



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب والرياضيات

قسم الرياضيات الطبية

دراسة وراثية للمصابين بالميموفيليا نوع A

باستخدام النموذج الرياضي

بإشراف

أ.م.د. حيدر محيال مطر

م.الاء حسين خليل

مقدم الى جامعة القادسية / كلية علوم الحاسوب والرياضيات / قسم الرياضيات الطبية

جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

أعداد الطالبة

زهراء صدام جيثوم

١٩٠٨م

١٤٣٩هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَن لَّيْسَ لِلإِنسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴿٤٠﴾ وَأَن

سَعِيهِ سَوْفَ يُرَى ﴿٤١﴾ ثُمَّ يُجْزَاهُ الْجَزَاءَ

الْأَوْفَى ﴿٤٢﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة النجم (الآية من ٣٩ - ٤١)

الأهداء

أهدي عملي المتواضع هذا الى صاحب العصر والزمان (محجل الله
فوجه الشريف) ثم الى والدي العزيز الذي طالما تعب من اجل تلبية
طموحي العلمي واكمال دراستي والى والدتي الحبيبة التي سهرت
لاجلي ولبت لي كل ما احتاج من معونة للوصول الى الهدف
المرسوم وهو اكمال دراستي ثم خدمة وطني العزيز ... والسلام .

تذكر و تقدير

الحمد لله الذي لا يبلغ مدحه القائلون ، ولا يحصى نعمائه العادون ، ولا يؤدي صفته مجتهدون ، احمده استتماما لنعمته وفضله وكرمه والصلاة والسلام على سيد الخلق اجمعين المصطفى محمد صلى الله عليه واله الطاهرين .

بورك اساتذتي المشرفين كل من الاستاذ الدكتور حيدر عيال مطر والاستاذة الدكتورة آلاء حسين خليل على نور علمهم وطول باعهم وسعة اطلاعهم ، غرسهم نام وبحرهم طام وسحابهم هام فنعم الاستاذة انتم في رحاب اليقين ومحراب العلم المبين .

يدعوني الوفاء والعرفان ان اتقدم بجزيل شكري وعظيم امتناني الى والذي العزيز لتسهيل وتذليل كل الصعوبات التي واجهتني خلال البحث وما قدمه لي من دعم لا محدود ومساعدة كبيرة .

كما اتقدم بخالص شكري وامتناني الى السيد رئيس قسم الرياضيات الطبية لما قدمه من مساعدة ودعم .

واخر دعوانا ان يجزي الله الجميع خير الجزاء ان الله على كل شيء قدير .

طالبة البحث

الخلاصة :

يعمل تطبيق البرنامج الذي يحاكي هذه العملية على النحو التالي : يتم إدخال عدد السكان $N = 1000000$ أنثى من النوعين XX , $\bar{X}X$ وكذلك $N = 1000000$ من الذكور من النوعين XY , $\bar{X}Y$ موزعة في النسبة المئوية α , β , $1 - \alpha$, $1 - \beta$. يتم تطبيق خوارزمية العشوائية في كل السكان للتأكد من أن الاقتران هو عشوائي .

بالنسبة إلى الخيار A : يتم تحديد الجدول 3 مع الاحتمالات ذات الصلة على سبيل المثال ، بالنسبة للزوج الأول في الجدول XY - XX الأنثى الأصحاء والذكور الأصحاء يتم إدخال احتمالين للنسل XX أو XY ، يتم اختيار واحد منهما بشكل عشوائي ، على سبيل المثال XX ثم يتم كتابتها في الحرف الذي يحتوي على أحفاد الجيل المعني . وينطبق الشيء نفسه على جميع أزواج N . بعد ذلك يتم تقسيم كل نتيجة إجمالية إلى عدد الإناث وإلى عدد الذكور على التوالي ، من أجل الحصول على النسب المئوية من $G2$ ، والتي تقارن مع الاحتمالات النظرية لكل زوج ، يتم اختيار اثنين من النسل بحيث يبقى عدد السكان ثابت في الجيل القادم بالإضافة إلى ذلك إذا كانت النتائج $\bar{X}X$ للاستخراج من الجدول 5 ، فإنه لا يتم حسابها في أي مكان .

بالنسبة إلى الخيار B يكون الإجراء هو نفسه بالنسبة إلى الخيار A مع وجود الاختلاف التالي : إذا كان الاستخراج العشوائي لأحد السلالات يؤدي إلى $\bar{X}X$ ، فيتم إلغاء الاستخراج ويتم استخراج جديد من أجل الحصول على اثنين من ذرية قابلة للحياة لكل زوج .

الفضل والوفاء
حماة الصلوات حماة الصلوات

المقدمة واما حادة النظر

المقدمة :

يتم تصنيف الاضطرابات الوراثية إلى وحيدة المنشأ و الكروموسومات والشذوذات و الاضطرابات متعددة العوامل وهي الأمراض التي تلعب فيها العوامل الوراثية دورًا مهمًا في المسببات .

يتم ظهور اضطراب العوامل المتعددة من خلال التفاعل بين العوامل البيئية الوراثية في حين أن الاضطرابات وتشوهات الكروموسومات أحادية الجين هي طبيعة وراثية بحتة . ومع ذلك فإن الهيموفيليا الموروثة في شكل أحادي الجين يمكن أن تتأثر المظاهر السريرية لها بالعوامل الوراثية الأخرى ، وبالتالي دحض الحدود بين الأمراض أحادية الجينوم ومرض متعدد العوامل multifactorial .

ان ما يقارب 85 - 80 ٪ من مرضى الهيموفيليا A و 15-10 ٪ لديهم مرضى الهيموفيليا B ولم يتم تشخيص مرض الهيموفيليا عند الأطفال الذين لديهم تاريخ عائلي إيجابي بعد فترة وجيزة من الولادة في بعض البلدان بسبب ضعف المشورة حول دور تاريخ العائلة والوراثة (Hazewinkel et al 2003) وأيضا ان ما يقارب 30 ٪ من الهيموفيليا الناجمة عن العفوية التي ليس لديهم تاريخ عائلي (Hoyer 1994) .

ومع ذلك ، توجد أشكال مكتسبة من مرضى الهيموفيليا بشكل كبير في المرضى الأكبر سنا بسبب المانع أو الأجسام المضادة التلقائية النامية ضد FVIII أو الأورام الخبيثة الدموية ولكن غالبية الحالات تكون موروثة والتي يكون معدل حدوث الهيموفيليا المكتسبة حوالي 1 : 1000000 مريض (ماسيمو وجوسيبي 2008) .

ان تحييد وظيفة تركيزات عامل التخثر المملوءة وزيادة الامراضية للمرضى الذين يعانون من الهيموفيليا وأحيانًا تكون مرتبطة باضطرابات الجهاز المناعي أو السرطان أو تفاعلات الحساسية تجاه بعض الأدوية (Michael 2014؛ Soucie 2014) .

الهيموفيليا (A) هو اضطراب النزيف البشري الأكثر شيوعا (pecorara 1987) الذي يحاكي شخص واحد من الذكور في 5000 منهم . ان انتشار Hemophilia A في العراق 3.6 من الأفراد لكل 100000 الأمم المتحدة 2006 .

يعتبر الهيموفيليا A نموذجًا جيدًا لدراسة الطفرة لأن نسبة انتشارها عالية نسبيًا ونمطًا ظاهريًا متغيرًا متضمنًا عدم التجانس الأليلي والنسبة العالية للطفرات الجديدة

التي جعلت حالة النقص في العامل VIII تؤثر في المسار المؤدي الى تجلط الدم المتأصل ، ومن المؤكد أن الأمراض المرتبطة بالكروموسوم X تتبع من مجموعة متباينة الجنس من الآفات الجينية .

يتكون جين Factor VIII من exons26 و introns25 يمتد 186Kb مع GC عالي المحتوى يجعله سهل الالتفاف يؤدي الى حدوث نسبة عالية من الطفرة ومعدل تحورها هو $(2.5 - 4.2 \times 10^{-5})$ (شتر اوس 1967) وترميز 2332 الأحماض الأمينية .

