Genetics

Subject : Genetic diseases part 3

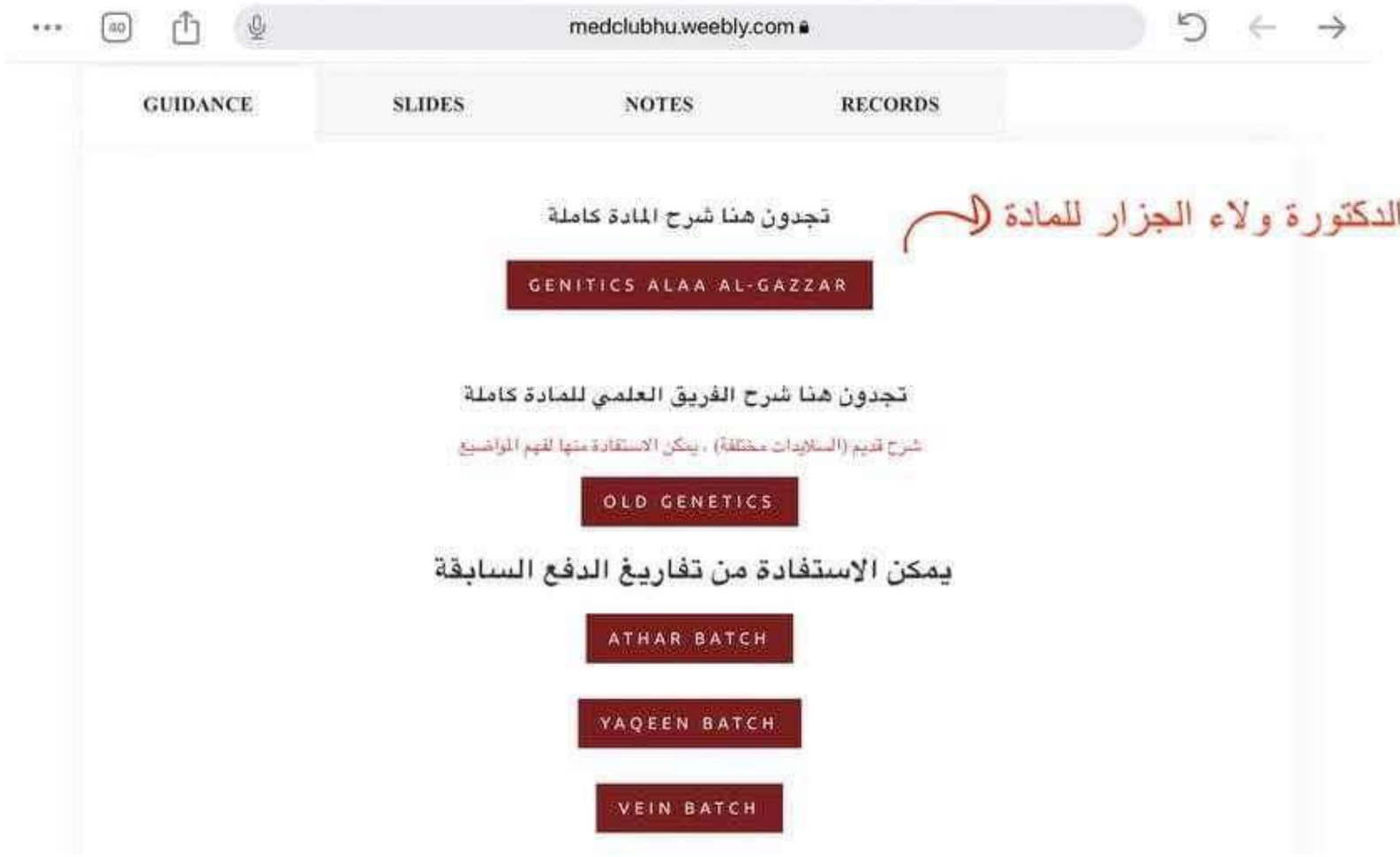
Lec no : 27

Done By : Noor Zamel

وَقُل رَّبِّ زِدْنِي عِلْمًا

للوصول الى guidance الجينيتكسو تفاريغ المادة كاملة :

تجدون في guidance مادة الجينتكس على موقع النادي :



شرح الدكتورة ولاء الجزار للمادة

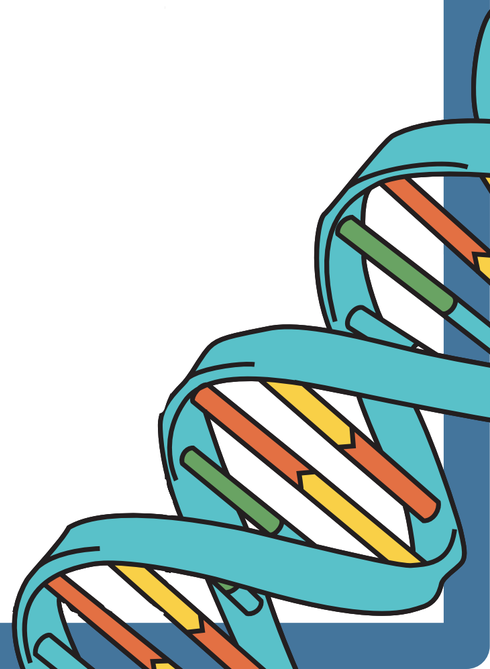
كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة التيليغرام

