirror site : https://mirror.omim.org

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and generous contributions from people like you.

مقتطفات من مقرر علم الوراثة
د. سامر الرعدي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

*611409
Table of Contents

Title
Gene-Phenotype Relationships
Text
Description
Cloning and Expression
Gene Structure
Mapping
Gene Function
Molecular Genetics
History
Animal Model
Allelic Variants
Table View
See Also
References
Contributors
Creation Date
Edit History

* 611409

OCA2 MELANOSOMAL TRANSMEMBRANE PROTEIN; OCA2

Alternative titles; symbols

OCA2 GENE
PINK-EYED DILUTION; PED
P GENE

HGNC Approved Gene Symbol: OCA2

Cytogenetic location: 15q12-q13 ***Genomic coordinates (GRCh38): 15:27,719,007-28,099,341*** (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

View clinical synopses as a table

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
15q12-q13	[Skin/hair/eye pigmentation 1, blond/brown hair]	227220	AR	3
	[Skin/hair/eye pigmentation 1, blue/nonblue eyes]	227220	AR	3
	Albinism, brown oculocutaneous	203200	AR	3
	Albinism, oculocutaneous, type II	203200	AR	3

PheneGene Graphics

TEXT

Description

The OCA2 gene encodes a protein that corresponds to the 'pink-eyed dilution' (p) mouse mutant. The gene product plays a role in regulating the pH of melanosomes (Yuasa et al., 2007).

Cloning and Expression

Gardner et al. (1992) isolated mouse cDNA clones from the p locus from murine melanoma and melanocyte libraries. The deduced 833-residue protein has a molecular mass of 92 kD. Gardner et al.

External Links
Genome
DNA
Protein
Gene Info
Clinical Resources
Variation
1000 Genome
ClinVar
ExAC
gnomAD
GWAS Catalog
GWAS Central
HGMD
HGVS
Locus Specific DBs
NHLBI EVS
PharmGKB
Animal Models
Cellular Pathways

2020-2021

Location: 15:27,754,875-28,099,315 | Gene: OCA2

Location-based displays
- Whole genome
- Chromosome summary
- Region overview
- Region in detail
- Comparative Genomics
  - Synteny
  - Alignments (image)
  - Alignments (text)
  - Region Comparison
- Genetic Variation
  - Variant table
  - Resequencing
  - Linkage Data
- Markers
- Other genome browsers
  - UCSC
  - NCBI
  - Ensembl GRCh37

Configure this page

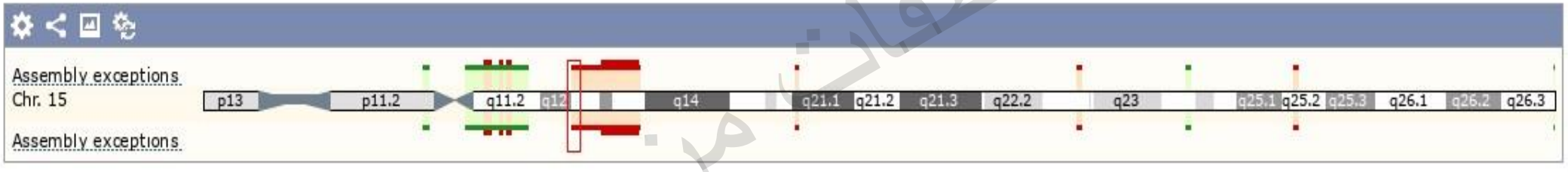
Custom tracks

Export data

Share this page

Bookmark this page

Chromosome 15: 27,754,875-28,099,315



Region in detail

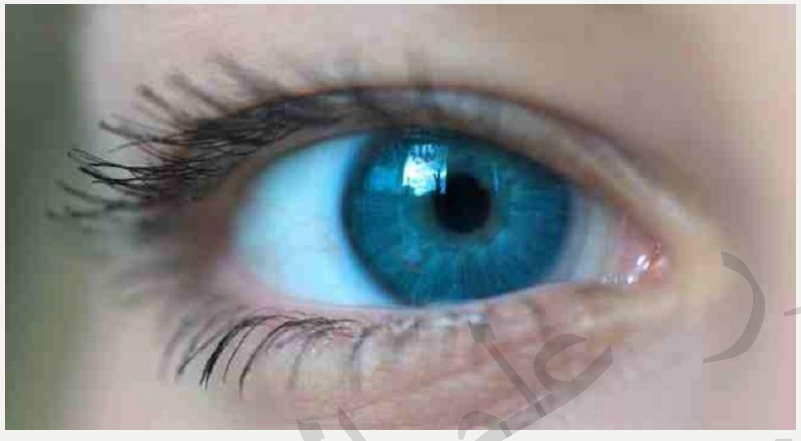
Location: 15:27754875-28099315 Go Gene: Go

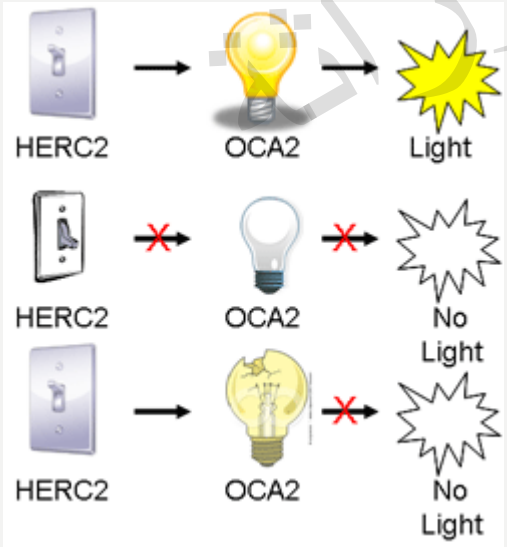
مفوضية التعليم العالي والبحث العلمي
دائرة شؤون البعثات والعلاقات الثقافية
2020-2021