ان انخفاض مستويات البروتين FVIII يسبب الطفرات في هذه النتيجة الجينية في الهيموفيليا A ويمكن أن تنشأ أيضاً من عيوب خارج جين FVIII ، كما هو الحال في نوع Von Willebrand (نوع نورماندي 2) الذي فيه خلل جزيئي في نطاق ربط FVIII قد ينتقل العامل Willebrand الذي هو الهيموفيليا أو يظهر من طفرة عفوية (Roberts and Hoffman 2001) .

اعتماداً على مستوى نشاط FVIII ، قد يوجد مرضى بالهيموفيليا مع كدمات سهلة غير كافية للتخثر في الإصابة الصدمة أو في حالة الهيموفيليا - النزف العفوي . (villoutreix 2002) سيستخدم مصطلح " الناقل " للإشارة الى ابنة فرد مصاب بالهيموفيليا الكلاسيكية ومع التاريخ العائلي للهيموفيليا الشديدة التي يمكن تتبعها في خط الأنثى وقادر على مرور طفرة وراثية مرتبطة بمرض وقد تظهر أو لا تظهر أعراض المرض (هابارد 2005) .

أهداف الدراسة :

تم إجراء العديد من الدراسات المتعلقة بالكشف عن جين الهيموفيليا في العالم حول هذه المسألة .ولهذا السبب تهدف هذه الدراسة إلى:

- أ - تحديد الطفرة المشتركة لجين FVIII .
- ب - التحقيق في العلاقة بين الطفرات وأعراض شدة المرض .

1. الهيموفيليا :

1.1. التعريف :

الهيموفيليا A و B هما العيبان الوراثيان الوحيدان للتخثر الوراثي وهما من نوع الوراثة المرتبطة بالجنس وهما غير قابلين للاكتشاف سريريًا ، كما تشير بيانات جديدة أنه على العموم ، قد يكون الهيموفيليا B أقل شدة من مرض الهيموفيليا A . (Tagariello et al 2009) .

في عام 1964 ، طرح كل من ديفي وراتنوف وماكفارلين اقتراحًا بوضع عدد من عوامل التجلط في آلية متسلسلة . في هذا الترتيب ، تم تشغيل كل عامل تجلط zymogen إلى الانزيم البروتيني الذي نشط بعد ذلك التوليف إلى أن تشكل الثرومبين . واعتبرت العوامل الثامن والتاسع ليكون proenzymes في وقت لاحق عامل VIII عند تفعيله من قبل الثرومبين ، تبين أنه لا يمكن أن يكون ال proenzyme ولكن كعامل مساعد لعامل IXa تم تعديل فرضية الشلال بحيث يتم تأكيد الدور الأساسي لعامل factor VII - factor المعقد في بداية تجلط الدم (Broze 1995) .

2.1. المسببات والأمراض :

الهيموفيليا A هو اضطراب غير متجانس ينتج عن عيوب في جين العامل VIII الذي يؤدي إلى غياب أو انخفاض مستويات الدوران للعامل الهادف VIII ويمكن أن ينتج الإجراء المخفض عن كمية مخفضة من بروتين العامل VIII أو وجود بروتين غير طبيعي وظيفيًا ، أو خليط من كليهما . ولكي يكون العامل VIII عامل مساعد فعال لعامل IXa يجب أولاً تنشيطه بواسطة الثرومبين وهو تفاعل ينتج عنه إنشاء متباين الوحدات الثلاثية heterotrimer مكون من مجالات A1 و A2 و A3 و C1 و C2 للعامل VIII في معقد مع الكالسيوم (فاي 1988) .

بسبب عدم التجانس من العامل VIII ، يبدو أن بعض الأنماط الوراثية FVIII تمنح خطرًا أعلى للتكوين المانع من الآخرين ، والأفراد الذين لديهم نفس النمط الوراثي FVIII قد يكون لديهم اختلاف في مخاطر تكوين المثبط (Shepherd 2015) . ان صيغة Haldane`s يمكن التنبؤ بها والتي يتم تجنيد 1/6 الجينات النازفة في كل جيل ومن ثم فإن مرض النزف الدموي A يظهر درجة عالية جدًا من عدم التجانس الطوراني

الذي يعقد التشخيص الناجم عن الحمل والولادة اللازمة للاستشارة الوراثية وتقديم مجموعة كبيرة من البيانات حول الاتصال بين بنية ووظيفة العامل الثامن .

تحتوي الهيموفيليا A و الهيموفيليا B على تعبيرات إكلينيكية مشابهة والتي تعتبر العامل VIIIa والعامل IXa ضروريان لتشكيل مجموعة tenase المعقدة . يؤدي عدم وجود أي عامل منشط إلى نقص مماثل في نشاط Xase الموجود في الصفائح الدموية مع تكاثر الثرومبين المخفف لاحقاً بحيث يتأخر تشكيل الجلطة . تكون الجلطة التي يتم

تكوينها قابلة للتفكك ، سهلة النضج ، وعرضة للإصابة بالفيرين وكلها تؤدي إلى النزيف الشديد وضعف التام الجروح (هوفمان 2001) .

3.1. آلية التخثر :

يشار إلى أن التخثر الدموي كما يشار إلى التوازن الذي يمكن الكائنات الحية من : (1) إغلاق الأوعية الدموية التالفة ، (2) الحفاظ على الدم في حالة السوائل ، و (3) إزالة الجلطات الدموية (الخثرات) بعد استعادة سلامة الأوعية الدموية (هنري وآخرون 2013) . ان التوازن هو نظام الحماية او المحافظة على سلامة نظام الدورة الدموية المغلقة ذات الضغط العالي (Hongmin 2005) ، والتغيرات اللاحقة لإصابة الأنسجة والاعوية الشعرية وتهتك الأوردة والشرايين تؤدي إلى تسرب الدم إلى الأنسجة الرخوة أو النزيف الخارجي ولتجنب فقدان الدم الزائد ، يتم استدعاء نظام مرقئ يحتوي على الخلايا البطانية لتقوم بتضييق الأوعية ثم تجمع وتكتل الصفائح الدموية (مرقئ ابتدائي) وبروتينات تجلط الدم البلازما (مرقئ ثانوي) إلى لعب دور مباشر بعد إصابة الأنسجة وهو سد العجز في الصفائح الدموية من خلال التطورات في التصاق الصفائح الدموية والتجميع . يمكن اعتبار تجلط الدم آلية لتحقيق الاستقرار السريع لسدادة الصفائح غير المستقرة مع تجلط الليفين ، وتتكون عملية التخثر من مسارين منفصلين ؛ المسار الجوهري والمسار الخارجي (راتنوف ودافي 1964) .

يتم تنشيط نظام الاتصال عن طريق الاتصال السطحي لإنشاء تجلط خلال المسار الجوهري ويبدأ النظام الداخلي عندما يتم تنشيط العامل الثاني عشر عن طريق ملامسة البطانة التالفة التي تربط العامل الثاني عشر بالكولاجين المعرض في موقع إصابة جدار الوعاء.

يمكن تنشيط العامل الثاني عشر أيضا عند بدء المسار الخارجي ، تحلل الفيبرين ، توليد الكينين وتفعيله ، بالاقتران مع kininogen عالي الوزن الجزيئي (HMWK) وهو عامل مشترك في kallikrein وتفعيل العامل الثاني عشر والعامل FVIII يقوم بتحويل prekallikrein (pk) إلى kallikrein وينشط العامل الحادي عشر إلى شكله الانزيمي عامل IXa (موريسي وآخرون 1993) .

يتم تنشيط العامل X على سطح الخلية الذي ينطوي على تنشيط العامل X المعقد (معقد tenase) لعامل IXa ، الثرومبين ينشط FVIII على سطح الصفائح المنشطة بوجود أيونات الكالسيوم Ca والفوسفات الليبيدية sphospholipids .

