ژنتیک پزشکی

بر اساس اِمِری و تامسون

تالیف:

پرهام جبارزاده

عضو هیات علمی دانشگاه

فصل ۱: مقدمه

کرگور مندل و قوانین وراثت:

کارهای مندل را می توان کشف ژنها و نحوه وراثت آنها در نظر گرفت. اکنون به الگوهای مختلف توارث صفات تک ژنی و همچنین بیماریهای حاصل از نقص در یک ژن واحد، اصطلاح «وراثت مندلی» اطلاق می‌شود.

مندل در آزمایشات خود خصوصیت متقابل نخودفرنگی را بررسی نمود و تنها یک صفت را مطالعه می کرد، بر اساس آزمایشات مندل، سه اصل اساسی به اثبات رسید که این اصول را قوانین هم شکلی[1]، تفکیک[2] و جور شدن مستقل می‌گویند.

قانون هم شکلی:

آمیزش دو هموزیگوت با آللهای متفاوت، ایجاد زاده‌های یکسان و هتروزیگوت می‌کند یعنی برخلاف تصورات قبلی صفات با هم مخلوط نمی‌شوند.

$$AAbb \times aaBB \rightarrow AaBb$$

قانون تفکیک:

هر فرد حاوی دو ژن برای یک خصوصیت ویژه است و این دو ژن طی تقسیم بطور تصادفی به هر گامت منتقل می‌شوند.

قانون جور شدن مستقل:

---

[1] uniformity
[2] segregation

اعضای جفت ژنهای مختلف به طور مستقل از هم جدا و به زاده‌ها منتقل می‌شوند، این قانون در مورد ژن‌هـــای نزدیک به هم بر روی یک کروموزوم صادق نیست.

اساس کروموزومی وراثت:

در سال ۱۹۰۳ والترساتون و تئودور بووری مستقلاً پیشنهاد دادند که کروموزومها حامل عوامل وراثتی هستند.

اول بار تعداد کروموزومهای انسان ۴۸ عدد گزارش شد، در سال ۱۹۵۶ یعنی سه ســـــال پس از ارائه ساختار صحیح DNA، تعداد صحیح کروموزومهای انسان ۴۶ عدد معرفی شد.

اولین بیماری ژنتیکی که در سطح مولکولی تعیین شد بیماری کم خونی سلول داسی شکل در سال ۱۹۵۷ بود.

تعیین توالی ۱۸۰ میلیون جفت باز ژنوم دروزوفیلا ملانوگاستر در سال ۱۹۹۹ به پایان رسید.

مبانی ژنتیک پزشکی:

افتخار شناسایی اولین بیماری تک ژنی، به طور مشترک نصیب Garrod و Bateson شد. آنها پیشنهاد کردند آلکاپتونوری یک اختلال مغلوب و نادر است. در سال ۱۹۰۸، Garrod متوجه شد این اختلال یک فرآیند شیمیایی را دخیل می‌کند و اصطلاح اختلال مادرزادی متابولیسم را برای آن بکار برد.

بیماری‌های ژنتیکی به انواع تک ژنی، کروموزومی و چند عاملی[1] و بیماریهای ژنتیکی سوماتیک اکتسابی دسته بندی می‌شوند.

اختلالات تک ژنی:

[1] multi factorial

تا سال ۱۹۶۶ حدود ۱۵۰۰ اختلال یا صفت تک ژنی شناخته شده بود که یک پزشک امریکایی بنام Victor Mckusick فهرست تمام بیماریهای ژنتیکی را منتشر کرد. در سال ۱۹۹۸، دوازدهمین ویرایش این کاتالوگ بیش از ۸۵۰۰ مورد داشت این کاتالوگ رشد نمایی داشته و از طریق اینترنت تحت عنوان OMIM قابل دسترسی است در سال ۲۰۰۶ کل موارد موجود در OMIM، ۱۶۸۰۸ مورد بود.

ناهنجاریهای کروموزومی:

در سال ۱۹۵۹ وجود یک کروموزوم اضافی ۲۱ عامل سندرُم داون شناخته شد. سندرُمهای ریزحذف[1] بوسیله روش FISH قابل شناسایی هستند این سندرُم ها باعث مشکلات فیزیکی غیرطبیعی بدن می‌شوند.

اختلالات چندعاملی:

Galton پسرعموی داروین، ضریب رگرسیون[2] را به عنوان

ابزار تخمین میزان متشابه بین خویشاوندان مختلف معرفی کرد.

در توارث کمّی[3] ژن‌های موجود در لوکوس‌های مختلف، با هم برهم‌کنش می‌کنند.

بیماریهای ژنتیکی سوماتیک اکتسابی:

تمام خطاهای ژنتیکی از زمان لقاح وجود ندارند. پس تمام بیماریهایی که اساس ژنتیکی دارند الزاماً ارثی نیستند.

بروز[4]: به میزان وقوع موارد جدید اشاره می‌کند.

---

[1] microdeletion
[2] Regression
[3] quantitative
[4] Incidence

شیوع[1]: به نسبتی از یک جمعیت که در هر زمان خاص مبتلا هستند اشاره می‌کند. میزان شیوع یک بیماری ژنتیکی معمولاً کمتر از میزان بروز آن در هنگام تولد است.

مادرزادی[2]: به این معنی است که بیماری هنگام تولد وجود دارد. تمام هنجاریهای مادرزادی منشأ ژنتیکی ندارند.

تاثیر بیماریهای ژنتیکی:

حدود ۵۰-۴۰ درصد سقط‌های سه ماهه اول بارداری، در اثر وجود یک ناهنجاری کروموزومی است.

حدود یک‌ششمِ کل بارداری‌ها در اثر سقط خود به خودی پایان می یابد. بنابراین ۷- ۵٪ کل حاملگی‌های تشخیص داده از نظر کروموزومی غیرطبیعی‌اند.

۳-۲ درصد کل نوزادان حداقل یک ناهنجاری مادرزادی دارند و حداقل ۵۰٪ این ناهنجاری منشأ ژنتیکی دارند.

در دوران بزرگسالی تقریباً ۱٪ از کل بدخیمی‌ها، ناشی از وراثت تک ژنی است.

تصویب پروژه ژنوم انسان در سال ۱۹۸۸ و نقشه اولیه توالی سه میلیارد جفت بازی DNA در سال ۲۰۰۰ کامل شد و توالی کامل آن در اکتبر ۲۰۰۴ منتشر شد.