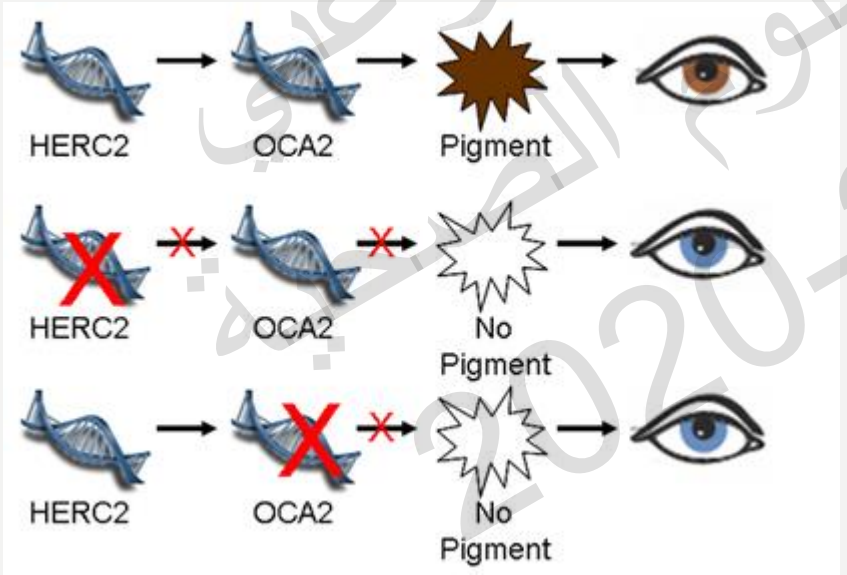
الوراثة عديدة الجينات Polygenic inheritance

- تعطي الألائل السائدة منها لون العيون البنية.

- في حين تعطي اللألائل المتنحية من *OCA2* لون العيون الزرقاء.







- تتوضع على الصبغي 15 قريباً من الجين *OCA2* جيناً أخرى تدعى *HERC2* تؤثر في تعبير الجين *OCA2*.

- تعيق اللألائل المتنحية للجين *HERC2* تأثير الجين *OCA2* مما يؤدي إلى ظهور العيون الزرقاء.

موظفات من مقرر علم الوراثة
سامر الزعبي
كلية العلوم الطبية
2020-2021

الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance

- يُسمى هذا النوع من الوراثة، بالوراثة المعقدة Complex inheritance (علماً أن تسمية الوراثة عديدة العوامل أكثر دقة).
- تصف الوراثة عديدة العوامل خلات (صفات) تتحكم بها عدة جينات بالإضافة لتأثير العوامل البيئية (العوامل اللاجينية).
- تتضافر في هذا النمط عدة جينات بعضها مع بعض بالإضافة إلى العوامل اللاجينية (البيئية كالتدخين - التعرض للسموم و الملوثات- تناول الكحول-ممارسة الرياضة – نوعية القوت الغذائي- الحرارة كما في مثال فراء الأرانب.....) لإعطاء نمط ظاهري معين مع غياب لملامح السيادة والتنحي.
- مثال سرطان الرئة Lung cancer:

شخص لديه جينات مؤهبة لحدوث السرطان ولكنه لا يدخن و يستنشق هواء نقي طوال حياته فإنه من النادر أن يظهر لديه سرطان الرئة.

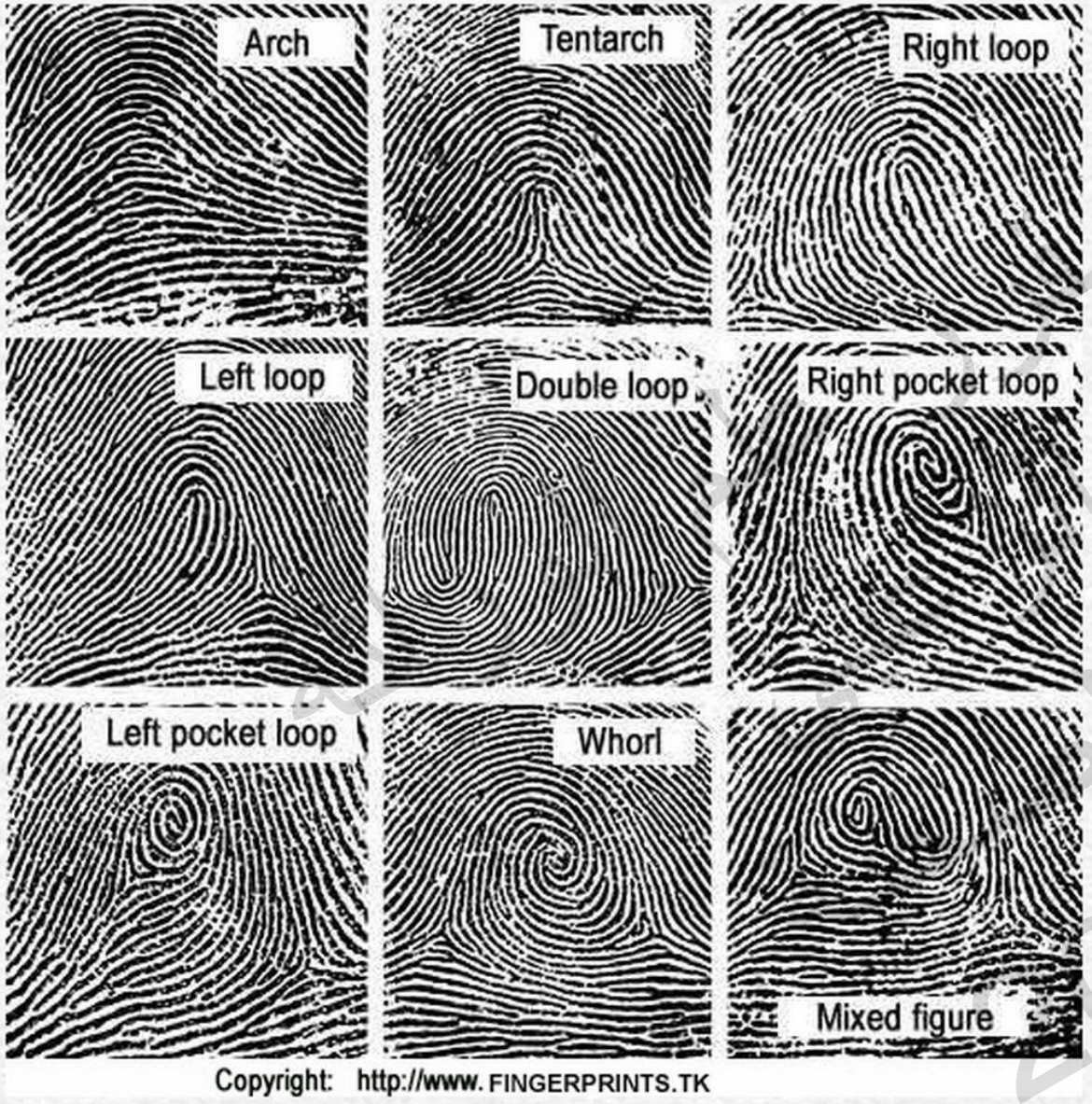
- تكون تأثيرات الجينات تراكمية أيضاً (تسهم كل جين بجزء من النمط الظاهري النهائي، وليس من الضروري أن تكون مساهمة الجينات متساوية).