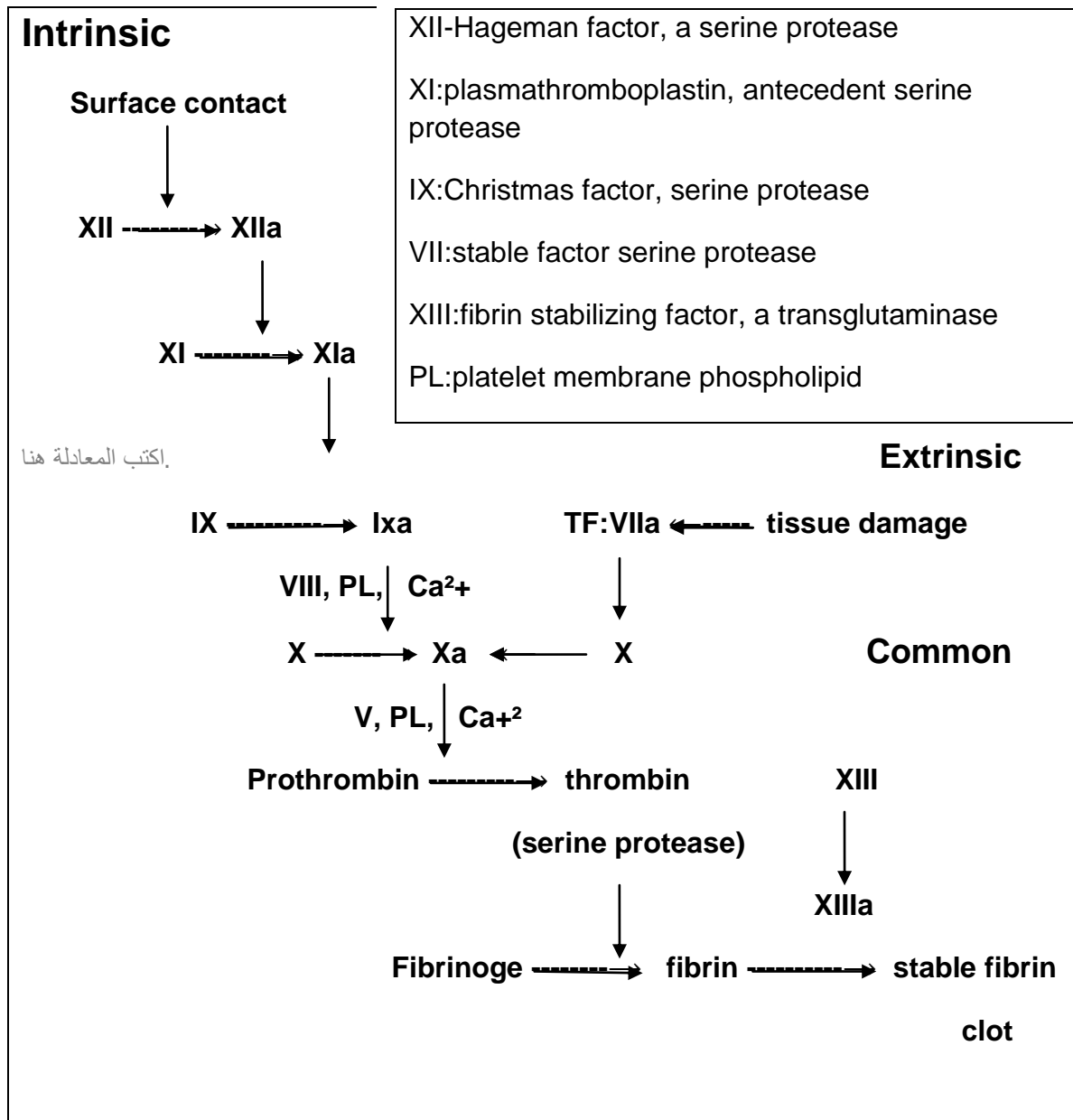
يلعب عامل Xa دورًا مركزيًا في سلسلة التجلط لأنه يحتل نقطة حيث تتقارب المسارات الداخلية والخارجية ويعتقد أن المسار الخارجي مسؤول عن التوليد الأولي للعامل المنشط X العامل Xa في حين أن المسار الجوهري يؤدي إلى توسع جيل العامل Xa كما يمكن لعامل IXa و FXII أيضًا تنشيط العامل FVII (Morrissey 1993) .

يبدأ المسار الخارجي عندما يكون العامل النسيجي الذي ينطلق من الخلايا التالفة على اتصال بالبلازما بعد الإصابة الوعائية ويعمل سطح الخلية كمستقبل لعامل FVII ومعقد العامل VIIa كمستقبل لعامل الأنسجة على سطوح الخلية لتكوين مركب إنزيمي يثير العامل X لعامل Xa في وجود أيونات الكالسيوم.

في المقابل ، يمكن لعامل Xa أن يتغذى من أجل تحويل العامل الإضافي السابع إلى عامل VIIa (Radcliffe and Nemerson 1955) وهو عامل نسيج معقد مثل tenase المعقد لعمله بتحويل العامل X إلى شكله النشط العامل Xa .

يعمل العامل النسيجي والعامل VIIa المعقد على العامل IX وعلى العامل X مما يؤدي إلى توليد عامل IXa وعامل Xa على التوالي ، ويرتبط العامل Xa المتولد من خلال المسار الداخلي أو الخارجي بعامل العوامل المساعدة V على أسطحه الغشائية بوجود أيونات الكالسيوم لتشكيل انزيم البروثرومبين المعقد يشق هذا المركب البروثرومبين إلى الثرومبين الذي يحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين وينشط FVIII و FXIII و FV ويسبب الفيبرين لتشكيل ثم بلمرة في شبكة من الفيبرين .

يتم تسوية هذه الجلطة بواسطة العامل XIIIa والربط المتقاطع بين خيوط الفايبرين المجاورة (Neuenschwander and Morrissey), وأخيرًا يعمل تحلل الفايبرين من خلال عمل البلازمين على تجلط الليفين من أجل تدفق الدم الطبيعي (ماكانمان 2008) كما هو موضح في الشكل (1-1):



1. 4. الجوانب الوراثية للهِموفيليا :

تم استنساخ جين FVIII البشري وتسلسله في عام (Gitschier 1984) 1984 بعد أول بروتين عامل VIII النقي في عام 1980 .

كان التعرف على الطفرات المسببة في جين FVIII بطيئاً وشاقاً في الأساس ، لكن السنوات الحالية شهدت تطورات كبيرة في التقنية للكشف عن الاختلافات في FVIII . ترتبط هذه التركيبات بالهيكل البلوري المنشور حديثاً ل FVIII (Nego 2008) والذي مهد الطريق لفهم العلاقة بين بنية FVIII ووظيفة العامل المساعد في التخثر .

غالباً ما يتم إجراء الكشف عن التشوه من خلال تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) والتسلسل المباشر لجميع الإكسونات. (Sshen 2008) .

1. 4. 1. تخليق و تكوين و وظيفة جين و بروتين FVIII :

الجين FVIII هو واحد من أكبر الجينات ، يمتد 186 كيلوبايت من الحمض النووي إلى النطاق البعيد من الذراع الطويلة للكروموسوم . ويتم تصنيع العامل VIII في خلايا الكبد الجيبية والخلايا البطانية خارج الكبد في جميع أنحاء الجسم . يحتوي الجين على 26 إكسون و 25 انترون والاكسونات من 24 - 26 تختلف في الطول من 69 إلى 262 زوجاً قاعدياً (bp) ؛ ما تبقى من exons أكبر بكثير من 14 و 26 تحتوي على 3106 و 1958 بت في الثانية ، و طول ال intron22 هو 32849 bps .

ويبلغ طول الحمض الرايبوزي المترابط FVIII حوالي 9 كيلوبايت في الطول ويرمز إلى 2351 من الأحماض الأمينية وهو بروتين سلائف ، وبالتالي إزالة تسلسل زعيم الإفراز البيبتيد 19 .

يحتوي البروتين FVIII الناضج من 2332 من الأحماض الأمينية ذات بنية ثلاثية الأبعاد يرتب هذا البروتين الناضج بالترتيب A3 - A2 - a1 - A1 - B - a3 - A2 - a2 - A1 - C2 - C1 - التي تحتوي على ثلاثة نطاقات متشابهة من A ونطاقين متماثلين C ونطاق B الفريد .