بعض الامثلة المذكورة بهاي المحاضرة بتحكي عن metabolic pathways احنا هم بال biochemistry بالصيفي

الدكتورة شرحتهم او (ذكّرتنا فيهم) وحكت ياي مو متذكرهم يرجع لمادة الصيفي (يعني مطلوبين منا) بس ان شاء الله ما رح تحتاجوا إنه ترجعولهم و ضحتلكم ايا هم بشكل كافي بالسلايدات

~جزء بسيط من المحاضرة حتالاقوه رخم شوي بس الباقي كتير سهل و نفس مادة التوجيهي ✨

Lec 27 ✨



Monogenic disorders

- A **single-gene disorder** is the result of a single mutated gene.
- The primary genetic defect is usually a point or frame shift mutations.
- Such genetic changes may affect the synthesis of structural or transport protein or a receptor or coagulation factor or immunoglobulin or peptide hormone or natural inhibitor or an enzyme.
- Also called **In born errors of metabolism** which means inherited defect involving one of the steps in certain metabolic pathway.

الطفرة على هيئة ←

non functional product

الـ protien product اللي طلع لو أنتج وحدة nonfunctional من خطوات أحد الـ metabolic pathways ← بسميه

جين حاله mutation وإبروتين اللي بطلعه كانت وظيفته بأحد خطوات الـ metabolic pathway بعد ماصار mutated تأثرت هاي الخطوة

Essintal Fructosuria
↳ Congenital disease
نتيجة لنقص أنزيم اسمه hepatic Fructokinase الغاية انه ال بعض harmless Fructokinase ماعنده Liver بالتالي هو عارف يكسر الفركتوز وهيلي الفركتوز ج يجي بالدم ج وبعدها ج (Fratozinia) Urine بال execrition يصير (FractoZoria)

بعض الطفرات ← وعليم harmless ثنائين *

Essintal pentosuria
هوه in born error of metabolism معناها إنزيم ع metabolic pathway الي عندنا Uronic acid pathway تاكت ال وتحديداً الخطوة الاخيرة منه كنا نحتاج أنزيم إسمه Xylulose reductase ووظيفته إنه يحول L-Xylulose إلى Xylitol وبما إنه الانزيم مش موجود ج يتراكم L-Xylulose ← L-suger هايصير metabolism بالجسم وحيصير Urine في ال execriton harmless هاي لمشكلة

- The severity of mutation depends on the function of protein being affected . Some mutations can be harmless like **pentosuria** and fructosuria(Appearance of pentose and fructose sugars in urine due to defect in their metabolisms, respectively).

طفرات ثانية harmful

- Others can be harmful due to decreased formation of an important structural protein like **collagen** or **receptor protein like LDL receptor** or some **enzymatic defect in metabolism** that causes one of the following metabolic changes:

(١) (٢)

ج تخلي عندم هلاك

الدهون ماشية بالجسم على هيئة LDL في receptors الي هم بعتيات بكونوا موجودين ع tissues وظيفتهم يعملوا Uptake لهدول ال LDL لو صار فيهم مشكلة ج يتراكم ال LDL بالدم

وال LDL منه الكولسترول الضار وأكيد حيأثر ع القلب ، ممكن يعمل جلطات

* بعض الأمثلة عن طفرات harmfull والي ممكن يأثروا على metabolic pathways

- 1. Decrease in rate of product formation:

❖ Deficiency of **glucose 6-phosphatase** liver enzyme in glycogen catabolic pathway leads to reduced formation of glucose from glucose-6-phosphate. The genetic disease is called **Gierke's glycogen storage** disease in which liver abnormally accumulates glycogen without being degraded.