حدود ۳۰-۲۵ هزار ژن در ژنوم انسان وجود دارد.

در سال ۲۰۰۶ دو نفر بنام‌های Mello، Fire با کشف RNAی تداخلی[3] جایزه نوبل پزشکی را دریافت کردند.

---

[1] Prevalence
[2] congenital
[3] Interference RNA

فصل ۲: اساس مولکولی وراثت

پیچیدگی ژنوم یوکاریوتی:

ژنوم بیشتر یوکاریوت‌ها بزرگتر و پیچیده‌تر از ژنوم پروکاریوتها است.

ژنوم مخمر: نخستین ژنوم یوکاریوتی که توالی آن تعیین شد، ژنوم مخمر نان بود. ژنوم مخمر نان از تقریباً ۶۰۰۰ ژن تشکیل یافته است که ۷۰ درصد ژنوم آن را شامل می‌شود. ژنوم مخمر تقسیم شونده که برخلاف مخمر نان فاقد فرآیند جوانه زدن است ژن‌های کمتری را دارد (حدود ۵۰۰۰ ژن). این مخمر تعداد بیشتری توالی تکراری داشته و حدود ۶۰ درصد ژنـــــوم آن را ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین تشکیل می‌دهند.

ژنوم نماتود *Caenorhabditis elegans*: این نماتود، یک یوکاریوت پر سلولی است و نخستین ژنوم پر سلولی بود که توالی آن تعیین شد. ژنوم *C. elegans* دارای ۱۹۰۰۰ توالی کدکنندهٔ پروتئین است که تقریباً ۲۵ درصد ژنوم را تشکیـــــل می‌دهد.

ژنوم مگس سرکه: مگس سرکه تقریباً ۱۳۰۰۰ ژن دارد که این توالی‌های کد کننده حدود ۱۳ درصد ژنوم را تشکیـــــل می‌دهند. گر چه تعداد ژن های مگس سرکه از *C. elegans* کمتر است ولی تعداد زیادی از این ژن‌ها بین دو موجود زنده مشترک هستند. حتی بعضی از این ژن‌ها در مخمرها نیز یافت می‌شوند. چنیـــن ژن‌هایی فعالیت‌های معمـــــــولی سلول‌های یوکاریوتی را انجام می‌دهند بنابراین در تمام سلـــــول‌های یوکاریوتی وجود دارند. اما هر موجود یوکاریوت، تعدادی ژن منحصر بفرد نیز دارد که فعالیت‌های اختصاصی آن را هدایت می‌کنند.

ژنوم های گیاهی: در گیاهان ژن های بسیاری در مقایسه با جانوران یافت می شود و دلیل آن حضور توالی‌های تکراری و غیر کدکننده است. ژنوم گیـــاهی همچون آرابیدوپســـیس که بعنوان یک مدل، در تحقیقـــات زیست‌شناسی مولکولی گیاهان بکار می‌رود، دارای ۲۶۰۰۰ ژن است که این

تنوع حاصـــل مضاعف شدن تقریباً ۱۵۰۰۰ ژن اختصاصی گیاه آرابیدوپسیس می‌باشد. گیاه برنج که اهمیت اقتصـــادی بالایی دارد حدود ۳۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ ژن دارد که این ژن‌ها نیز حاصل مضاعف شدن ژن‌های اصلی گیاه هستند. بنابراین در گیاهان علی‌رغم ژنوم بزرگ، تعداد ژن‌هایی که فعالیت های فیزیولوژیکی گیاه را کد می‌کنند بسیار کمتر از کل ژنوم است و دیگـــــر ژن‌ها از ژن‌های اصلی گیاهی و طی فرآیند مضـــــاعف شدن، ایجاد می‌شوند.

ژنوم انسان: تصور می‌شود که ژنوم انسان شامل ۳۰ تا ۴۰ هزار ژن باشد که فقط ده برابر ژنهای $E.coli$ است، ولی اندازه ژنوم آن حدود هزار برابر باکتری می‌باشد.

ژنوم بسیاری از سلول‌های یوکاریوتی علاوه بر ژن‌های فعال، تعداد زیادی از توالی‌های DNA یی که پروتئین‌ها را کـــد نمی‌کنند نیز دارند. بنابراین تفاوت در اندازه ژنوم سمندرها، گیاهان، و انسان به تعداد این توالی‌های غیر کد کننـــده در سمندر و گیاهان مربوط می‌شود.

اینترون ها و اگزون ها:

در اصطلاح ملکولی، یک ژن بعنوان یک قطعه از DNA تعریف می‌شود که برای ایجاد یک محصول فعال بیان می‌شود و آن محصـــــول ممکن است RNA (مثل RNAهای ریبوزومی و ناقل) و یا یک پلی‌پتید باشد.

ژن‌های یوکاریوتی ساختار گسسته‌ای دارند که در آن قطعاتی از توالی‌های کد کننده (اگزون‌ها) بوسیله توالی های غیر کدکننده (توالی‌های فاصله انداز یا اینترون‌ها) جدا می‌شوند. برای تولید یک مولکول، تمام یک ژن نسخه برداری می‌شود تا یک ملکول بلند RNA (hnRNA) تشکیل شود و سپس اینترون‌ها به وسیله عمل پیرایش حذف می‌شوند. بنابراین mRNA فقط شامل اگزون‌ها است.

انواع توالی های DNA:

در ژنوم انسان ۷۰-۶۰ درصد توالی DNA منحصر بـه فـرد و حـدود ۴۰-۳۰ درصـد آن از تـوالی تکراری تشکیل شده است که اغلب نسخه برداری نمی شوند.

اینترون ها توالی‌هایی هستند که غالباً رمزی را برای ساخت یک محصول فعال نداشته و باید از میان ژن بریده شوند. ولی ژنوم دارای توالی‌های دیگری نیز هستند که محصول فعـــــالی را نمی-سازند. تفاوت این توالی‌ها با اینترون‌ها این است که اولاً: پیرایش نمی‌شوند و ثانیاً: دارای توالی‌های مشابهی با تعداد زیاد در بین ژنوم هستند. این توالی‌ها را **توالی های تکـــــراری** می‌گویند. در ژنوم، چندین نوع توالی تکراری وجود دارد که حضور آن‌ها در تنظیم بیان بعضی از ژن‌ها اهمیت دارد. علاوه بر این نقشِ تنظیمی، برخی از توالی های تکراری (ترانسپوزون‌ها) نیز باعث ایجاد جهش در ژن‌های فعال شده و این‌چنـــــین تغییراتی می‌تواند منجر به ایجاد بعضی سرطان‌ها در سلول شود.