مثال مرض السكري من النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) Type 2 diabetes: تساهم بعض الجينات بشكل كبير في تطور المرض، بينما بعض الجينات الأخرى تكون مساهمتها قليلة (صدر منذ سنتين أو اكثر بحث نشر في مجلة Nature يتضمن أن مرض السكري من النمط الثاني يتضمن 15 تحت نمط حسب الجينات الطافرة).

وبالتالي استجابة المرضى للدواء ستكون مختلفة.

مقتطفات من مقرر علم الوراثة
د. سامر الرعي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

أمثلة على الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance



- **نمط أو طراز البصمة Fingerprint pattern:**

تتحكم جينات معينة في عدد الانطواءات في البصمة مع مشاركة عوامل لاجينية أخرى.

حيث تتغير البصمة أثناء الحمل بين السبوع 6 و 13 بسبب ملامسة أصابع الجنين للكيس السلوي.

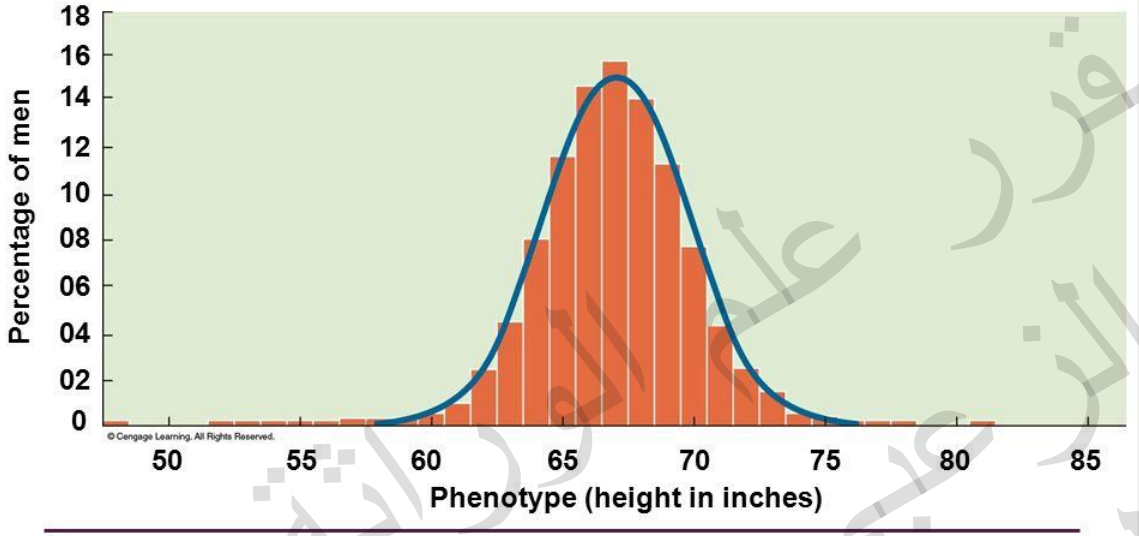
تعليل: هذا مايفسر عدم تطابق البصمة بين التوأمين الحقيقيين (من بيضة واحدة) رغم تطابق جيناتهما تطابقاً كاملاً.

محفوظات من سامر
كلية العلوم
2020-2021

أمثلة على الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance

Polygenic Inheritance

- The distribution of polygenic traits through the population follows a bell-shaped (normal) curve



Models of multifactorial inheritance: polygenic

■ (1) Polygenic or Multigenic: inheritance of human height

■ If only one gene with two alleles (A, a) determines height, there are three possible genotypes.

■ If two genes with two alleles each (A, a, B, b) contribute in a similar way, nine genotypes are possible.

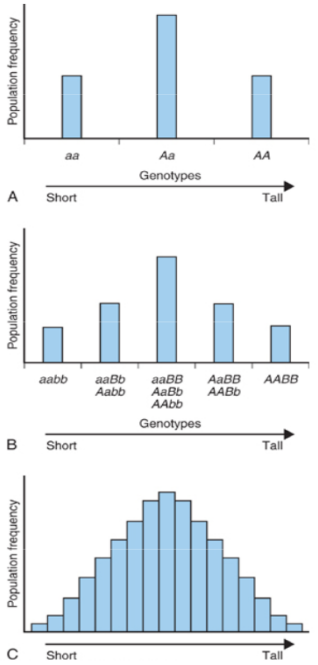
➢ We assume that all dominant alleles contribute the same, and it is the number what matters.

➢ A person would have 0, 1, 2, 3, 4 tall alleles (A or B)

➢ The majority of the population will be of average height, with two dominant alleles.

■ If many genes contribute to human height, many phenotypes are possible and the distribution looks like a bell-shaped curve.