أسماء ثانية لهاد المرض

→ Von Gierk's Disease

→ Glycogen Storag disease type 1

① تقليل تصنيع product معين ومثال هون الجلوكوز

- بعملية تكسير الـ Glycogen للحصول على Glucose في آخر خطوة من هاي العملية بكون عنا الجلوكوز على هيئة Glucose-6-phosphate بدنا نشيل هاي الفوسفات عن طريق أنزيم إسمه

Glucose-6-phosphatase

فالجيني تبع هاد الإنزيم صار فيه طفرة رح يأدي لتقليل تصنيع الجلوكوز وفي مرض ناتج عن هاي الطفرة اسمه ←

ونتيجة هاي الطفرة الـ liver صار يرجع يحاول يكسر الـ glycogen فبأدي لتراكم الـ glycogen

2.Decrease in rate of substrate removal :

The deficiency of **phenyl alanine hydroxylase** enzyme leads to accumulation of phenyl alanine substrate as well as its chemically deaminated products phenylketones, which appears in urine due to their excessive formation **(Phenylketonuria disease or PKU).**

Normally this enzyme converts the amino acid phenylalanine to the amino acid tyrosine, therefore patients with PKU have low levels of tyrosine. The high levels of phenylalanine metabolites affect neuronal development, which leads to mental retardation. However, the symptoms associated with this disease can be prevented with proper nutrition. ← علاج الطفل في أول أيام حياته

كمية قليلة من الـphenyl alanin وعالية من Tyrosin

Phenylalanine is an amino acid found in many proteins; therefore, patients affected with PKU can escape the disease by strictly limiting themselves to low phenylalanine protein diets, providing that the disease is detected early.

أول ٧ - ١٠ أيام
من حياة الطفل لتجنب
حصول الـ Mental reterdation

٢) زيادة تركيز الـ Substrate بسبب تقليل عملية إزالته

- نقص أنزيم phenyl alanine hydroxylase

او الجين المسؤول عن انتاجه حاروحنيه طفرة وبطل

يطلع هاد الانزيم

طيب هاد الانزيم شو بعمل ؟

بحول الـ phenyl alanine إلى Tyrosine

لما ما يطلع هاد الانزيم رح يتراكم الـ Substrate (phenyl alanine)

وما يتراكم بتحول لمواد أخرى إسمهم phenyl ketons

وإلهم اسم تاني (Deaminated products of phenyl alanine)

وبرضو بصيروا بالـ Urine في الـ execrition

واسم المرض phenylKetonuria

3.Altered feedback control:

Deficiency of **21-hydroxylase enzyme** causes reduced formation of cortisol which stops the feedback control mechanism and leads to increase secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in a disease called Congenital adrenal hyperplasia.

اسم المرض

للانزيم ال ACTH ال adrenal gland بتفكر انه ماني خلايا كافية يعملوا Cortisol فبصير فيك hyperplasia بتكثر عدد الخلايا

- *adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is produced & secreted by the anterior pituitary gland. Its principal effects are increased production & release of cortisol by the cortex of the adrenal gland.*

(٣) بقيل في عملية الFeedback

- في عنا أنزيم اسمه 21 - hydroxylase هادا الانزيم مسؤول عن تصنيع الهرمون اللي إسمه Cortisol في ال adrenal gland

بعد ما يتصنع في هرمون تاني اسمه ACTH موجود في ال antirior petuitary gland مسؤول انه يروح لل adrenal gland عشان يطلع ال Cortisol منو

بعد ما يطلع ال Cortisol منو يروح ال Cortisol بعمل negative Feedback inhibition ، بوقف انتاج ال ACTH

حلبي لو كان الجين المسؤول عن تصنيع ال 21 hydroxylase Enzyme فيه طفرة شو رح يصير ؟

ال ACTH رح يضل يطلع بعطي اشارة لل Adrend gland بعمل Cortisol وتطلعه بس ما في انزيم يصنّعه ف ال Cortisol ما بتصنّع وما بطلع

⇐ بالتالي ما في negative Feedback inhibition يمنع تصنيع ال ACTH ف رح تضل تتصنع وبنفس الوقت ما في Cortisol

Genetic disease penetrance

يعني نسبة الاشخاص اللي عندهم هاي الطفرة مع أعراض

- The penetrance of a disease-causing mutation is **the proportion** of individuals with the mutation **who exhibit clinical symptoms**.
- For example, if a mutation in the gene responsible for a particular genetic disorder has 95% penetrance, then 95% of those with the mutation will develop the disease, while 5% will not.
- **Complete penetrance** if clinical symptoms are present in all individuals who have the disease-causing mutation.
- **Reduced or incomplete penetrance** , means that clinical symptoms are not always present in individuals who have the disease-causing mutation.

مثال لو في طفرة معينة بتصير جين الـ Penetrance
تبعها ٩٥٪ هاد يعني انه ٩٥٪ من
الاشخاص الحاملين هاي الطفرة رح تظهر عليهم الاعراض