DNAی هترو کروماتینی با تکرار بالا[1]

توالی تکراری پشت سر هم[2]

بخش‌هایی از ژنوم دارای توالی های تکراری هستند که این توالی‌ها بصورت قطعـاتی از ۱ تـا ۵۰۰ نوکلئوتید به تعداد زیاد پشت سرهم قرار گرفته‌اند. به این توالی ها، توالی های پشت سر هم گفته مـی-شود.

چگالی DNA و توالی‌های ماهواره‌ای

چگالی DNA به وسیله ترکیبات بازی آن تعیین می‌شود، به این صورت کـه تـوالی‌هـای غنـی از AT چگالی کمتری نسبت به توالی‌های غنی از GC دارند. بنابراین یک توالی تکراری سـادهٔ DNA غنی از AT در شیب غلظتی کلرور سزیوم، در چگالی پایین تـری نسـبت بـه تـوده DNAی ژنـومی دروزوفیلا، تشکیل باند می دهد. زیرا توالی های تکراری غالباً غنی از AT هسـتند. چنـین تـوالی‌هـای

[1] α- هتروکروماتین

[2] Tandem Repeat

تکراری به صورت ماهواره هایی از باند اصلی DNA جدا می شوند و غالباً بـه عنـوان DNAهـای ماهواره‌ای[1] نامیده می شوند.

این توالی‌ها میلیون‌ها بار در هر ژنوم، تکرار می شوند و در حدود ۱۰٪ DNAی اکثر یوکاریوتهای عالی را شامل می‌شوند. توالی‌های تکراری ساده، نسخه‌برداری نمی شوند و اطلاعات فعـال ژنتیکـی را حمل نمی‌کنند. سه مثال مهم برای چنین توالی‌هایی عبارتند از سانترومر (غنی از AT)، تلومر (غنـی از G)، و جزایر CpG[2]. جزایر CpG دارای نقش تنظیمی هستند و متیلاسـیون ایـن نـواحی در جایگـاه سیتوزین رخ داده و باعث خاموش شدن برخی ژن ها می‌شود.

انواع توالی های تکراری ماهواره ای یا ساتلایت

I. **توالی‌های ماهواره ای اصلی[3]:** این توالی ها بیشترین طول تـوالی‌هـای تکـراری را دارنـد و برخی از آنها به‌طول ۲ میلیون باز می‌رسند. این نوع توالی‌ها بر اساس طول هر یک از قطعات خـود بـه چهار گروه تقسیم می‌شوند:

الف) DNAی ماهواره ای ۱: در این نوع توالی‌های تکراری، طول هر قطعه ۲۴-۴۸ جفت باز بوده و غنـی از AT هسـتند. ایـن تـوالی هـا در بخـش‌هـایِ هتروکروماتینیِ سـانترومر و دیگـر بخـش هتروکروماتینی یافت می شوند.

ب) DNAی ماهواره ای ۲ و ۳: طول هر واحد تکراری در آن ۵ جفت باز است کـه در بسـیاری از کروموزوم ها ردیابی می‌شوند.

ج) α-ساتلایت: طول هر واحد تکراری در آن ۱۷۱ جفت باز بوده و در محل سانترومر یافـت مـی-شوند.

---

[1] Sattelite DNA
[2] CpG Island
[3] Major satelite

د) β-ساتلایت: طول هر واحد تکراری در آن ۶۸ جفت باز بوده و در بخش هتروکروماتین سانترومری و و کروموزوم های ۱، ۹، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲، و Y وجود دارد.

سانترومرها

سانترومر محلی از کروموزوم است که در میتوز نقش مهمی را در تضمینِ توزیعِ صحیحِ کروموزومهای همانندسازی شده، به سلول‌های دختر ایفا می‌کند.

"مخمر نان"

سانترومر در مخمر نان بطول ۱۲۵ جفت باز است و از سه ناحیه تشکیل می‌شود: دو توالی کوتاه ۸ و ۲۵ جفت بازی که بین آن ها یک توالی ۷۸ تا ۸۶ کیلوبازی غنی از AT قرار گرفته است. سانترومر در سلول های گوناگون متفاوت است.

"شیزوساکارومایسیز"

در نوع دیگری از مخمر موسوم به مخمر تقسیم شونده که عمل جوانه زدن را انجام نمی دهد، سانترومر بسیار طویل تر است. سانترومر در این موجود زنده بین ۴۰ تا ۱۰۰ کیلو جفت باز طول دارد.

"مگس سرکه"

مطالعات بر روی مگس سرکه نشان می‌دهد که سانترومر در یوکاریوت‌های عالی بسیار طویل‌تر و پیچیده‌تر است. سانترومر در مگس سرکه بطول ۴۲۰ کیلو جفت باز است که حدود ۸۵٪ آن را دو توالی تکراری ماهـــــواره‌ای AATAT و AAGAG تشکیل می‌دهند. دیگر توالی‌های سانترومر در مگس سرکه را توالی‌های تکراری پراکنده و متحرک می‌سازند که این نوع توالی‌ها در دیگر نواحی ژنوم نیز یافت می‌شوند.

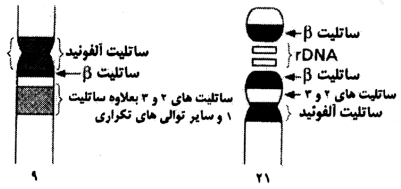
گیاه آرابیدوپسیس"

علاوه بر توالی های تکرار شونده، توالی های غیر تکرار شونده نیز در سانترومر یافت می‌شـــوند که مجموعه آن‌ها در ساخت منطقه کینه توکور نقش دارند. در گیاه آرابیدوپسیس سانترومر بسیار طویل و بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ کیلو جفـــت باز از توالی‌های شدیداً تکراری را شامل می شود.

"پستانداران"

ویژگی سانتـــــرومر پستانداران، هتروکروماتین شدیداً تکراری ماهواره‌ای است. در انسان و دیگر نخستین‌ها، هتروکروماتین آلفا عمده بخش‌های سانترومر را می‌سازد که ساتلایت آلفا یا ساتلایت آلفوئیدی نامیده می‌شود. این هترو کروماتین از قطعهٔ ۱۷۱ جفت بازی تشکیل یافته است که تا میلیون‌ها جفت باز تکرار می شود.