➢ Each individual gene follows mendelian inheritance.



- **الطول Height:**

يتجلى دور العوامل اللاجينية في وراثة الطول بشكل واضح. فقر التغذية وخصوصاً في مراحل بناء الطفولة الباكرة يؤدي إلى نقص في القامة رغم امتلاك هؤلاء الأفراد الجينات المؤهبة للطول.

يوجد حوالي 50 جين تتحكم بصفة الطول.

عوامل عديدة الآن تلعب في اتجاه الجيل نحو القصر (سوء التغذية – الطعام السريع غير الصحي – التزاوج اللاعشوائي – زواج الأقارب).

مقرر علم الوراثة
كلية العلوم الصحية
2020-2021

أمثلة على الوراثة عديدة العوامل Multifactorial inheritance

- **الوزن Weight:**

تتحكم فيه جينات عدة تؤثر في الشهية، و عوامل بيئية تتعلق بكمية الطعام ونوعيته إضافة إلى النشاط الفيزيائي للفرد والحالة النفسية.

Protein	OMIM	Effect on appetite
Leptin	164160	↓
Leptin transporter	601694	↓
Leptin receptor	601007	↓
Neuropeptide Y	162640	↑
Melanocortin -4 receptor	155541	↓
Ghrelin	605353	↑
PYY	660781	↓
Stearoyl-CoA desaturase	604031	↑

البروتينات المصنعة في الجسم التي تزيد ↑ أو تنقص ↓ من الشهية.

محاضرات مقرر علم الوراثة
د. سامر الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

الطرق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل

- لإثبات خضوع صفات إلى الوراثة متعددة العوامل يجب إتباع استراتيجيات مثل:

1. الاختطار التجريبي Empiric risk:

- وهو إحصاء يعتمد على ملاحظات علماء الوراثة لتوقع نسبة حدوث صفة متعددة العوامل لدى شخص ما.

يتضمن الاختطار التجريبي:

- معدل الحدوث Incidence rate: عدد الحالات الجديدة من الاضطرابات المشخصة المسجلة في كل عام في مجتمع سكاني ذي حجم معلوم.
- معدل الانتشار Prevalence rate: عدد الأفراد ضمن مجتمع سكاني الذين يملكون اضطراباً ما خلال فترة محددة من الزمن.

يزداد الاختطار التجريبي كلما ازدادت القرابة بين الأفراد ضمن العائلة الواحدة.

2. قابلية الانتقال بالوراثة Heritability:

- تعني تقدير نسبة تنوع النمط الظاهري لخلة ما بسبب اختلافات جينية وذلك في مجتمع سكاني ما ضمن فترة زمنية محددة.

الفرق بين الاختطار التجريبي و قابلية الانتقال بالوراثة:

- تركز قابلية الانتقال بالوراثة على الاختلافات الجينية كسبب للتنوع بينما الاختطار قد ينجم عن تأثيرات بيئية.

يُعزى التنوع الجيني (الاختلافات الجينية) في الصفة متعددة العوامل إلى تراكم تأثير ألائل متنحية لجينات مختلفة، وقد تؤثر ثلة من الألائل السائدة في النمط الظاهري لبعض الخلات ولكن بسبب ندرة هذه الألائل السائدة فإنها لا تسهم بشكل كبير في قابلية الانتقال بالوراثة.

- تتأثر قابلية الانتقال بالوراثة بالتقنع (الروكبة) Epistasis: وهي التفاعل مابين ألائل لجينات مختلفة.
- لدى الانسان تعد دراسة قابلية الانتقال بالوراثة صعبة لدى الانسان بسبب صعوبة تثبيت وتحييد تأثير العوامل البيئية (وهذا أسهل لدى النباتات والحيوانات).
- ولتفادي هذه المشكلة لدى الانسان جاءت دراسة التبني و التوائم.

محاضرات من مقرر علم الوراثة
د. سامر الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

الطرق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل

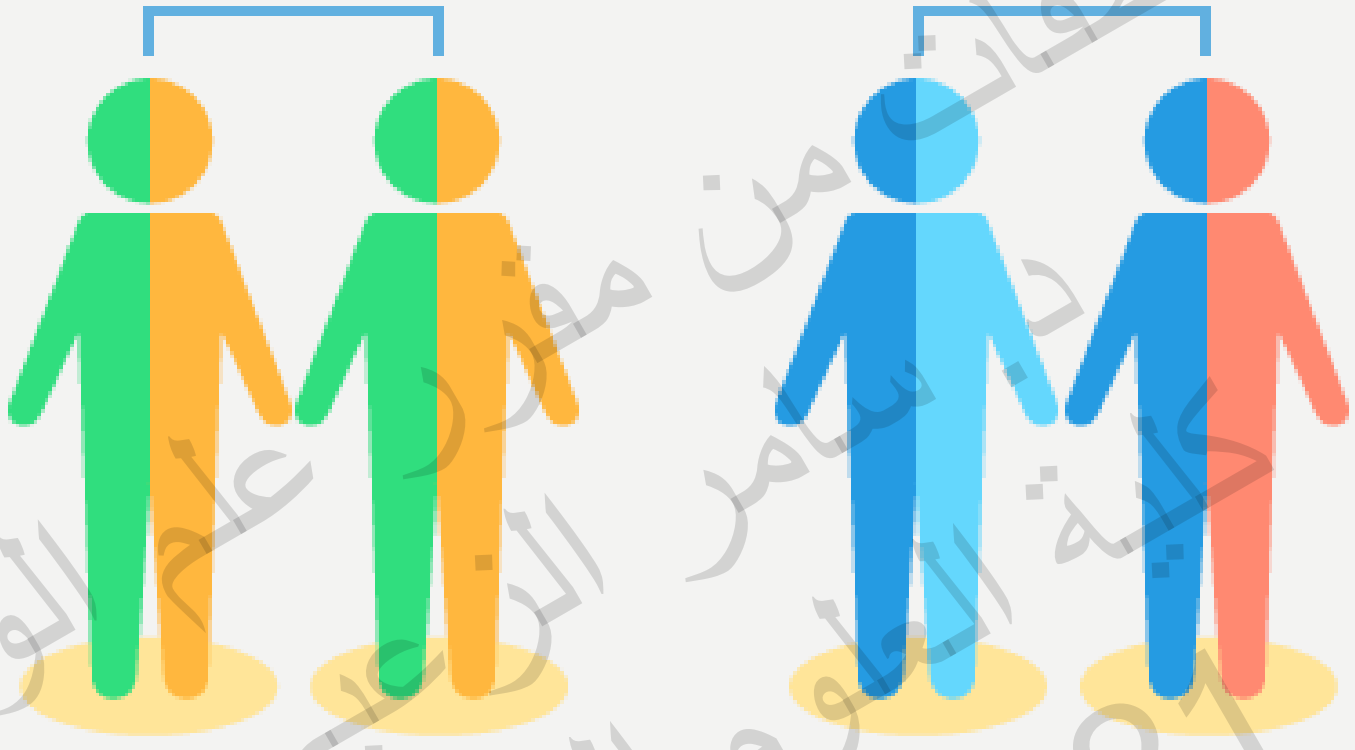
3. التبني Adoption:

- أهم شيء هنا هو المتبنى يتشارك العوامل البيئية دون الجينية مع العائلة المتبنية، بينما يتشارك الشخص المتبنى العوامل الجينية دون البيئية مع الوالدين البيولوجيين.
- يفترض علماء الوراثة أن التشابه إذا وجد بين الشخص المتبنى والعائلة المتبنية مرده إلى العوامل البيئية، أن التشابه إذا وجد بين الشخص المتبنى والوالدين البيولوجيين مرده إلى العوامل الجينية.

4. التوائم Twins:

- توائم متماثلة أو متطابقة Identical twins: تنشأ من انقسام بيضة ملقحة إلى مضغتين وبذلك تسمى التوائم وحيدة الزيغوت Monozygotics أو MZ. وتكون متطابقة جينياً.
- توائم أخوان Fraternal twins: تنشأ عن تلقيح بيضتين مختلفتين بنطفتين مختلفتين بنفس الوقت أي يكون لدينا بيضتين ملقحتين لذلك تسمى التوائم ثنائية الزيغوت Dizygotics أو DZ. تشترك بنصف جيناتها (أي من الناحية الجينية متشابهين تشابه الأخوة و الأخوات).
- وجد أن معدل حدوث التوائم DZ يزيد مع زيادة عمر الأم ومع زيادة عدد مرات الحمل وقصة حدوث توءمة في العائلة، كما أنها تترافق مع النساء الطويلات ذوات البنى الضخمة.
- معدل التوافق Concordance rate ودراسات التوائم.
- لوحظ أنه إذا كانت الخلة مسؤول عنها جين واحدة فإن نسبة ظهورها عند التوائم المتماثلة MZ تبلغ 100% إذا كانت سائدة، ينخفض معدل ظهورها إلى 50% بين التوائم الأخوة DZ وهذا يحاكي الوراثة المندلية.
- في حال كانت الخلة محكومة بعدة جينات فإن معدل التوافق بين التوائم المتماثلة MZ يكون أعلى بشكل واضح من المُشاهد بين التوائم الأخوة DZ.
- أظهرت دراسة أجريت على توائم متماثلة MZ تم الفصل بينهم منذ الولادة (لأسباب مختلفة) أن معدلات التوافق كانت عالية بالرغم من الظروف المختلفة التي عاشها كل من التوأمين وهذا مايؤكد الأثر الجيني الكبير مقارنة بالبيئي.

Differences in genetic background inherited from parents



MZ-pairs	DZ-pairs
Both inherit 100% similar genes	Both inherit approximately 50% similar genes
Always of the same sex	Same or different sex

مصطفى سامر الزعبي من مقرر علم الوراثة كلية العلوم الصحية 2020-2021

في دراسات التوائم

- لوحظ أنه إذا كانت الخلة مسؤول عنها جين واحدة فإن نسبة ظهورها عند التوائم المتماثلة MZ تبلغ 100% إذا كانت سائدة، ينخفض معدل ظهورها إلى 50% بين التوائم الأخوة DZ وهذا يحاكي الوراثة المندلية.
- كل شخص بالضبط نصف مرتبط بكل من الوالدين، لأن نصف الحمض النووي الخاص بك يأتي من كل واحد منهما، ترث نصف صبغياتك من أبيك ونصفها الآخر من أمك.
- كل شخص في المتوسط (بالمجمل) يتشارك مادته الجينية (المحمولة على الصبغيات) بالنصف مع إخوته الأشقاء.
- من الناحية الإحصائية ونظرياً، يمكن أن يكون الأشقاء مرتبطين بنسبة 0 حتى 100% وذلك إذا لم لديهم نفس الأليلات أو لديهم الأيللات نفسها على التوالي.

Father	Mother
XX XX	XX XX

Sibling 1	Sibling 2	Sibling 3	Sibling 4	Sibling 5	Sibling 6	Sibling 7	Sibling 8	Sibling 9
XX XX	XX XX	XX XX	XX XX	XX XX	XX XX	XX XX	XX XX	XX XX
0%	25%	50%	25%	50%	75%	50%	75%	100%

مقتطفات من محاضرات د. سامر الزعبي علم الوراثة كلية العلوم الصحية 2020-2021

الطرق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل

5. دراسات الارتباط الواسع للمجين Genome-Wide Association Studies (GWAS):

- طريقة جديدة لتحليل الخلات و تعتمد على مقارنة الواسمات الجينية Genetic markers في كامل المجين، وذلك بين مجموعتين كبيرتين من الأفراد، الأولى لديها خلة محددة أو مرض ما والثانية خالية من تلك الخلة أو المرض.