⇒ يعني اي حد عنده هاي الطفرة رح تظهر الاعراض عليه

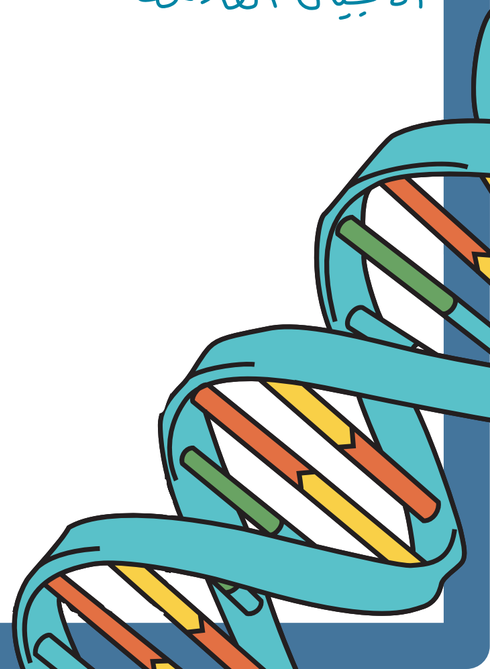
⇒ المقصود انه مش دايماً رح تظهر الأعراض + الاغلب ما رح تظهر عليهم أعراض

Pedigree

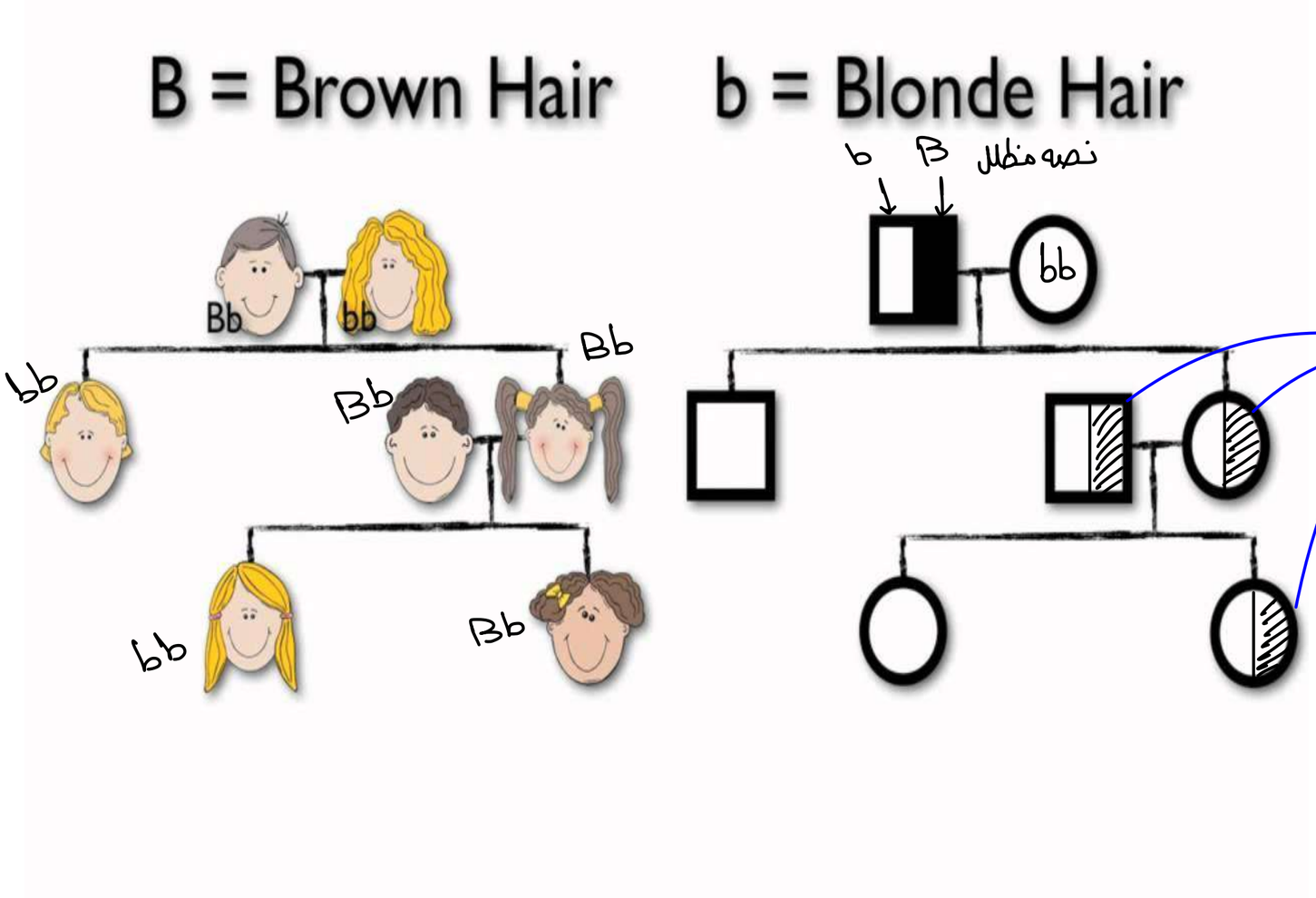
الشجرة الجينية

- Is a family genetic tree which describes the interrelationship between parents and children for a particular trait.
- The pedigree not only gives genetic information about the history of the family for certain trait, but also can predict to some extent the segregation of this trait in future generations.
- In a pedigree, squares represent males and circles represent females. Horizontal lines connecting a male and female represent mating. Vertical lines extending downward from a couple represent their children. Dark color represents individuals affected by the disease while white color indicates healthy individuals.