سانترومر را فرورفتگی اولیه می نامند. پنج کروموزومِ ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، و ۲۲ در انتهای خود دارای فرو رفتگی دیگری موسوم به گره ثانویه هستـــــــند. در محل گره ثانویـــــه ژن های rRNA-های 18s، 5.8s و 28s قرار دارند. در طرفین گره ثانویه، ساتلایت بتا قرار داشته و ساختار هتروکروماتین وجود دارد.



شکل ۱: ساختار سانترومر در دو کروموزوم ۹ و ۲۱

II. **DNA های مینی ساتلایت:** این توالی ها حداکثر بطول ۲۰ کیلو جفت باز بوده و هر یک از قطعات آن ۱۲ تا ۱۰۰ جفت باز طول دارد. توالی های تلومر از این گروه محســـوب می‌شوند. مینی ساتلایت ها ناپایدار بوده و بین نسل های متوالی می توانند تغییر کند. در نتیجه جایگاه‌های مینی ساتلایت ها در افراد یک خانواده نیز متفاوت هستند. بنابراین به این توالی ها **"واحدهای**

نوکلئوتیدی متغیر یا **VNTRs**[1]" می گویند. VNTR ها بعنوان معیاری برای ردیابی های ژنتیکی در ژنتیک مولکولی مورد استفاده قرار می گیرند. آنها بخصوص در پزشکی قانونی اهمیت پیدا می کنند.

همچنین تغییر در مینی‌ساتلایت‌ها می‌تواند باعث تغییر در بیان ژن‌های مجاور آن شود و بیماری هایی همچون سرطان یا دیابت را ایجاد کند شود.

تلومرها

توالی‌های انتهایی کروموزوم‌های یوکاریوتی که تلومر نامیده می‌شوند، نقش بسیار مهمی را در همانند سازی و پایداری کروموزوم‌ها ایفا می‌کنند.

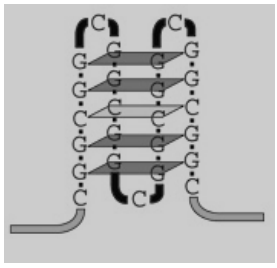
توالی‌های DNAیِ تلومری در یوکاریوت‌های مختلف مشابه است. این توالی‌ها تکرارهایی از یک توالی سادهٔ DNA دارند که شامل دسته‌هایی از واحدهای G می‌شود. برای مثال توالی تکراری تلومر در انسان‌ها و دیگر پستانداران AGGGTT است و توالی تکراری تلومر در کپک *تتراهایمنا* GGGGTT می باشد.

توالی‌های تکراری واقع در DNA تلومری، حلقه‌هایی را در انتهای کروموزوم تشکیل می‌دهند که به همراه اتصال تعدادی از پروتئینها، انتهای کروموزوم را از تخریب و یا از اتصال مجدد به یکدیگر حفظ می‌کنند.

تلومرها در همانند سازی انتهای ملکولهای DNA ی خطی نقش بسیار مهمی دارند. DNA-پلیمراز قادر به گسترش دادن یک زنجیر DNA در حال رشد است، اما نمی تواند سنتز یک زنجیره جدید را در انتهای ملکول DNA خطی آغاز کند. در نتیجه، انتهای کروموزومهای خطی نمی‌توانند به وسیله فعالیت طبیعی DNA پلیمراز همانند سازی شوند. این مشکل با تکامل یک سازوکار

[1] Variable Number of Tandem Repeats

مخصوص حل شده است که این سازوکار شامل فعالیت نوعی از آنزیم‌های نسخه‌برداری معکوس است که توالیهای DNAی تلومری را می‌سازد.



شکل ۲: DNAی چهار رشته ای موجود در ساختار تلومر

III. **DNA های میکروساتلایت:** میکروســـــــاتلایت‌ها یا تکرارهای سادهٔ پشتِ سر هم، کوتاه‌ترین تـــــوالی در بین توالی‌های تکراری پشت سر هم محسوب شده و طول هر قطعه آن بین ۱ تا ۵ جفت باز بوده که به اندازه حداکثر ۱۵۰ جفت باز پشت سر هم ردیف می‌شوند. میکرو ساتلایت ها تنوع زیادی دارند و بسیار جهش پذیر هستند. از این توالی‌ها که در سراسر کروموزوم ها به تعداد حدود ۳۰۰۰۰ لوکوس پراکنده‌اند، در ردیابی ارتباطات نژادی انسان ها استفاده می شود.

DNAی هترو کروماتینی با تکرار متوسط[1]

۱- توالی تکراری پراکنده

در ژنوم‌های یوکاریوتی، توالی های تکراری دیگری وجود دارند که به جای اینکه در ردیف‌های پشت سرهم قرار گیرند، دربین ژن‌ها، پراکنده می‌شوند. این عناصر تکراری پراکنده شده، مسئول بخشی از اندازهٔ بزرگ ژنوم می‌باشند، که حدود ۴۵٪ از DNA ژنوم انسان را شامل می‌شود. دو نوع بسیار شایع این نوع توالی‌ها SINE ها (توالی های تکرار شده پراکنده کوتاه[2]) و LINE ها (توالی های تکرار شده پراکنده بلند[3]) نامیده می‌شوند.

SINEs

SINE ها دارای طول ۳۰۰-۱۰۰ جفت باز هستند. حدود یک و نیم میلیون از چنین توالی هایی دربین ژنها پراکنده شده اند که حدوداً ۱۳٪ از کل DNA انسان را تشکیل می‌دهند. گر چه SINE ها به RNA نسخه برداری می شوند ولی پروتئین‌هایی را کد نمی کنند و عملکرد آنها ناشناخته است.

LINEs

گرچه بسیاری از توالی‌های تکراری منشا گرفته از LINE ها کوتاه‌ترند و اندازه متوسط آنها حدود یک کیلو باز است ولی LINE های اصلی انسانی ۶ تا ۸ کیلوباز طول دارند. تقریباً ۸۵۰۰۰۰ تکرار از توالی های LINE درژنوم وجود دارند و ۲۱٪ DNA انسان را تشکیل می‌دهند.

LINE ها نسخه برداری می شوند و حداقل بعضی از پروتئینها را کد می کنند، ولی آنها هم مثل SINE ها عملکرد شناخته شده ای در فیزیولوژی سلولی ندارند.