وتتكون السلاسل الثقيلة من طول متغير لمجالي A1 و A2 مع طول متغير من نطاق B مرفقة بشكل غير تساهمي بالسلسلة الخفيفة المكونة من مجالات A3 و C1 و C2 ، تلعب هذه النطاقات دورًا مهمًا في الدالة FVIII التي يشتمل كل نطاق منها على مواقع ربط معينة لمكونات مختلفة من سلسلة التجلط (Bowen 2002) ويمكن أن يؤثر الاضطراب الوراثي على مواقع التفاعل هذه ويؤدي إلى الهيموفيليا A المجال .

يحتوي المجال المركزي B على مواقع انقسام للثرومبين ويتم إزالته خلال المرحلة الانتقالية من مرحلة خاملة من FVIII لذا يعد المجال B غير ضروري لتنشيط البروتين أو وظيفة التخثر ولكنه مهم لتعبيره (Eaton 1986) . ان تساهم نطاقي-C terminal C2 و (C2 في ربط VWF و F10a) وفي حالة تنشيط FVIII أيضًا إلى ربط الفوسفات اللبديية (Thompson 2003) التي توفر آلية ربط الغشاء بشكل عام لـ FVIII يتسبب بالتفكك العفوي لـ a2 - A2 أو تحلل البروتين FVIIIa بواسطة البروتين النشط (apC) في تعطيل غرض التخثير ، كما تساعد المجالات C1 و C2 و A3 على ترسيخ العامل المساعد على السطح المشحون بالسالب من الصفائح المفعلة التي تشكل المنصة لتضخيم التخثر (Naylor 1993) .

2.4.1. تشوهات جينية في الهيموفيليا :

يمكن تقسيم عيوب الجين FVIII المرتبطة بالهيموفيليا A إلى عدة أصناف :

- (1) إعادة تنظيم الجينات الإجمالي.
- (2) إدخال أو حذف التتابع الجيني لتغيير الحجم زوج قاعدي واحد إلى الجين بأكمله.
- (3) بدائل قاعدة مفردة من الحمض النووي تؤدي إلى إما استبدال الأحماض الأمينية بنهاية سلسلة الببتيد المبكرة (توقف الطفرات) أو عيوب الربط mRNA . هذه الفئات لا تختلف بشكل كبير بين المجموعات العرقية المختلفة ومع ذلك ، يمكن أن تسفر جميع فئات العيوب عن مرض شديد ، فإن العيب الوحيد الأكثر تأثير سريري هو إعادة ترتيب الجينات (طفرة الانقلاب) التي تنطوي على نتائج FVIII و intron22 في حوالي 50% من جميع حالات المرض الخطيرة في جميع أنحاء العالم .وينطوي هذا الانعكاس على جزء كبير من الجين FVIII في حين ينتج انعكاس intron 1 في حوالي 5-2% من الحالات الحادة الناجعة للهيموفيليا A (Bagnall 2002) .

تؤدي الطفرات في جين FVIII إلى إنتاج نسخة غير طبيعية من التخثر FVIII أو تقليل كمية هذا البروتين .

لا يمكن للبروتين المتغير أو المفقود أن يشارك بفاعلية في عملية تخثر الدم حتى لا تتشكل جلطات الدم بشكل صحيح استجابة للإصابة وتؤدي إلى نزيف مفرط يصعب السيطرة عليه وان بعض الطفرات مثل الانقلاب الكبير تقلل تمامًا من نشاط عامل التخثر VIII وتؤدي إلى الهيموفيليا الشديد . تخفض طفرات أخرى ولكن لا تقضي على نشاط البروتين ، مما يؤدي إلى مرض الهيموفيليا الخفيف أو المعتدل (Bicocchi 2003) .

جزء من انعكاس intron22 يعمل على ان هناك طفرة متكررة غير شائعة مع معظم العيوب الوراثية الناجمة عن طفرات محددة وهذا يدل على وجود درجة عالية من الطفرات العفوية في جين FVIII . كما أظهرت الدراسات في عدد قليل من السكان بشكل غير منتظم تفوق طفرة واحدة ، مما يشير إلى تأثير المروج ولكن هذه غالبًا ما توجد مع مرض معتدل ومن ثم يكون غامضًا سواء كان الحالة سببية أو بمثابة علامة لنمط الفرد المتصل بالمرض . ان إعادة تنظيم او ترتيب الجينات بشكل كامل من FVIII تتكون بالكامل تقريبًا من الانعكاس الوحيد الذي تم وصف آليته في 1993 .

وينتج جين FVIII نسختين منفصلتين ، النسخة المتغيرة (1) تجلط FVIII (isoform a) يتألف من 26 exons ويشفر كلايكوبروتين glycoprotein كبير ، والذي يدور في البلازما ويرتبط بعامل فون ويلبراند (في مجمع noncovalent) يخضع هذا البروتين لأحداث تقسيم عديدة ، كما تقوم النسخة (2) بترميز بروتيني صغير نسبي (isoform b) والذي يتكون أولاً من مجال ربط الفسفوليبيدات بالعامل VIIIc ، وهذا المجال ملزم أساسي لنشاط تجلط الدم ويحتوي على exon 5 فريدة تقع داخل او خلال intron 22 من متغير النسخة 1 . ان هذه الرموز ل exon ثمانية أحماض أمينية ويتصل إلى exon 26 - 23 للحفاظ على إطار او حقل القراءة . ان isoform b أقصر جدا على النقيض من isoform a والعيوب في هذا الجين نتيجة في الهيموفيليا A وتكون معروفة . F8B : F8C تضم إنترون 22 التي تفصل الإكسونات 22 و (IVS22) جزيرة CpG التي تحتوي على هذين النسختين الإضافيين F8A و F8B ، ويبدو أن هذه الجزر تعمل بمثابة محفز ثنائي الاتجاه للجينين المتداخلين ، وتحدد موقعها نحو 10 كيلوبايت في اتجاه مجرى إكسون 22 .

ان F8B هو نسخة من 2.5 كيلوبايت يتم نسخها في نفس الاتجاه لجين FVIII بينما يتم نسخ F8A في الاتجاه العكسي إلى جين FVIII , علاوة على ذلك تم وضع نسختين إضافيتين من F8A حوالي 300 و 400 كيلو بايت من التيلومريك لجين FVIII لذا تم توضيح الغالبية العظمى من حالات الهيموفيليا الوخيم من خلال إعادة التنظيم والتركيب بين داخل التسلسل (1 - terminal int22h) وواحدة من اثنين من المتماثلات خارج هذا التسلسل (2 - int22h) و (3 - int22h) و خلال الانقسام الاختزالي من عملية تكوين النطف تنتج إعادة التركيب في انعكاس كبير وترحيل من تسلسل الجين بما في ذلك الاكسونات 1 - 22 بعيدا عن الاكسونات 26 - 23 من هذين النوعين الشائعين من انعكاس intron22 فإن التماثل البعدي هو المسئول عن معظم الحالات النزفية الشديدة الهيموفيليا A بينما يتقاطع مع نتيجة النسخ القريبة في أقلية أخرى من الحالات التي تكون حوالي 83٪ من هذين النوعين من الانعكاسات البعيدة و 17٪ هو النوع القريب .

تحدث طفرات الانعكاس بشكل شبه حصري في الخلايا الجرثومية أثناء الانقسام الخلوي الاختزالي ، ولكن الانعكاس الأول intron22 الذي يظهر كالفسيفساء الجسدي في أنثى ، يشير إلى أن هذه الطفرة لا تقتصر على الانقسامات الخلوية المميتة ، ولكن يمكن أن تحدث أيضاً في حالات نادرة خلال التقسيم الخلوي للخلايا ، إما في الخلايا الجرثومية أو في الخلايا الجسدية (أولدنبرغ 2000) .