مش بس بتعطينا معلومات عن العائله برضو بنقدر نتوقع الاجيال القادمه



النادي الطبي



Mode of inheritance for monogenic disorders

عملية توارث الـ monogenic disorders

- The mode of inheritance for monogenic disorders can be either **autosomal dominant** or **autosomal recessive** or **sex-linked**

يعني الجين محمول ع الكروموسومات من 1-22 وساعة يعني اليل واحد يكفي لظهور المرض

الجين محمول ع الكروموسومات من 1-22 وهنتحي يعني بشرط وجود اليلين لظهور المرض

Sex chromosomes الجين محمول ع

a-Autosomal dominant disorder:

Autosomal (defective gene is present on one of the 22 somatic chromosome pairs) .

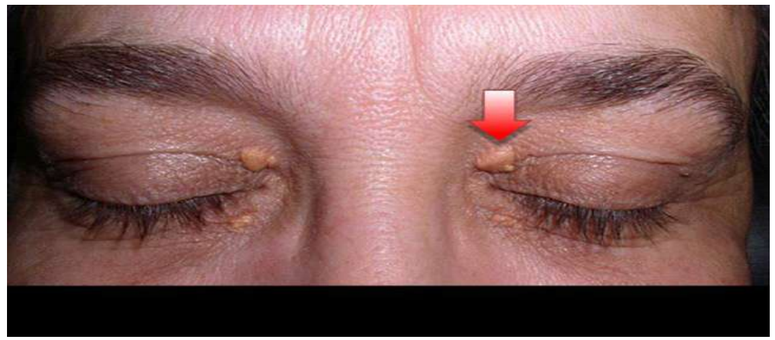
The phenotypic properties of the dominant disorder (symptoms) will appear even when the individual has mutation in only one copy of the two gene alleles (heterozygous) .

بتكفي وحدة Copy

النادي الطبي

مثال على أمراض سائدة

- **Example**:



-Familial hypercholesterolemia:

نتيجة طفرة بجين واحد فقط

- Monogenic disorder, autosomal dominant.
- LDL receptor gene mutations. ← الجين اللي تأثر كان يعمل receptor للـ LDL فبالتالي رح يتراكم الـ LDL
- Very high plasma cholesterol and LDL-C levels.
- Premature CHD (teenage years).
- Lipid deposits at eyelids, tendons, hand, cornea.
- Heterozygotes: also symptomatic, develop CHD at the age of 20s-50s.

b-Autosomal recessive disorders:

ما بيظهر الا لو كان في الليلين للمرض من الوالدين

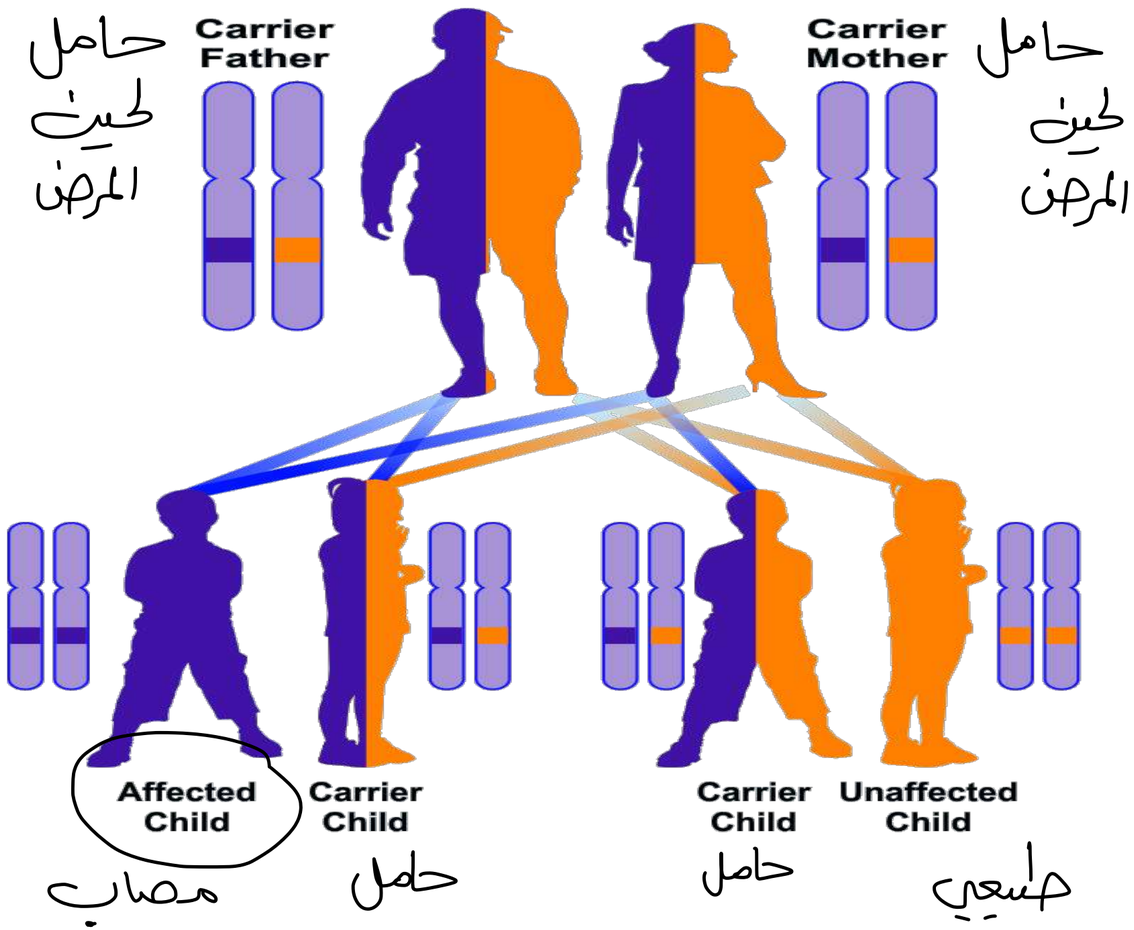
متى يتصير ؟
لما يكون الابوين حاملين للمرض