---

[1] β- هتروکروماتین

[2] Short Interspersed Element
[3] Long Interspersed Element

LINE ها و SINE ها عناصر قابل انتقالی هستند که می‌توانند به قسمت‌های مختلفی از DNAی ژنوم حرکت کنند.

رِتروترانسپوزون

LINEها و SINEها رترو ترونسپوزون هستند. به این معنی که انتقال آنها توسط نسخه برداری معکوس انجام می‌شود. نسخهٔ RNA یِ یک SINE یا LINE از طریق نسخه‌برداری معکوس در داخل سلول به DNA تبدیل می‌شود و یک نسخه جدید به محل جدیدی از ژنوم نفوذ می‌کند.

عناصر شبه رترو- ویروس‌ها

نوع سوم از توالی های پراکنده که بسیار شبیه رترو- ویروس‌ها

هستند و عناصر شبه رترو- ویروس[1] نامیده می‌شوند، در داخل ژنوم از طریق نسخه برداری معکوس حرکت می‌کنند. عناصر شبه رتروویروس در انسان تقریباً با طول حدود ۲ تا ۱۰ کیلوباز قرار گرفته‌اند. تقریباً ۴۵۰،۰۰۰ نسخه از عناصر شبه رتروویروس در ژنوم انسانی وجود دارند که حدود ۸٪ از کل یِ انسانی را تشکیل می‌دهد.DNA

[1] Retrovirus-Like elements

جدول ۱: انواع توالی های تکراری ژنوم انسان

نوع توالی	تعداد نسخه	نسبت در ژنوم
تکرارهای ساده	>۱،۰۰۰،۰۰۰	≈٪۱۰
رترو ترانسپوزون	**عناصر تکراری جابجا شونده**	
LINEها	۸۵۰،۰۰۰	٪۲۱
SINEها	۱،۵۰۰،۰۰۰	٪۱۳
عناصر شبه رترو ویروسی	۴۵۰،۰۰۰	٪۸
DNA ترانسپوزون	۳۰۰،۰۰۰	٪۳

ترانسپوزون‌ها

نوع چهارم از عناصر تکراری پراکنده (DNA های ترانسپوزون) به جای حرکت توسط نسخه برداری معکوس، در طول ژنوم از طریق نسخه برداری و ورود مجدد به عنوان توالی‌های DNA، حرکت می‌کنند. در ژنوم انسانی حدود ۳۰۰،۰۰۰ نسخه از DNA های ترانسپوزون وجود دارد که با طول ۸۰ تا ۳۰۰۰ جفت باز یافت می شوند، و تقریبا ۳٪ از کل DNA انسان را در بر می‌گیرند.

۲- توالی تکراری دسته ای[۱]

توالی‌های تکراری دسته‌ای محصولات فعال را کُد میکنند. این توالی‌ها، ژن‌هایی را تشکیل می-دهند که بدلیل نیاز شدید سلول به محصولات آن ژن‌ها، به تعداد زیاد وجود دارند. ولی تعدادی از این ژن ها که محصولات آن ها در فرآیندهای مشابهی نقش دارند، بشکل دسته‌هایی مرتبط در کنار

---

۱ Clustered Repeats

یکدیـــگر قرار گرفته‌اند. توالی‌های تکراری دسته‌ای بر حسب نوع محصولات خود به دو نوع تقسیم می شود:

الف) توالی‌های کد کننده RNA: این توالی‌ها شامـــل ژن‌های rRNA، tRNA و SnRNA ها می‌شود.

ریبوزوم یوکاریوت‌های عالی دارای ۴ نوع RNA است که به صورت rRNA های 28s، 18s، 5.8s و 5s نشان داده می‌شوند. rRNAهای 18s، 5.8s و 28s به عنـــوان واحدهای مجزایی در هستک بوسیله‌ی RNA پلی‌مراز I نسخه‌برداری می‌شود که منجر به ایجاد یک پیش ساز ریبوزومی 45s RNA می‌شود.

ژن‌های rRNAهای 18s، 5.8s و 28s به‌صـــــورت ردیف‌های پشت سرهم بر روی ۵ کروموزوم متفاوت انسانی قرار گرفته‌اند (کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲). بخشی از این ۵ کروموزوم که ژن های هستکی در آنها قرار دارد را مناطق سازمان دهنده هستک[1] یا NORs می-گوینـــــــد. ژن rRNAهای 5s به صورت دسته ژن‌های منفردی بر روی کروموزوم شمارهٔ ۱ واقع هستند.

ب) **توالی های کد کننده پروتئین ها:** ژن های کدکنندهٔ هیستون ها بصورت پشتِ سرِ هم قرار گرفته‌اند. در توتیای دریایی تعداد ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ نسخه از این ژن ها یافت می‌شود.

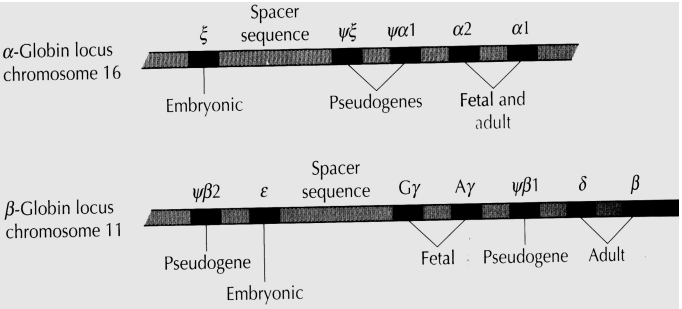
دیگر خانواده های ژنی و ژن‌های کاذب

در موارد دیگری، ممکن است اعضای خاصی از یک گروه از ژنهـای مـرتبط بـا یکـدیگر کـه یـک **خانواده ژنی** نامیده می شوند در بافت های مختلف و یا در مراحل مختلف نمو، نسخه برداری شـوند. برای مثال، اعضای مختلفی از این خانوادهای ژنی، زیـر واحـدهای α و β هموگلـوبین را در بافتهـای جنینی، رویانی و بافتهای بالغ کد می‌کنند. اعضای بسیاری از خانواده هـای ژنـی (بـرای مثـال ژنهـای

[1] Nucleolar Organizing Regions

گلوبین) در ناحیه ای از DNA به صورت دسته‌ای قرار می‌گیرند. اعضای بعضی دیگر از خانواده های ژنی در کروموزومهای متفاوتی پراکنده می‌شوند.