أهم الواسمات الجينية:

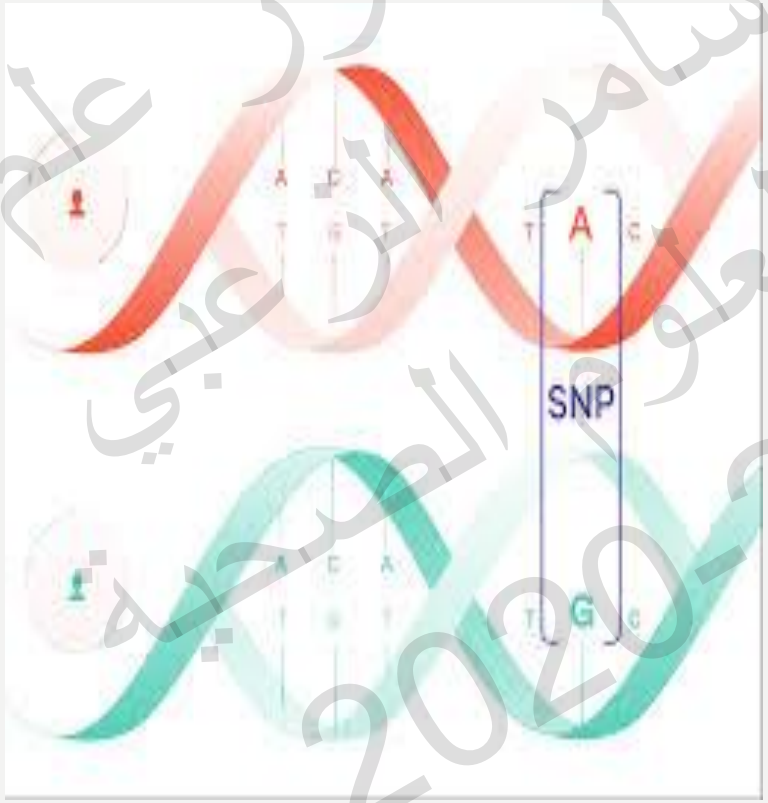
I. التعدد الشكلي وحيد النوكلوتيد SNP (Single Nucleotide polymorphism):

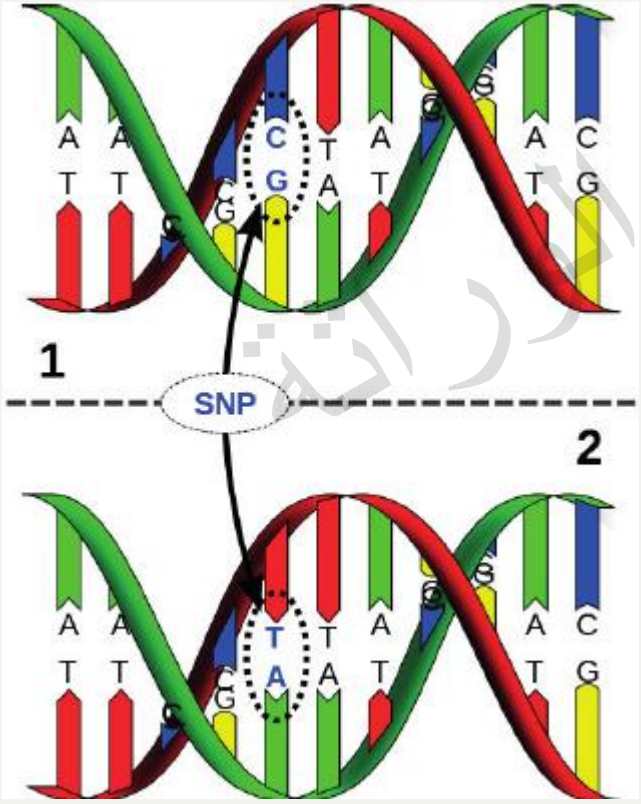
- تغير في شفع واحد من الأسس ضمن تسلسل ما + هذا التغير موجود لدى 1% على الأقل من السكان.
- الطريقة كما يلي:

a) يجري سلسلة Sequencing لكامل المجين لكل من مجموعة أولى أسوياء ومجموعة ثانية أفراد لديهم الصفة أو المرض لاكتشاف SNPs.

b) تقارن بعدها الـ SNPs المكتشفة بين المجموعتين، وتحدد تلك المشتركة مابين أفراد المجموعة الثانية (المدروسة).

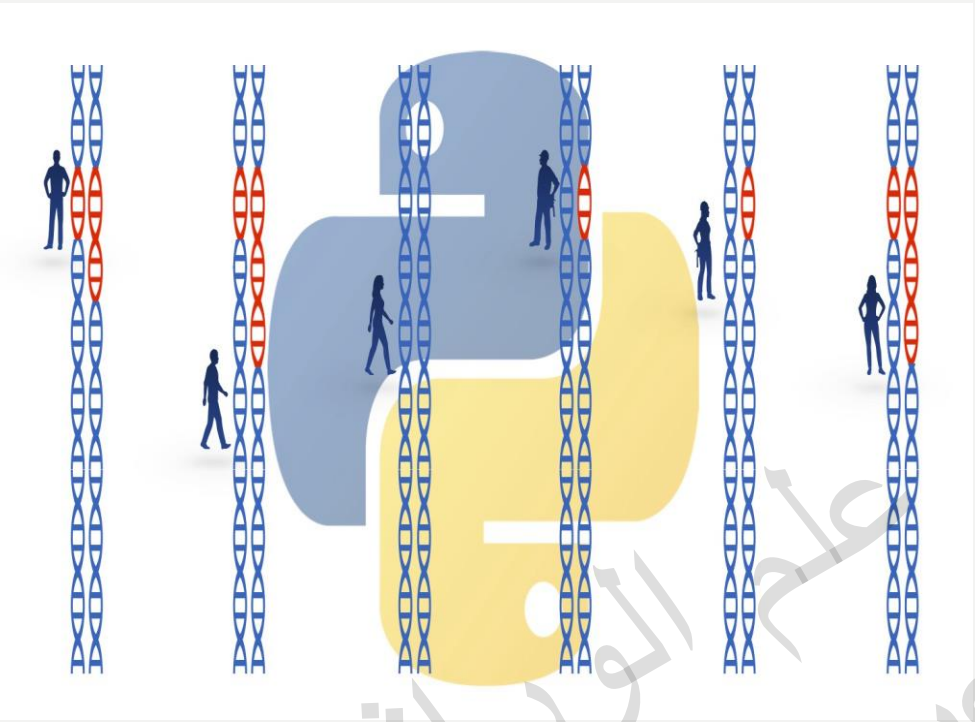
c) فقد يكون أحد هذه SNPs أو بضعة منها على علاقة بالصفة أو المرض المدروس، أو أنها قريبة من الجين أو الجينات المسؤولة أو عن الاعتلال والتي يطلق عليها اسم الجينات المرشحة (Candidate genes).