قد تؤدي عمليات الاستبدال لقاعدة مفردة في بدائل الجين FVIII في اكسونات FVIII إلى استبدال الأحماض الأمينية (اختلافات "missense") أو إدخال الكودونات المعطلة مما يؤدي إلى اختزال سلسلة الببتيد قبل الأوان (متغيرات " غير منطقية " في إضافة قاعدة واحدة في أماكن الربط على mRNA) عند حدود - intron exon يمكن أن يؤدي إلى اختلافات في الربط قد تتضمن أو لا تتضمن تغييراً في الأحماض الأمينية . ترتبط طفرات الاختلاف Missense وصيغ الوصلات بشدة المرض والطفرات كما هو متوقع تنتج تقريبا في مرض شديد 97٪ من الحالات . ومع ذلك فإن التأثير الجيني والبيئي الآخر قد يغير من شدة المرض . ويمكن أيضاً رؤية نقص FVIII في مرض فون ويلبراند (وخاصة نوع نورماندي 2) الذي يشار إليه عادة باسم (2N VWD) , وقد تم تحديد الطفرات في VWF التي تؤثر على - FVIII موقع ملزم) المشفرة بواسطة VWF أكسونات 20 - 18 مع مرض (فون ويلبراند) النمط الظاهري الذي يمكن وصفه بأنه الهيموفيليا الزائفة (غوشيه 1991) .

إن المتغير الدوري FVIII المرتبط أساساً بعامل VWD من خلال التفاعل مع المنطقة الحامضية a3 في السلسلة الخفيفة ومع نطاق C2 يتدفق FVIII في مجمع البلازما لا يكون تساهمي مع عامل فون ويلبراند (VWF) الذي يعمل بمثابة ناقلة البلازما ، والذي يبدو أنه دفاع عن FVIII من التحلل البروتيني والتخليص السريع في وقت لاحق ويعمل على تثبيت FVIII في الدورة الدموية وعندما تكون مواقع انشطار thrombin لتنشيط FVIII إلى FVIIIa سيتم إصدار النشط من FVIII من عامل (VWF) توجد ثلاثة مجالات متداخلة a1 و a2 و a3 بين المجالات الرئيسية A1 - A2 و A2 - B و B - A3 بالترتيب المقابل لقد جاءت الكثير من المعلومات حول مواقع الارتباط لشركاء التفاعل من البروتين FVIII من طفرات قليلة فقط تؤدي إلى انخفاض نشاط FVIII ولكنها لا تؤثر على تركيز مستضد FVIII يشار إلى هذه الحالات باسم (المواد المتقاطعة عبر التفاعل إيجابية CRM +) هذه هي الطفرات الوحيدة التي يمكن أن نفترض أنه من خلالها تم تدمير فقط وظيفة البروتين FVIII ولكن ليس هيكله ومع ذلك من أجل فهم او معرفة وظيفة FVIII في البلازما أو قدرة الجزيء المتغير المطلوب إفرازه من الضروري معرفة مستويات مستضد FVIII المتداول ومستويات النشاط .

عادة ما يتم قياس نشاط FVIII إما بمقايضة تخثر مرحلة واحدة أو مرحلتين أو مقايضة كروموجينية . في الغالبية العظمى من مرضى الهيموفيليا فإن النشاط FVIII هو نفس الاختبار الذي يتم استخدامه ، ولكن في مجموعة من الحالات الخفيفه او المعتدله التي تسببها الطفرات بغيابه فان النتائج تختلف وهذا يمكن أن يسبب مشاكل في الإدارة السريرية مع عدم اليقين بشأن أي مقايضة تعكس حقا النمط الظاهري للمريض . (Sukarova 2001) .

5.1 . خطورة الهيموفيليا :

يتم تصنيف الهيموفيليا A وفقاً لشدتها السريرية على أنه معتدل أو معتدل أو شديد فالمرضى الذين يعانون من مرض شديد عادة ما يكون أقل من 1 ٪ من نشاط العامل VIII والمرضى الذين يعانون من مرض معتدل 1-5 ٪ من نشاط FVIII والمرضى الذين يعانون من مرض الهيموفيليا المعتدلة أكثر من 5 ٪ من قيم العوامل , والعوامل الطبيعية هي بين 50-150 ٪ كما هو موضح في الجدول (1-1) :

Severity	Clotting factor level % activity	Symptoms	Usual age of diagnosis
Severe	< 1 % < 0.01	Spontaneous bleeding, Predominantly in joints and muscles	1st year of life
Moderate	1 – 5 % (0.01 – 0.05)	Occasional spontaneous Bleeding, sever bleeding With trauma, surgery	Before age 5 – 6 years
Mild	>5 – 40 % (0.05 – 0.40)	Severe bleeding with major Trauma or surgery	Often later in life

6.1 . التشخيص وأمراضة حامل الهيموفيليا :

من المتوقع أن يكون الحامل للمورثة من الإناث عبارة عن تركيز بلازما من العامل VIII المقابل لنصف التركيز الموجود في الأفراد الأصحاء ، وهو أمر طبيعي عموماً للإرقاء الطبيعي .

ومع ذلك ، فإن الحاملات للمورثة ينظر لها في نطاق مستويات عامل التجلط ، من مستوى منخفض للغاية ، يشبه ذكور مصابة إلى الحد الأعلى من المعدل الطبيعي وقد تمت الإشارة إلى هذا النوع من ظاهرة التأين (تعطيل الكروموسوم العشوائي) الذي يحدث في الحياة الجنينية المبكرة . نادراً ما يمكن للإناث المولودة للآباء المتضررين أن تصاب بالمرض بسبب تشابه الزيغوت في الجين حيث يوجد زواج من أقارب أو متماثل الزيغوت ل FVIII المعيبة التي يمكن أن تحدث في الإناث مع متلازمة تيرنر (XO - 45) بطريقة مشابهة لمرضى الذكور المتناثر أو الأنثوية المظهرية مع متلازمة تأنيث الخصية (XY - 46) .

تعتبر حالة الحامل للموروث (حالة النمط الظاهري) هي المحدد الرئيسي لمستوى البلازما FVIII للحامل ، ولا يؤثر نوع طفرة جين FVIII على مستويات FVIII ، وفي العموم ان العوامل المعروفة بتأثير مستويات FVIII المؤثر لا تؤثر بشكل كبير على نشاط FVIII في الحاملين للمورثة . كان مستوى عامل التخثر المتوسط للحامل للمورث 0.60 وحدة دولية / مل (النطاق 0.05 - 2.19 وحدة دولية / مل) مقارنة بـ 1.02 وحدة دولية / مل (نطاق 0.45 - 3.28 وحدة دولية / مل) في غير الحاملين للمورث .

ان الحاملين للهِموفيليا A مع مستويات عامل تخثر أقل من 60 ٪ غالباً ما يكون لها ميل نزيف متزايد يتجلى من خلال فترة طويلة من الحيض ويجب أن تعامل كمريض معتدل بالهِموفيليا . حدوث وشدة أعراض النزيف الناجم عن الهِموفيليا A تعتمد على الناقلات العالية وترتبط مع النمط الظاهري للذكور ونوع الطفرة الجينية للعامل الثامن FVIII (Mesbach 2011) .

7.1. الاجسام المضادة الذاتية وتطور الهِموفيليا A :

تطور الأجسام المضادة ضد (FVIII) والتي تسمى أيضا مثبطات هو واحد من أشد التعقيدات التي تنشأ من علاج المصابين بالهِموفيليا مع عامل تخثر VII الذي يحل محل FVIII المستبدلة وحوالي 30 ٪ من المرضى الذين يعانون من الهِموفيليا الشديدة A متطورة المثبطات . تم وصف ثلاث آليات مثبطة حتى الآن :

• ربط الأجسام المضادة لـ antiFVIII بالمواقع في FVIII التي تتفاعل مع عوامل تخثر أخرى .

• ١٠ نقسام FVIII بواسطة الأجسام المضادة التحفيزية.

• تأثير الأجسام المضادة غير المحايدة على فترة نصف عمر بروتين FVIII المنقول .

كل من العوامل الوراثية والعلاج هي عوامل الخطر ذات الصلة بالمشاركة في تطوير مثبطات في الهِموفيليا . هناك علاقة بين تطور المانع في الهِموفيليا والنمط الفردي لجين العامل الثامن FVIII ، حيث كان لدى المرضى السود معدل أعلى بكثير من تطور المانع . يمكن أن تؤدي الطفرات النقطية إلى نقص حاد أو معتدل أو معتدل للعامل VIII اعتماداً على تأثير هذه الطفرة على وظيفة جين العامل VIII .