برای مثال گلوبین های رویانی تمایل بیشتری به جذب O_2 نسبت به گلوبین های بالغ دارند. ایـن تفاوت به رویان اجازه استفاده از O_2 را از جریان خون مادری می دهد.



شکل ۳: موقعیت ژن های گلوبین مستقر بر روی کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۶

بعضی از نسخه‌های ژنی، جهش هایی را در خود حفظ کرده‌اند که منجر به کاستن توانایی آن ژنهـا در ساخت یک محصول ژنی کارآمد می‌شود. برای مثال خانواده‌های ژنی گلوبین α و β انسان هر کدام شامل دو ژن هستند که به وسیله جهش ها غیر فعال شده‌اند و چنین نسخه های ژنیِ غیر کارآمـد (کـه ژنهای کاذب[1] نامیده می شوند) آثار تکاملی را نشان می‌دهند که اندازه ژنوم یوکاریوت‌ها را بدون سـهم ژنتیکی فعال، افزایش می‌دهند.

همواره دو زنجیره α و دوزنجیره β وجود دارند ولی بـر حسـب مرحلـه زنـدگی فـرد، بـرش ژنهـا متفاوت است. تالاسمی‌ها از موتاسیون ژن های α و β ایجاد می‌شوند.

۱- در جنین ۲ تا ۹ ماهگی:

$\zeta_2\varepsilon_2$ (هموگلوبین G1- گـاور ۱)؛ $\zeta_2\gamma_2$ (هموگلـوبین P- پورتلنـد)؛ $\alpha_2\varepsilon_2$ (هموگلـوبین G2 - گاور۲)

[1] Pseudogenes

۲- در جنینِ ۹ ماهه: $\alpha_2\gamma_2$ (F- هموگلوبین F)

۳- در فرد بالغ: $\alpha_2\delta_2$ (A2- هموگلوبین A2)؛ $\alpha_2\beta_2$ (A- هموگلوبین A)

اعضای خانواده‌های ژنی گلوبین‌های α و βی انسانی به ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۱۶و ۱۱ به صورت دسته‌ای قرار می‌گیرند. هر خانواده علاوه بر نسخه های ژنی غیر کارآمد (ژنهای کاذب) دارای ژنهایی است که بطور اختصاصی در بافت‌های جنینی، رویانی و بافتهای بالغ، بیان می-شوند.

خانواده‌ها و ابرخانواده‌های ژنی:

در خانواده های ژنی کلاسیک میزان شباهت توالی زیاد است در حالیکه در ابر خانواده های ژنی شباهت توالی کمتر است اما از نظر فعالیت با هم مرتبط بوده و دومین های ساختاری مشابه دارند. از خانواده های ژنی کلاسیک می توان به خانواده rRNA ریبوزومی و خانواده ژنی tRNA اشاره کرد.

نتیجه‌گیری:

توزیع ژنهای هسته‌ای در نواحی مختل کروموزوم ها بسیار متفاوت است. نواحی سانترومری و هتروکروماتینی غیرکدکنندهٔ ژن، و نواحی نزدیک تلومر[1]، بالاترین تراکم ژنی را دارند. کروموزومهای ۹ و ۲۲ غنی از ژن و کروموزومهای ۴ و ۱۸ ژن کمتری دارند.

جهش ها:

جهش یک تغییر قابل توارث در ماده ژنتیکی است. اکثر جهش‌ها در اثر اشتباهات خود به خودی در همانندسازی و ترمیم DNA ایجاد می شوند.

جهش‌های سوماتیک و گُنادی

[1] subtelomeric

جهش‌های سوماتیکی به فرزندان منتقل نمی شوند و می توانند باعث بروز بیماریهایی چون سرطان شوند اما جهش در بافت گنادی یا در یک گامت به نسل بعد منتقل می‌شود.

بار ژنتیکی[۱]

تمام انواع آلل های مضر اصطلاحاً بار ژنتیکی یک جمعیت را تشکیل می دهند.

نقاط داغ

مناطقی از DNA که میزان وقوع جهش در آن مناطق بالاست را **نقاط‌داغ**[۲] می‌نامند. سیتوزین یکی از جایگاه‌هایی است که به آسانی به اوراسیل یا تیمین تبدیل می‌شود.

از آنجایی‌که DNA نسخه اطلاعاتی ژنوم سلول است، تغییر در آن بسیار نابودکننده‌تر از تغییر در بخش‌های دیگر سلول نظیر RNA است.

DNAی غیر طبیعی

وجود DNAی غیر طبیعی به سه دلیل است:

۱. وراثت DNAی آسیب دیده از والدین به فرزندان
۲. ایجاد جفت باز اشتباه هنگام همانندسازی
۳. آسیبِ DNA بعد از همانندسازی به شکل خودبخودی یا اکتسابی

انواع جهش‌ها:

اثرات جهش ها بر ساختار پروتئین

جهش ها بر اساس اثر آنها بر روی توالی پروتئین شامل دو گروه اصلی اند: جهش های هم معنـی[۱] و غیر هم معنی[۲].

---

[1] Genetic Load
[2] Hot Spots

اگر جهش ها تغییر در محصول پروتئینی ایجاد نکنند جهش هم معنی یا خاموش هستند. این حالت بویژه در جانشینی یک نوکلئوتید در موقعیت باز سوم رمز اتفاق می افتد.

جهش جایگزینی یا نقطه‌ای[۳]. در این نوع جهش، یک باز با باز دیگر جایگزین می‌شود. اگر پورین با پورین، یا پیریمیدین با پیریمیدین جایگزین شود، جهش را انتقالی[۴]، و اگر پورین با پیریمیدین یا بالعکس جایگزین شود، جهش را متقاطع[۵]

می‌گویند.

جهش حذفی[۶]. حاصل برداشت یک یا چند نوکلئوتید از توالی است.

جهش درجی یا الحاقی[۷]. حاصل افزودن یک یا چند نوکلئوتید به توالی است. ترکیبات آکریدین‌ها[۸] و پروفلاوین[۹] باعث حذف یا الحاق نوکلئوتید می‌شود و جهش‌های نقطه‌ای بر جای می-گذارند. ترانسپوزون‌ها نیز با استقرارشان در میان ژن‌ها ایجاد جهش می‌کنند و عملکرد طبیعی ژن را مختل می‌کنند.