مفوضية من مقرر علم الوراثة سامر الزعبي كلية العلوم الصحية 2020-2021

الطرق المتبعة للتحقق من الخلات أو الصفات متعددة العوامل



أهم الواسمات الجينية:

II. اختلافات عدد النسخ CNVs (Copy Number variations):

- تسلسل من الـ DNA يتكرر عدد متباين من المرات بين الأفراد المختلفين.
- قد يكون هذا التسلسل قصير أو طويل و قد يكون جين كاملة.

III. التعبير الجيني التفاضلي (Differential Gene Expression):

- خطأ في الكتاب.

- وذلك لمعرفة فيما إذا كانت زيادة أو نقص التعبير عن جينات معينة لدى الأفراد هو المسؤول عن ظهور الخلة أو الإصابة بالمرض (وهو يساعد أيضاً على تأكيد CNVs).
- يرتبط ضبط التعبير الجيني مع التغييرات مافوق الوراثية Epigenetic changes التي تؤثرفي التعبير الجيني دون المساس بتسلسل الـ DNA. (المثيلة – الأستلة.....) ص56.

ولولا كثرة الباكين حولي على إخوانهم لقتلت نفسي

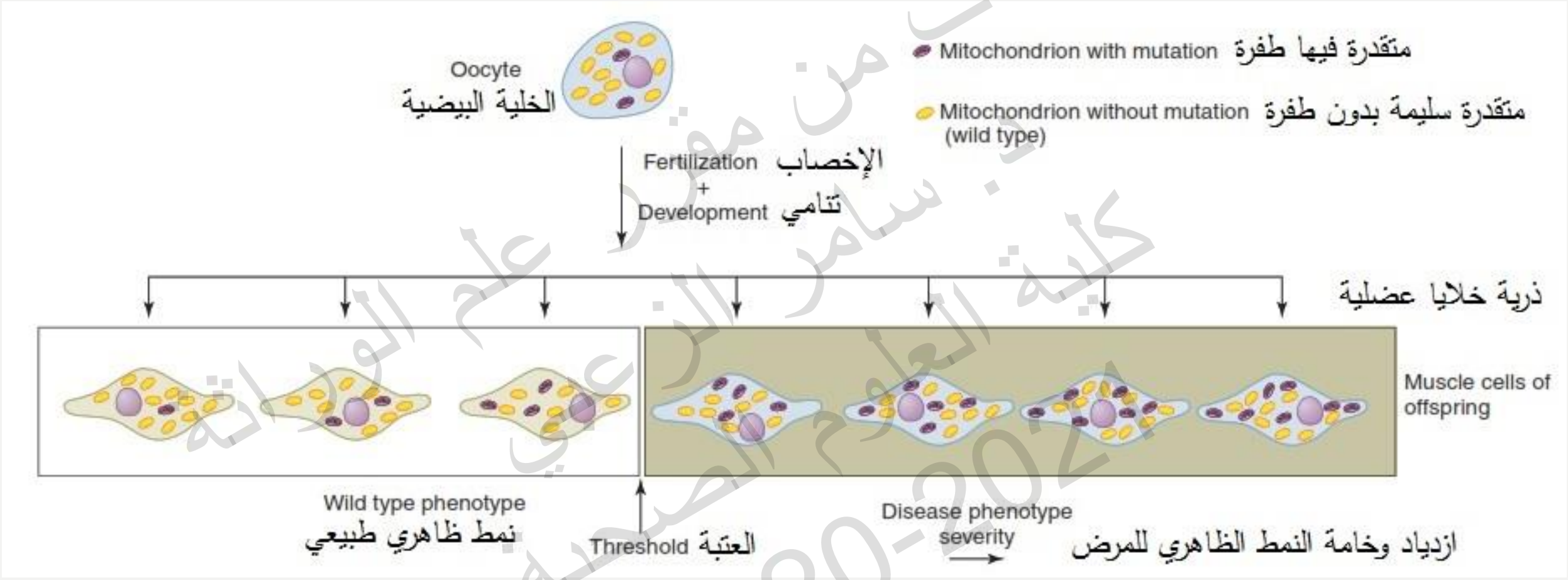
مفاتيح من مورد رئيسي للعلم العربي
كلية العلوم الوراثة
2020-2021