- Both parents are heterozygous of this mutation and they are normal carrier or sometimes show mild clinical symptoms. Therefore, autosomal recessive defect has **disease symptoms only in homozygous children** who inherit one recessive allele from each parent.

* الحامل للمرض يكون طبيعي أو عنده أعراض بسيطة

النادي الطبي

Autosomal Recessive



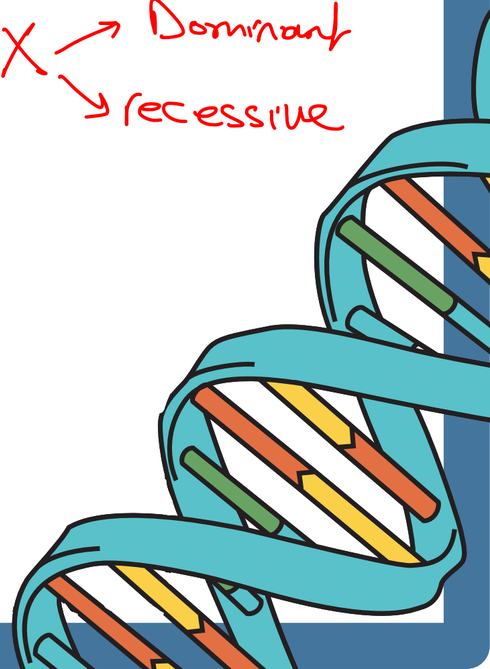
c. Sex -linked disorders

- Genes carried either on the y or x sex chromosomes are called sex linked.
- The disorders which are transmitted as y-linked are very rare.
- In contrast the x-linked defective alleles can be inherited either as x-linked recessive or dominant disorders similar to that of the autosomal genetic transmittance.

y → rare

X → Dominant
↘ recessive

زي الكروموسومات
من 22 – 1
سائد و منتحي



- As females have two x- chromosomes, they are usually unaffected carriers of x-linked recessive disease trait, unless they are homozygous for the mutated allele (very rare). However males who have only one copy of the x chromosome may develop the clinical symptoms of the disease from the mutated allele (e,g (1) Hemophilia and (2) Duchenne muscular dystrophy).

Female
XX
* لو كان المرض هتنحي ال Female هايظهر عليها الا اذا ال X 2 عندهم الجين المنتحي وهاد الاشي كتير نادر

male
XY
* لو كان المرض هتنحي ال male بكفي أليل واحد من المرض لظهوره لانه المرض محمول ع ال X و ال male عنده X وحدة
ومثال مرضين

هدول المرضين نادر مايصيبوا ال females لإنهم X recessive

- The x-linked dominant disorder is rare, which shows the clinical symptoms in the heterozygous female or in a male with single copy of the mutated allele.

❖ **X-linked hypophosphatemia (XLH) or X-linked dominant hypophosphatemic rickets or X-linked vitamin D resistant rickets :** a form of rickets, this disease occurs due to an excess excretion of phosphates from the body, which results in bones being unable to properly calcified and having short stature.