جهش تغییر الگو[۱۰]. این نوع جهش‌ها الگوی خواندن را تغییر می‌دهند. هر گاه ۱ یا ۲ نوکلئوتید کم یا زیاد شوند، تغییرِ الگو رخ می‌دهد. زیرا هر رمز اسیدآمینه از ۳ نوکلئوتید تشکیل‌یافته است، بنابراین هر گاه الگوی خواندن به اندازهٔ ۱ یا ۲ نوکلئوتید جابجا شود، الگوی ترجمهٔ پروتئین تغییر می-کند. برای فعالیت طبیعی برخی ژن‌ها حضور توالی‌های تکراری سه نوکلئوتیدی ویژه‌ای قبل از ژن، الزامی است. جهش در این توالی‌های تکرارِی سه نوکلئوتیدی می‌تواند بیماری‌های ژنتیکی به‌خصوصی را ایجاد کند. از جملهٔ این نوع بیماری‌ها که حاصل از تغییر بخش گستردهٔ سه

---

[1] synonymous
[2] Non-synonymous
[3] Point mutation
[4] Transition
[5] Transversion
[6] Deletion mutation
[7] Insertional mutation
[8] Acridins
[9] Proflavin
[10] Frameshift mutation

نوکلئوتیدی مربوطه است می‌توان بیماری‌های کره هانتینگتون[۱] و سندرُم X شکننده[۲] را نام برد. این توالی‌های سه نوکلئوتیدی را میکروساتلایت می‌خوانند.

جهش در نقاط حفاظت شده ی دهنده (GT) و پذیرنده (AG) پیرایش[۳]، سبب پیرایش ناجور می می شود که می تواند سبب از دست رفتن اگزون[۴] یا باقی ماندن اینترون و جهش تغییر در قالب شود.

جهش خاموش[۵]. جهش‌هایی که اختلالی را ایجاد نمی‌کنند موسوم به جهش‌های خاموش هستند. این نوع جهش می‌توانند در مناطقی از DNA که فاقد ژن‌هایِ بیان‌شونده هستند یا اینترون‌ها رخ دهد و رمز یک پروتئین را به رمز دیگری از همان پروتئین تبدیل نماید. جهش خاموش را جهـــــش خنثی[۶] نیز می‌نامند.

جهش بدمعنی[۷]. در این نوع جهش یک کدون به کدونی دیگر از اسیدآمینـــــه‌ای دیگر تبدیل تبدیل می‌شود. در این وضعیت یک پروتئین، اشتباه ساخته می‌شود. رونوشت های حاصل از این جهـش، بوسیله فرآیند nonsense-mediated decay از بین می روند.

جهش توقف[۸]. در این نوع جهش یک رمز اسید آمینه به یک رمز پایانی تبدیل می‌شود. در این حالت، ترجمه پروتئین زودتر از موعد، پایان می‌پذیرد و یک پروتئین ناقص ساخته می‌شود.

اثرات جهش ها بر فعالیت پروتئین:

جهش ها به دو حالت اثر خود را بر فنوتیپ اعمال می کنند: از دست دادن و کسب عملکرد.

جهش‌های همراه با کاهش فعالیت پروتئین‌ها

---

[1] Huntington Chorea
[2] Fragile X Syndrome
[3] splicing
[4] exon skipping
[5] Silent mutation
[6] Neutral mutation
[7] Missense mutaion
[8] Nonsense mutaion

جهش های از دست دادن عملکرد[1] باعث کاهش فعالیت یا از دست رفتن کامل فعالیت محصول ژن می‌شوند.

به کاهش فعالیت و عملکرد، hypomorph و به از دست رفتن کامل عملکرد، آلل خنثی[2] یا Amorph گویند.

نکته: جهش‌های از دست رفتن عملکرد معمولاً به صورت اتوزومی مغلوب یا وابسته به X مغلوب به ارث می رسند.

جهش های از دست رفتن عملکرد که در وضعیت هتروزیگوت و نصف شدن میزان محصول طبیعی، اثر فنوتیپی خود را نشان می دهند جهش های عدم کفایت هاپلوئیدی[3] نامیده می شوند. تظاهرات فنوتیپی وابسته به مقدار ژن، جهش ژن‌های کدکنندهٔ رسپتورها، و یا جهش ژن‌های کدکننده آنزیم های محدود کننده سرعت از این دسته‌اند مثل بیماری هیپرکلسترولمی خانوادگی و پورفیری حاد متناوب.

جهش‌های همراه با افزایش فعالیت پروتئین‌ها

جهش‌هایی که باعث افزایش سطح بیان ژن و یا ایجاد عملکرد جدید در محصول ژن می شوند جهش های کسب عملکرد[4] نام دارند.

جهش‌های دینامیک در بیماری هانتینگتون و همچنین جهش‌هایی که زمان بندی یا ویژه بافتی بودن بیان ژن را تغییر می دهند در این دسته قرار می‌گیرند.

نکته: جهش‌های کسب عملکرد به صورت غالب عمل می‌کنند.

جهش‌های غالب منفی

---

[1] loss of function
[2] null allele
[3] haplo-insufficeiency
[4] gain of function

در جهش های غالب منفی[1]، ژن جهش یافته باعث از دست رفتن عملکرد پـروتئین مـی شـود ایـن جهش‌ها خصوصاً در پروتئین‌های دیمر و مولتی مر رایج ترند. مثال: جهش کلاژن در بیماری اسـتئوژنز ایمپرفکتا.

فراوانی جهش‌ها

جهـش هـای جانشـینیِ بازهـا متـداولترین انـواع جهـش هـا هسـتند و جهـش هـای بـدمعنی (missense) تقریباً نصف تمام انواع جهش را شامل می شوند.

جهش‌های دینامیک

جهش‌های دینامیک از گسترش تکرارهای ۳ تایی ایجـــــاد می‌شوند. گسترش تعداد تکرارهـای ۳ تایی در یک خانواده در طی نسل ها رخ می دهد و این موضوع اساس پدیـدۀ Anticipation یعنـی وخیم شدن بیمـــــاری طی هر نسل می‌باشد.

در سندرُم x شکننده گسترش تکرارهای CGG در ناحیه 5'UTR، باعث متیلاسیون پرومـوتر و عدم بیان ژن FMR1 می شود.

در سندرُم دیستروفی میوتونیک، آلل DMPK با اتصل به پروتئین متصل شونده به تـوالی CUG در هسته تجمع یافته و کسب عملکرد پیدا می‌کند.