اضطرابات المتقدرات Mitochondrial disorders

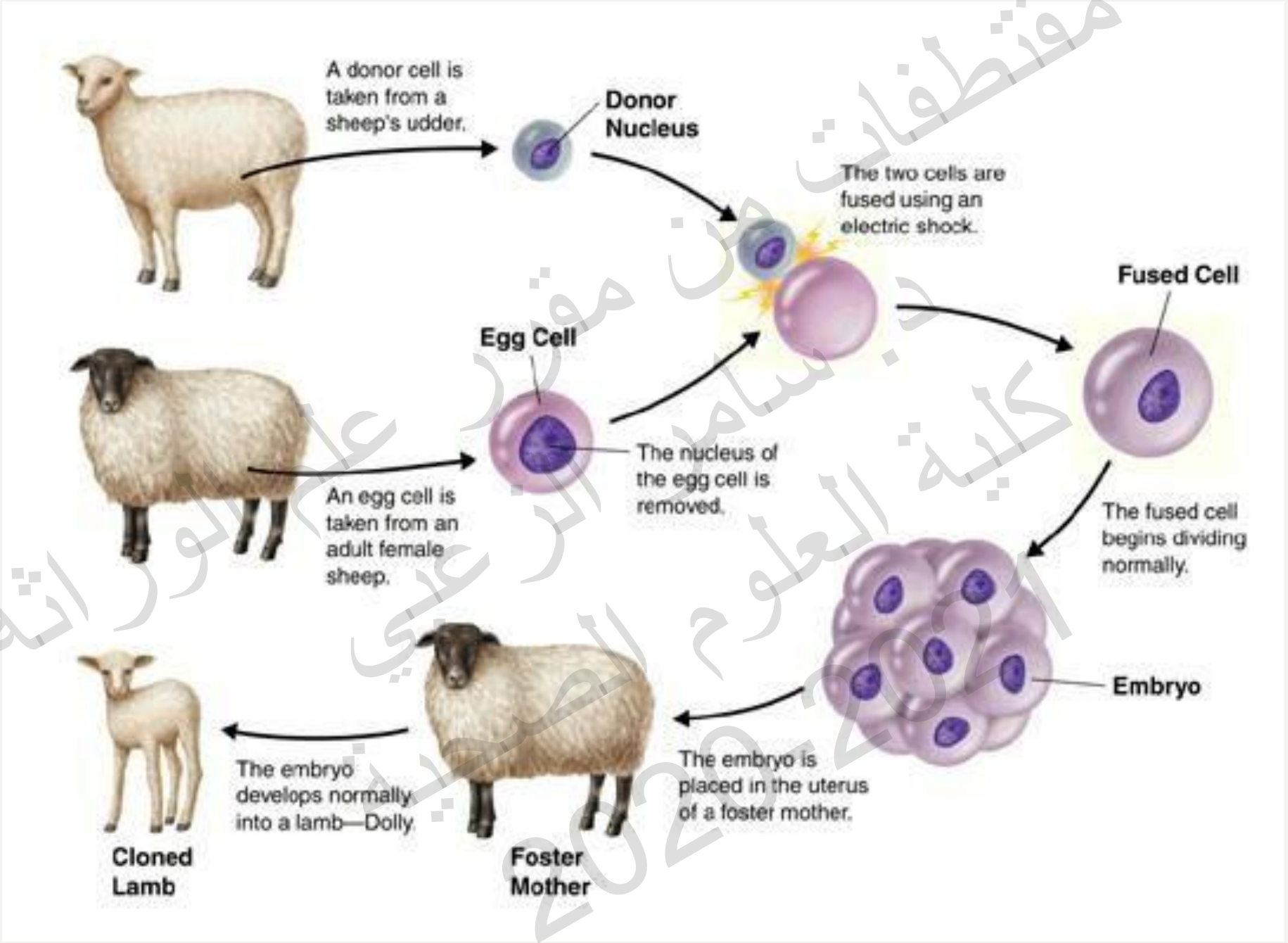
وراثة جينوم المتقدرات هو مثال على الوراثة اللامندلية

- الاختناق الجيني للمتقدرات Mitochondrial genetic bottleneck: آلية تخفض عدد المتقدرات في الخلية البيضية أثناء عملية نضجها، وتسهم هذه العملية بإزالة الكثير من المتقدرات الحاوية على تشوهات بنيوية في المجين المتقدري.
- يتضاعف عدد المتقدرات خلال الأيام الأولى لانقسام الخلايا المضغية في كل خلية.
- تتوزع المتقدرات بشكل عشوائي خلال التخلق وتشكيل الأنسجة الجنينية في الرحم.
- إذا حدثت طفرة في مجين أحد المتقدرات، فإن الصدفة التي ستحدد جهة توزع هذه المتقدرات في الخلايا البنات الناتجة وفي الأنسجة.
- حمل الطفرة المتقدري Mitochondrial mutation load: معدل الـ DNA المتقدري الطافر إلى معدل الـ DNA المتقدري الطبيعي.
- الهيولى المثلية Homoplasmy: الخلايا التي تحتوي المتقدرات فيها على المجين نفسه، سواء كلها متقدرات سليمة أو متقدرات حاوية على مجين فيه الطفرة نفسها.
- الهيولى المتغايرة Heteroplasmy: الخلايا التي تحتوي نوعان من المتقدرات حسب المجين التي تحتويها، أي متقدرات حاوية على مجين طبيعي و متقدرات حاوية على مجين طافر.
- ينتقل المجين المتقدري من الأم إلى كل أولادها.
- لا ينتقل الاعتلال المتعلق بالمتقدرات من الأب المصاب إلى أولاده.
- وجهة نظر فلسفية: أمك....أمك....أمك....ثم أبوك (مع تقدير دور الأب، الأم طاقة الحياة و الأب طاقة العيش).
- الاعتلالات مهمة تقرأ من الكتاب وأغلبها يتعلق بالتنفس الخلوي.
- تكرارية هذه الاعتلالات 1 لكل 10000 من المواليد الأحياء.
- ترتبط وخامة المرض المتقدري بـ: نوع الجين الطافر ومكان الطفرة، كيفية توزع المتقدرات الطافرة بين الأنسجة خلال مراحل الانقسام المبكرة للتطور الجنيني، حمل الطفرة المتقدري.

موقع مقدم من مقرر علم الوراثة
د. أسامة الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021



مقتطفات من مقرر علم الوراثة
د. سامر الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021



مفوضات من موقع علم الوراثة
د. سامر الزعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

ماء.....ماء
ادرسوا يا أبنائي أحسن
لكم ...
مشان بكرا تستنسخوا
مثلي
ماءءءءءءءءءء

مقتطفات من رسائل الدكتوراه في الوراثة
د. سامر الرعي
كلية العلوم الصحية
2020-2021

شكراً لاستماعكم

مقتطفات من مقرر علم الوراثة
د. سامر المرعبي
كلية العلوم الصحية
2020-2021