اما طفرات Missense ، مثل استبدال G-to-A single-base تغيير تكوين الأحماض الأمينية للجزء ، مما أدى إلى جزيء مختل (مستضد FVIII الحالي مع انخفاض في نشاط FVIII) و ترتبط هذه الطفرات بتخفيضات عامل خفيف أو معتدل أو شديد VIII وكذلك ترتبط بتطور مثبطات العامل VIII واحد وعشرون في المئة من حالات انعكاس intron22 قد ثبتت معدل مثبطات أعلى من المعتاد عبر جميع الطفرات ولكن أقل من ذلك في الحالات الناجمة عن عمليات الحذف الكبيرة أو طفرات هراء (أولدنبرغ وآخرون 2002) .

8.1. المظاهر السريرية للهيموفيليا A :

ان المولود الجديد مع تاريخ العائلة وخاصة الهيموفيليا الشديدة قد تكون موجودة مع نزيف مطول عند الختان لذا يجب معالجته بتركيز العامل الثامن مباشرة قبل وبعد العملية . عندما يصبحون صغارًا وما إلى ذلك من الأنسجة اللينة المرتبطة بالصدمة ، يحدث النزف وقد يتعرض الأطفال الصغار أيضًا لنزيف الفم من أسنانهم ولثتهم ولسانهم . يمكن أن يكون للمرضى الناضجين تاريخ من داء النزف المفصلي والنزيف لفترة طويلة مع الأحداث الجراحية ، والصددمات النفسية ، واستخراج الأسنان ، وقد يكون لديهم نزيف عفوي في الأنسجة الرخوة (Hastings et al 2012) .

كان المرضى الذين يعانون من الهيموفيليا A الناجم عن الإصابة بالسرطان أعلى ، وهو ما يرتبط بتخثر الدم مع تطور السرطان وانتشاره.

تتكون علامات وأعراض النزف مما يلي:

- ضعف عام وعدم قدرة انتصاب القامة.
- العضلات والعظام المفاصل - (وخز ، والدفء ، والتشققات ، وتصلب ، والألم ، ورفض استخدام المفصل) الأطفال الصغار.
- الجهاز الهضمي ، التقيؤ الدموي Hematemesis - ، الغائط الاسود ، الدم الأحمر الخالص في المستقيم ، ألم في البطن.
- النزيف في الجهاز العصبي المركزي (CNS) السبب الرئيسي للوفاة النزفية ، والصداع ، وتصلب الرقبة ، والتقيؤ ، والخمول ، والتهيج ، ومتلازمات الحبل الشوكي.
- البولي التناسلي ، النزلة ، المغص الكلوي ، نزيف ما بعد الختان.

أعراض أخرى (كالرعاف ، نزيف الغشاء المخاطي الفموي ، نفث الدم ، ضيق التنفس) ورم دموي يؤدي إلى تعقيد مجرى الهواء) أعراض متلازمة الحجرات ، نزيف زائد مع إجراءات الأسنان الروتينية (Arnold Hilgartner) .

9.1. اعتبارات تشخيصية :

في ظل وجود عامل فون ويلبراند (VWF) الطبيعي ، يتم تشخيص مرض الهيموفيليا A عند الأفراد الذين لديهم نشاط منخفض لعامل التخثر الثامن . يكون تشخيص الهيموفيليا عن طريق الفحوصات المختبرية من عدد خلايا الدم الكامل ، ومقايضة تجلط الدم ، ومقايضة عامل VIII . تتميز الهيموفيليا A من مرض فون ويلبراند بالمعرفة أن وقت النزف هو لفترات طويلة مع مرض فون ويلبراند في حين أنه طبيعي لدى مرضى الهيموفيليا (ستيف وآخرون 2010) .

في فترة الحمل تزداد مستويات FVIII لأن FVIII عبارة عن جزيء كبير لا يعبر المشيمة ، وكذلك الظروف التي يمكن أن ترفع من مستويات العامل VIII على سبيل المثال العمر ونوع الدم ABO والإجهاد وممارسة الرياضة ويمكن أن تكون مبهمة لتشخيص الهيموفيليا A وقد تخفي الهيموفيليا المعتدلة . بالنسبة للأشخاص المصابين بالهيموفيليا المعترف بها يدركون نوع النقص مثل عامل VIII ، وعامل FIX ، و (von Willebrand) ودرجة خلل عامل التخثر كوجود المثبطات ، وحالة فيروس نقص المناعة البشرية / التهاب الكبد (جونز وراتنوف 1991) .

الفصل الثاني

الاحصائية والطرق الرياضية لبيروت (دم)

2 . الطرق الإحصائية لدراسة وراثته سيوله الدم :

تقترح هذه الورقة نموذجًا رياضيًا لتطور مرض الهيموفيليا ، وهو مرض وراثي ينتقل عبر الكروموسوم X أحد الكروموسومين اللذين يحددان الجنس . تُعطى تطورات احتمالات الأجيال القادمة بواسطة الصيغة الواردة في الجدول 5 والجدول 10 وقد تم محاكاة هذا التطور بواسطة الكمبيوتر من أجل التحقق من النموذج الرياضي .

2.1. الزواج العشوائي :

يعتبر الزواج العشوائي نموذجًا مثاليًا يقيم بشكل أفضل الواقع في مجموعات الحيوانات والنباتات . إن الدراسة الاحتمالية للتزاوج ضرورية أيضًا لتحديد كيف يتم نقل بعض السمات أو الآفات أو الأمراض من جيل إلى آخر .

إن الكروموسومات الجنسية الأنثوية هي تلك التي تحمل الجينات المصابة من خلال الكروموسوم X في حالة الذكور ، يتجلى المرض وينتقل إلى النسل إذا كان الكروموسوم X يتأثر في مجموعة XY . أما في حالة الإناث ، يظهر المرض فقط إذا تأثر كلا الكروموسوم X فإذا تأثر واحد فقط من اثنين من الكروموسومات X ، لا يصبح المرض واضحًا ولكن الأنثى المعنية هي الناقل للمرض ويمكن أن تمر بها إلى ذريتها ففي الحالة الأولى ، يتأثر كل من الكروموسومات X ، والمرض قاتلة للإناث في الأشهر الأولى من حياتها أو حتى قبل الولادة ، وبالتالي فإن الإناث المرضى لن يكون لها نسل .

2.2. الخلفية النظرية :

إذا وضعنا علامة \bar{X} على الكروموسوم الأنثوي ، فإن ما يلي المتغيرات ممكنة للنسل . جدول (4-1) النسل الناجم عن جميع عمليات الاقتران الممكنة :

	XY		$\bar{X}Y$	
XX	XX	XY	$\bar{X}X$	XY
	XX	XY	$\bar{X}X$	XY
$\bar{X}X$	$\bar{X}X$	$\bar{X}Y$	$\bar{X}\bar{X}$	$\bar{X}Y$
	XX	XY	$\bar{X}X$	XY

XX : أنثى أصحاء

$\bar{X}X$: أنثى ناقلة

$\bar{X}\bar{X}$: أنثى مريضة

XY : ذكور أصحاء

$\bar{X}Y$: ذكور مريض

نعتبر أن N من الإناث و N من الذكور ، حيث α هي النسبة المئوية للذكور المرضى و β هي النسبة المئوية للإناث الحاملات للمرض .

جدول (2-4) توزيع السكان الذكور والإناث :

Number of females	Female population	Male population	Number of male
$(1 - \beta) N$	XX XX . . . XX	XY XY . . . XY	$(1 - \alpha) N$
βN	$\bar{X}X$ $\bar{X}X$. . . $\bar{X}X$	$\bar{X}Y$ $\bar{X}Y$. . . $\bar{X}Y$	αN

على اعتبار الاقتران يحدث مرة واحدة وبشكل عشوائي وسوف يتم إعطاء الاحتمالات لكل نوع من أنواع النسل $P_{XX}, P_{\bar{X}X}, P_{\bar{X}\bar{X}}, P_{XY}, P_{\bar{X}Y}$ وسيتم تحليل اثنين من المتغيرات...