X-linked dominant اما ال
بصيبوا ال male و ال
female ويجتروا
rare

يكفي أليل واحد من المرض

واسم رابع (نفس المرض بس مش نفس السبب)

Autosomal hypophosphatemic rickets

مثال عليه ← الكساح
وال ع أنساء

نتيجة لنقص الفوسفات وليس الكالسيوم ف علاجه مش VD

- It is associated with a mutation in the PHEX (**Phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked)** gene sequence. The PHEX protein regulates another protein called fibroblast growth factor 23 (produced from the FGF23 gene).
- Fibroblast growth factor 23 normally inhibits the kidneys' ability to reabsorb phosphate into the bloodstream.
- Gene mutations in PHEX prevent it from correctly regulating fibroblast growth factor 23. The resulting overactivity of FGF-23 ↓ reduces phosphate reabsorption by the kidneys, leading to hypophosphatemia and the related features of hereditary hypophosphatemic rickets.

لو صار طفرة بجين الـ PHEX مارح يكسر الـ FGF23 ورح يطلع الـ (P) مع الـ Urine ويقل العوسفات بالدم

كيف بصير الكساح الناتج عن نقص الـ phosphate؟

- في جين اسمه (PHEX) ع الكروموسوم X

مسؤول عن تصنيع بروتين ينظم نسبة العوسفات

إذا صار طفرة براه جين البروتين إلي بطلعه

رح يبطل ينظم نسبة الفوسفات بالجسم

طيب قبل مانكمل كيف بنظم أصلاً نسبة الـ (P) ؟

← في بروتين إسمه FGF23 مهمته يمنع الـ kidny ارجا تعمل إعادة إمتصاص للعوسفات بالتالي رح ينزل بال Urine وظيفة الـ PHEX من اسمه endopeptidse يعني رح يكسر البروتين الي إسمه FGF23 وبطريقة ثانية يعمله inhibition

وبمنع الـ (P) إنه ينزل لل Urine

- **Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR)** is a rare hereditary disease in which excessive loss of phosphate in the urine leads to poorly formed bones (rickets).
- ADHR is caused by a mutation in the fibroblast growth factor 23 (FGF23). *FGF23* is located on chromosome 12.

- ADHR may be lumped in with X-linked hypophosphatemia under general terms such as *hypophosphatemic rickets*.

- Mutations in *FGF23* that render the protein resistant to proteolytic cleavage leads to increased activity of FGF23 and the renal phosphate loss found in the human disease autosomal dominant hypophosphatemic rickets.

حكينا في اسم رابع لمرض الكساح

هوه نفس المرض لكن هيك نفس مشكلة الجينات

- المشكلة هون بتكون بجين الـ FGF23 اللي هوه موجود ع autosomal chromosomal رقم 12 وليس ع الـ X

- لما تجيي طفرة بهاد الجين رح يصير تحوّر بالبروتين FGF23 وماح يتعرّف عليه الـ PHEX بالتالي ما بقدر يكسره

- **Y-Linked**: These conditions affect only males and carrying a copy of the mutated allele always results in the disease phenotype because men only have one copy of Y.
- It is inherited from father to son affecting all children males.
- Y-linked diseases are generally rare as there are few genes contained on this relatively small chromosome.
- It has been linked to male infertility as a number of genes crucial to spermatogenesis are present on Y chromosome.
- One such condition, **Sertoli syndrome**, results in the complete absence of the germ cells in the testis.

↳ infertility بأدي لـ

بصيب الـ males بس وأليل واحد بكفي
لانه أصلاً ماني عنو Y وحدة

مثال عليه: Sertoli Syndrome
وكتير نادر إنه يكون متوارث وبالعادة
يكون بسبب طفرات

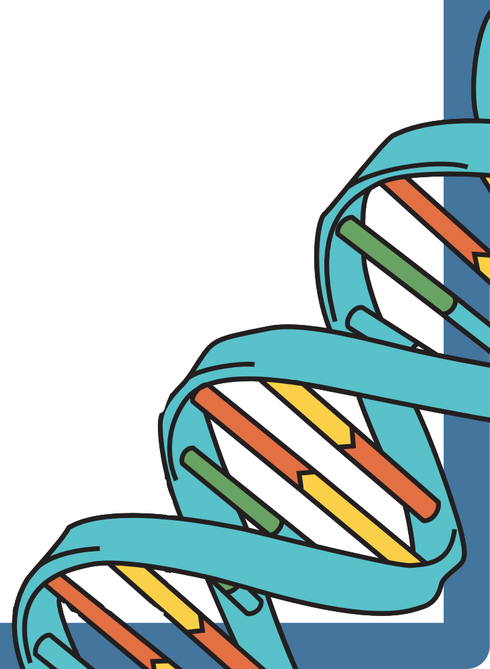
Multifactorial (multigenic) disorders

ما بدنا نعرف عنهم إلا اللي محدد

- These disorders are influenced by the contribution of multiple genes that act together in combination with environmental factors.
- Although these complex disorders often cluster in families, their genetic inheritance usually do not follow simple Mendelian patterns. Therefore, it is difficult to determine a person risk of inheriting the disease or the genetic transfer of these disorders.