Type of pairing	P_{XX}	$P_{\bar{X}X}$	$P_{\bar{X}\bar{X}}$	P_{XY}	$P_{\bar{X}Y}$
$XX - XY$	$\frac{1}{2}$			$\frac{1}{2}$	
$XX - \bar{X}Y$		$\frac{1}{2}$		$\frac{1}{2}$	
$\bar{X}X - XY$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
$\bar{X}X - \bar{X}Y$		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$

3.2. تحليل المتغيرات :

3.2.1. المتغير أ :

سننظر في أن جميع الأزواج سوف تلد طفلين ، بما في ذلك الحالات التي يكون فيها أحد أو كلاهما من الإناث المصابة بالهيموفيليا . ($\bar{X}\bar{X}$) بإحصاء عدد المنحدرين لكل نوع من الأفراد من الأنواع الأربعة من الأزواج ، نحصل على الجدول (4.4) . تم ضرب عدد السلاسل الناتجة في 2 مع الاعتراف أنه لكل زوج سيكون هناك نسلان لا يزال ثابتا في الجيل الثاني . يتم الحصول على الاحتمالات ذات الصلة عن طريق قسمة عدد الحالات الملائمة على عدد الحالات المحتملة.

جدول (4-4) عدد النسل بعد الاقتران :

	Type of pairing	No. of favourable offspring XX	No. of Favourable Offspring $\bar{X}\bar{X}$	Total Possible Female offspring	No. of Favourable Offspring XY	No. of Favourable Offspring $\bar{X}Y$	Total Possible Male offspring
1	XX - XY	$N^2(1-\beta)(1-\alpha)$		$N^2(1-\beta)(1-\alpha)$	$N^2(1-\beta)(1-\alpha)$		$N^2(1-\beta)(1-\alpha)$
2	XX - $\bar{X}Y$		$N^2(1-\beta)\alpha$	$N^2(1-\beta)\alpha$	$N^2(1-\beta)\alpha$		$N^2(1-\beta)\alpha$
3	$\bar{X}X$ - XY	$\frac{1}{2}N^2(1-\alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1-\alpha)\beta$	$N^2(1-\alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1-\alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1-\alpha)\beta$	$N^2(1-\alpha)\beta$
4	$\bar{X}X$ - $\bar{X}Y$			$\frac{1}{2}N^2\alpha\beta$	$\frac{1}{2}N^2\alpha\beta$	$\frac{1}{2}N^2\alpha\beta$	$N^2\alpha\beta$
5	Total	$N^2(1-\alpha)(1-\beta/2)$	$N^2(1-\beta)(\alpha+\beta/2)$	$N^2(1-\alpha\beta/2)$	$N^2(1-\beta/2)$	$N^2\beta/2$	N^2

يتم حساب الاحتمالات المقابلة مع العلاقات التالية:

$$P_{XX} = \frac{N^2(1-\alpha)\{1-\frac{\beta}{2}\}}{N^2\{1-\frac{\alpha\beta}{2}\}} = \frac{(1-\alpha)(2-\beta)}{2-\alpha\beta} \quad (1)$$

$$P_{\bar{X}\bar{X}} = \frac{N^2[(1-\beta)\alpha+\frac{\beta}{2}]}{N^2\{1-\frac{\alpha\beta}{2}\}} = \frac{2(1-\beta)\alpha+\beta}{2-\alpha\beta} \quad (2)$$

$$P_{xy} = \frac{N^2[1-\frac{\beta}{2}]}{N^2} = 1 - \beta/2 \quad (3)$$

$$P_{\bar{x}y} = \frac{N^2\beta}{N^2} = \beta/2 \quad (4)$$

تمثل العلاقات (1) ، (2) ، (3) ، (4) الاحتمالات في الجيل الثاني والجيل التالي (الجيل الثالث) ، سيتم حساب الاحتمالات وفقا لنفس الخوارزمية كما في الجيل السابق . في الممارسة العملية ، تصبح هذه الاحتمالات نسباً من الإدراك وهكذا يتم الحصول على الجدول 5 والذي يعرض تطور الأجيال للاحتتمالات ذات الصلة في المتغير أ .

جدول (4-5) تطور الاحتمالات للجيل القادم ، المتغير أ .

Generation	P_{xx}	$P_{\bar{x}x}$	Total females	P_{xy}	$P_{\bar{x}y}$	Total males
G1	$1 - \beta$	β	1	$1 - \alpha$	α	1
G2	$\frac{(1 - \alpha)(2 - \beta)}{2 - \alpha\beta}$	$\frac{2(1 - \beta)\alpha + \beta}{2 - \alpha\beta}$	1	$1 - \beta/2$	$\beta/2$	1

ويبين الجدول رقم 6 أنه إذا كان جميع الذكور يتمتعون بصحة جيدة في الجيل الأول ، فإنه بدءاً من الجيل الثاني ، سيكون هناك بعض الذكور المتأثرين بالهيموفيليا والناقلات الإناث أيضاً. جدول (4-6) تطور الاحتمالات إذا كان جميع الذكور يتمتعون بصحة جيدة في الجيل الأول.

Generation	P_{xx}	$P_{\bar{x}x}$	Total females	P_{xy}	$P_{\bar{x}y}$	Total males
G1	$1 - \beta$	β	1	$1 - \alpha$	α	1
G2	$1 - \beta/2$	$\beta/2$	1	$1 - \beta/2$	$\beta/2$	1
G3	$\frac{8 - 6\beta + \beta^2}{8 - \beta^2}$	$\frac{6\beta - 2\beta^2}{8 - \beta^2}$	1	$1 - \beta/4$	$\beta/4$	1

يوضح الجدول (7) أنه إذا كانت جميع الإناث يتمتعن بصحة جيدة في الجيل الأول (G1) فإنه في الجيل الثاني (G2) سيكون هناك عدد كبير من الإناث الأصحاء حيث يوجد الذكور الأصحاء في الجيل الأول . سيكون كل الذكور في الجيل الثاني أصحاء وفي الجيل الثالث ، سيكون لدينا نساء حاملات للمرض ورجال مرضى . جدول (4-7) تطور الاحتمالات إذا كان جميع الذكور أصحاء في الجيل الأول.

Generation	P_{xx}	$P_{\bar{x}x}$	Total females	P_{xy}	$P_{\bar{x}y}$	Total males
G1	1	0	1	$1 - \alpha$	α	1
G2	$1 - \alpha$	α	1	1	0	1
G3	$1 - \alpha/2$	$\alpha/2$	1	$1 - \alpha/2$	$\alpha/2$	1
G4	$\frac{8 - 6\alpha + \alpha^2}{8 - \alpha^2}$	$\frac{6\alpha - 2\alpha^2}{8 - \alpha^2}$	1	$1 - \alpha/4$	$\alpha/4$	1

يوضح الجدول (8) ما يحدث إذا كان الجيل الأول ($G1$) جميع الرجال مرضى وجميع الإناث حاملات: في الجيل الثاني ($G2$) جميع الإناث حاملات ونصف الذكور من المرضى .

جدول (4-8) تطور الاحتمالات إذا كان جميع الذكور مرضى وجميع الإناث حاملات في $G1$.

Generation	P_{XX}	$P_{\bar{X}\bar{X}}$	Total females	P_{XY}	$P_{\bar{X}\bar{Y}}$	Total males
$G1$	0	1	1	0	1	1
$G2$	0	1	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1
$G3$	$\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}$	1	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	1

2.3.2. المتغير ب :

سننظر في أن جميع الأزواج لديها نسلان صالحان ، بمعنى أنه إذا ولدت أنثى مريضة ($\bar{X}\bar{X}$) فسوف تموت بعد فترة وجيزة ، وسيكون لدى الزوج سليل آخر ليحل محله في هذه الحالة ، يصبح الجدول (4) جدول (9) .