أمراض تتأثر مجموعة جينات ومرات برضو عوامل بيئية بتسببوهم

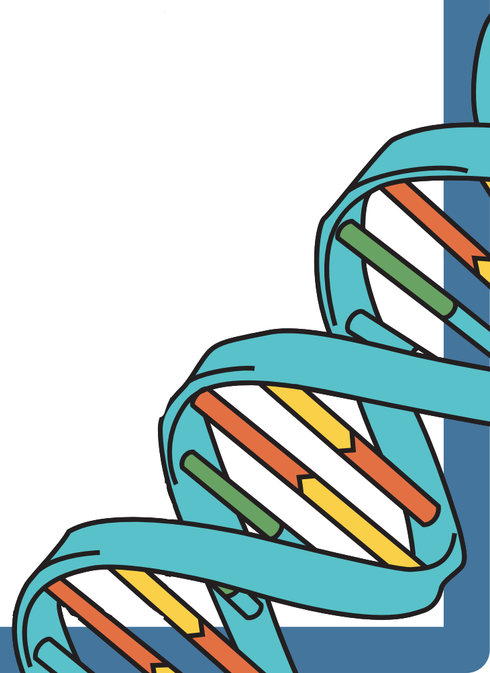
* صعب نحدد السبب



- complex disorders are also difficult to study and treat because the specific factors that cause these disorders have not yet been identified.

  Multifactorial genetic diseases represent the single largest class of inherited disorders affecting human population and include **alzheimer**, **cancer**, **coronary heart disease**, **diabetes**, **epilepsy**, **hypertension**, **obesity** and **schizophrenia**.

أمثلة على هاي الأمراض

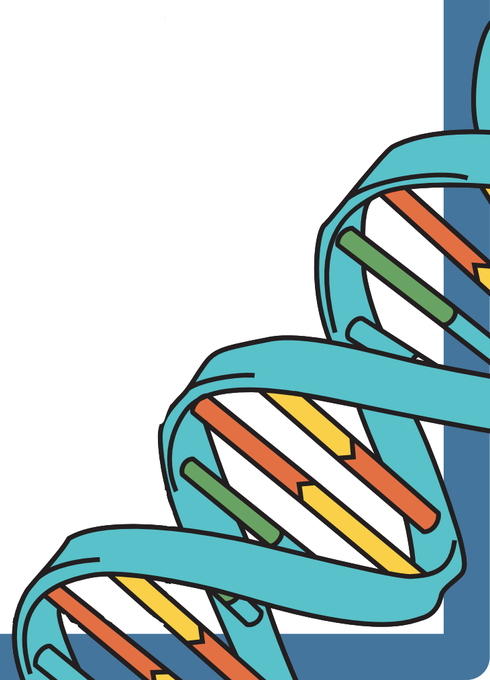


- The role of genetics in these diseases is supported by:

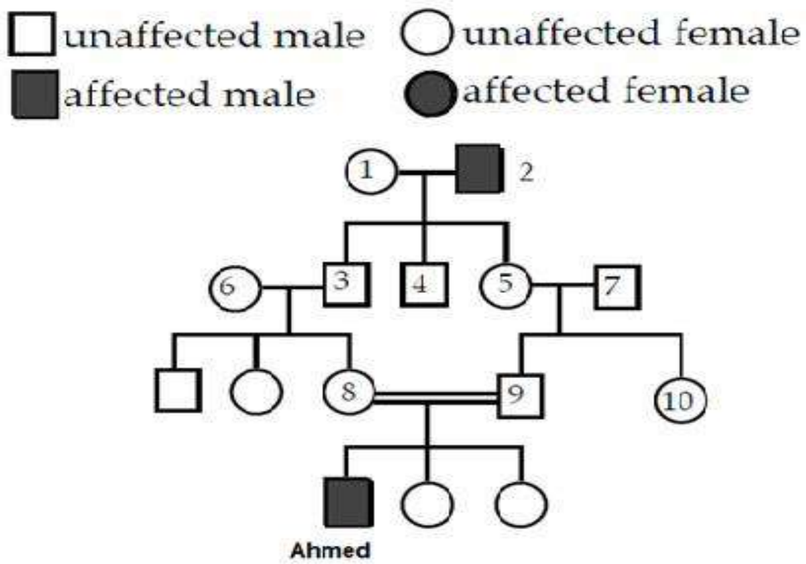
a. Their high frequency in certain ethnic groups.

b. Involvements of family history.

c. Detection of several oncogenes in tumorgenesis.



- Ahmed, a second-year student at the Hashemite university, failed physics. His parents are both physicists, but he remembers that his great grandfather also failed physics. Ahmed constructs the following family pedigree and is convinced that his poor performance in physics is an inherited genetic trait. If Ahmed's hypothesis is true, what is the most likely mode of inheritance?
- Individuals marrying into the family are homozygous for the wild-type (normal) allele. The genotype of individual 10 would be……(Use G or g to denote the alleles of this gene.)



Autosomal Recessive / GG or Gg