	Type of pairing	number of favourable descendants XX	number of favourable descendants $\bar{X}\bar{X}$	Total possible Female descendants	Number of Favourable Descendants XY	Number of Favourable Descendants $\bar{X}\bar{Y}$	Total possible Male descendants
1	$XX - XY$	$N^2(1 - \beta)(1 - \alpha)$		$N^2(1 - \beta)(1 - \alpha)$	$N^2(1 - \beta)(1 - \alpha)$		$N^2(1 - \beta)(1 - \alpha)$
2	$XX - \bar{X}\bar{Y}$		$N^2(1 - \beta)\alpha$	$N^2(1 - \beta)\alpha$	$N^2(1 - \beta)\alpha$		$N^2(1 - \beta)\alpha$
3	$\bar{X}\bar{X} - XY$	$\frac{1}{2}N^2(1 - \alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1 - \alpha)\beta$	$N^2(1 - \alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1 - \alpha)\beta$	$\frac{1}{2}N^2(1 - \alpha)\beta$	$N^2(1 - \alpha)\beta$
4	$\bar{X}\bar{X} - \bar{X}\bar{Y}$		$\frac{2}{3}N^2\alpha\beta$	$\frac{2}{3}N^2\alpha\beta$	$\frac{2}{3}N^2\alpha\beta$	$\frac{2}{3}N^2\alpha\beta$	$\frac{4}{3}N^2\alpha\beta$
5	Total	$N^2(1 - \alpha)(1 - \frac{\beta}{2})$	$N^2(\alpha + \frac{\beta}{2} - \frac{5}{6})$	$N^2(1 - \frac{\alpha\beta}{3})$	$N^2(1 - \frac{\beta}{2} + \frac{\alpha\beta}{6})$	$N^2(\frac{\beta}{2} + \frac{\alpha\beta}{6})$	$N^2(1 + \frac{\alpha\beta}{3})$

الاحتمالات المقابلة ستكون على النحو التالي:

$$P_{XX} = \frac{N^2(1-\alpha)[1-\frac{\beta}{2}]}{N^2[1-\frac{\alpha\beta}{3}]} = \frac{3(1-\alpha)(2-\beta)}{2(3-\alpha\beta)} \quad (5)$$

$$P_{\ddot{X}X} = \frac{N^2(\alpha+\frac{\beta}{2}-\frac{5}{6}\alpha\beta)}{N^2(1-\frac{\alpha\beta}{3})} = \frac{6\alpha+\beta(3-5\alpha)}{2(3-\alpha\beta)} \quad (6)$$

$$P_{XY} = \frac{N^2(1-\frac{\beta}{2}+\frac{\alpha\beta}{6})}{N^2(1+\frac{\alpha\beta}{3})} = \frac{6-\beta(3-\alpha)}{3+\alpha\beta} \quad (7)$$

$$P_{\ddot{X}Y} = \frac{N^2(\frac{\beta}{2}+\frac{\alpha\beta}{6})}{N^2(1+\frac{\alpha\beta}{3})} = \frac{\beta(3+\alpha)}{3+\alpha\beta} \quad (8)$$

وبالتالي ، نحصل على الجدول 10 من تطور الأجيال من أجل الاحتمالات ذات الصلة في البديل باء .

جدول (4-10) تطور الاحتمالات للجيل القادم ، المتغير ب :

Generation	P_{xx}	$P_{\bar{x}x}$	Total females	P_{xy}	$P_{\bar{x}y}$	Total males
G1	$1-\beta$	β	1	$1-\alpha$	α	1
G2	$\frac{3(1-\alpha)(2-\beta)}{2(3-\alpha\beta)}$	$\frac{6\alpha+\beta(3-5\alpha)}{2(3-\alpha\beta)}$	1	$\frac{6-\beta(3-\alpha)}{2(3+\alpha\beta)}$	$\frac{\beta(3+\alpha)}{2(3+\alpha\beta)}$	1

تعتبر المتغيرات A و B مثالية ويتم أخذها كفرضيات عمل في الحياة الواقعية ، لا تتصرف جميع الأزواج كما في أي من المتغيرين ، ولكن بدلاً من ذلك يتصرف البعض كما في A و الآخرين كما هو الحال في B .

4.2. الاستنتاجات :

يقدم الجدولان 11 و 12 بعض الأمثلة لإظهار درجة التوافق بين النتائج النظرية ونتائج المحاكاة . جدول (4-12) النتائج والنتائج النظرية للمحاكاة ، المتغير ب .

Generation	$P_{xx} \%$	$P_{\bar{xy}} \%$	Total Females %	$P_{xy} \%$	$P_{\bar{xy}} \%$	Total Males%
G1	100	0	100	80	20	100
G2 theoretical	80	20	100	100	0	100
G2 practical	80.0277	19.9723	100	100	0	100
G3 theoretical	90	10	100	90	10	100
G3 practical	89.9985	10.0015	100	90.0801	9.9199	100
G4 theoretical	85.93	14.07	100	95	5	100
G4 practical	85.9845	14.0155	100	94.9991	5.0009	100

ويبين الجدول 11 والجدول 12 أن النتائج النظرية والنتائج التي قدمها الكمبيوتر متساوية في الختام ، بالنسبة إلى الهيموفيليا ، يتم إعطاء الاحتمالات التي تطرأ للأجيال القادمة بواسطة الصيغ الواردة في الجدول 5 والجدول 10 .

الهيموفيليا هو مرض وراثي ينتقل عن طريق الكروموسوم X . تُعطى تطورات الاحتمالات للأجيال القادمة بواسطة الصيغ الواردة في الجدول 5 والجدول 10 وتُشكل المحاكاة الحاسوبية هذه العلاقات في الجدول 11 والجدول 12 .

Generation	$P_{xx} \%$	$P_{\bar{xy}} \%$	Total Females %	$P_{xy} \%$	$P_{\bar{xy}} \%$	Total Males%
G1	100	0	100	80	20	100
G2 theoretical	80	20	100	100	0	100
G2 practical	80.0293	19.9707	100	100	0	100
G3 theoretical	90	10	100	90	10	100
G3 practical	90.0257	9.9743	100	89.9957	10.0043	100
G4 theoretical	85.79	14.21	100	94.85	5.15	100
G4 practical	85.8021	14.1979	100	94.8507	5.1493	100

References المراجع

- A.Cojocariu Ofelia Sofran Tibiscus University from Timișoara.
- Andrejev N.Y. 1975 Haemophilia A in a patient with testicular feminization . *Thrombosis Diathesis Haemorrhagica* .
- Arnold M.W.1977 Hemophilic arthropathy . current concepts of pathogenesis and management . *The journal of Bone and Joint Surgery* . 59 /3 : 287 .
- Bagnall F. 2002 Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A . 99 /1 :168 .
- Bicocchi M. 2003 Analysis of 18 novel mutations in the factor VIII gene . *British Journal of Haematology* 122 /5 : 810 .
- Bogdanova J.2007 Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate hemophilia A . *Human Mutation Journal* 28 /1 :54 – 60 .
- C. Anghel M. Boldea Banta University of Medicine from Timișoara.
- Eaton GA .1986 Proteolytic processing of human factor VIII . Correlation of specific cleavages by thrombin, Factor Xa and activated protein C with activation and inactivation of FVIII coagulant activity . *Biochemistry* 25 /2 :122 .
- Hazewinkel G. 2003 Haemophilia patients aged 0 –18 years in the Western Cape . *South African Medical Journal* . 93 /10 :79 .
- Hongmin S. D. 2005 The interaction Between Pathogens and the Host Coagulation System . *American Physiological Society*.
- Massimo L. 2008 Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 112 /2: 25.
- Micheal K. 2014 A public Health Approach to the Prevention of Inhibitors in hemophilia. *American Journal of Preventive Medicine* .
- Nego B. 2008 Crystal structure of human factor VIII: Implications for the formation of the F IXa – F VIIIa complex. *Structure* .
- Romanian Statistical Review Supplement nr. 11 / 2015 .
- Shen B.L. 2008 The tertiary structure and domain organization of coagulation FVIII . *Blood* . 111 /3:240 .
- Sukarova G.D. 2014 An Alu insert as the cause of a severe form of hemophilia A . *Acta Haematologica*. 106:126.