جهش‌های گسترشِ تکرار، همچنین شامل افـزایش تکرارهـای ۱۲ نکلئوتیـدی در بـالا دسـت ژن سیستاتین B عامل صرع میوکلونوس پیشرونده و افزایش تکرارهای ۴ نوکلئوتیـدی در اینتـرون ۱ ژن ZNF عامل بیماری دیستروفی میوتونیک نوع ۲ می باشد.

[1] negative dominant

جدول ۲: نمونه ای از بیماریهای حاصل از جهش‌های دینامیک

بیماری	توالی تکرار شونده	محل تکرار
Huntington disease (HD)	CAG	coding
Myotonic dystrophy type 1	CTG	3'UTR
Fragile X site A (FRAXA)	CGG	5'UTR
Kennedy disease (SBMA)	CAG	coding
Friedriech ataxia (FA)	CAA	Intronic
Fragile X site E (FRAXE)	CCG	Promoter

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

مطالعه کروموزوم‌ها و تقسیم سلول سیتوژنتیک نام دارد. هر سلول انسانی ۴۶ عدد کروموزوم دارد و مذکر بودن بوسیله حضور یک کروموزوم Y تعیین می‌شود.

کروموزومهای انسان:

مورفولوژی

کروموزومها در طول تقسیم سلول، به دلیل حداکثر فشردگی نسخه برداری نمی شوند.

کروماتیدهای خواهری در فرورفتگی اولیه بنام سانترومر به هم متصل هستند که از چند صدکیلوباز DNA تکراری تشکیل شده است.

انتهای هر بازوی کروموزوم تلومر نام دارد که در طی تکامل شدیداً حفاظت شده است و در انسان از تکرارهای پشت سر هم TTAGGG تشکیل شده است.

کروماتین

کروماتین (ترکیبی از DNA و پروتئین های هیستونی) به دو شکل وجود دارد: یوکروماتین با رنگ روشن با ژن‌هایی که فعالانه بیان می شوند و هتروکروماتین با رنگ تیره که عمدتاً از DNA ی تکراری غیرفعال که بیان نمی شوند تشکیل شده است.

در بین موجودات، کروموزوم‌های شامپانزه با ۴۸ کروموزوم بیشترین شباهت را با کروموزومهای انسان دارد و فقط ۱٪ اختلاف وجود دارد. کروموزوم شماره ۲ انسان حاصل اتصال دو کروموزوم شامپانزه است.

انواع کروموزوم های یوکاریوتی:

کروموزوم‌های یوکاریوتی از نظر موقعیت سانترومر به ۶ گروه اصلی تقسیم می شوند:

متاسانتریک: سانترومر دقیقاً در وسط کروموزوم قرار دارد.

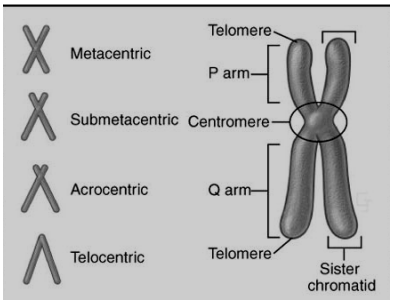
ساب متاسانتریک: سانترومر کـــــروموزوم را به دو بازوی نامساوی تقسیم می‌کند.

آکروسانتریک: سانترومر نزدیـــک به انتهای کروموزوم قرار گرفته است و یک بازوی بسیار کوچک نمایان میشود.

تلوسانتریک: سانترومر در محل تلومر (انتهای کروموزوم) قرار دارد.

پلی‌سانتریک: در بعضی از کروموزوم‌ها بیش از یک سانترومر وجود دارد.

هولوسانتریک: کروموزوم‌هـــــایی که دارای سانترومر چند قسمتی هستند.



شکل ٤: راست. بخش های مختلف یک کروموزوم؛ چپ. انواع کروموزوم از نظر موقعیت سانترومر

نکته: انسان فاقد کروموزوم‌های تلوسنتریک است و کروموزوم‌های اکروسانتریک آن (۲۲و ۲۱و ۱۵و ۱۴و ۱۳) حاوی ماهواره کروموزومی است که حاوی کپی های تکراری ژنهای RNAی ریبوزومی است.

کروموزومها بر اساس سه پارامتر طول، محل سانترومر، و وجود یا عدم وجود ماهواره به ۷ گروه A تا G تقسیم می شوند. کروموزوم X در گروه C و کروموـــــزوم Y در گروه G قرار می‌گیرد.

جدول ۳: تقسیم‌بندی کروموزوم‌های انسان

گروه	جفت‌ها	نوع
A	۳-۱	متاسانتریک بزرگ
B	۵-۴	متاسانتریک بزرگ
C	X + ۱۲-۶	ساب متاسانتریک متوسط
D	۱۵-۱۳	آ کروسانتریک بزرگ با ماهواره
E	۱۸-۱۶	۱۶: متاسانتریک ۱۷ و ۱۸ ساب‌متاسانتریک
F	۲۰-۱۹	متاسانتریک کوچک
G	Y + ۲۲-۲۱	اگزو متاسانتریک کوچک با ماهواره (بجز کروموزوم Y که ماهواره ندارد)

کروموزوم‌های پلی‌تن (غول): در بعضی از سلول‌ها که از نظر نسخه‌برداری بسیار فعال هستند مثل غدد بزاقی لارو مگس سرکه که در یک مرحله‌ای با تغذیه بالا قرار دارد، کروموزوم‌های غول مشاهده می‌شوند. این کروموزوم‌ها شامل کروموزوم‌های **اینترفازی** است که سانترومر آن‌ها به یکدیگر متصل شده و بصورت یک‌پارچه در حال نسخه برداری هستند. میزان هتروکروماتین در این کروموزوم‌ها کم است و فقط بصورت نوار های تیره‌ای قابل مشاهده‌اند. بخش‌هایی که بشدت در حال بیان هستند بصورت برآمدگی‌های از ساختار DNA خارج می شوند. به این محل "پاف[1]" می‌گویند.

[1] Puff

کروموزوم های بطری شوی[1]**:** این کروموزوم ها در **حین تقسیم** مشاهده می شوند. در سلول‌های ائوسیت که سال‌ها بین تقسیم اول و دوم آن فاصله می‌افتد، بعضی ژن‌ها فعال باقی می‌مانند و بصورت حلقه‌ای از داخل هتروکروماتـــــین خارج می‌شوند.

کروموزوم‌های جنسی: در تمام سلول‌ها وجود دارند. این کروموزوم ها باعث تعیین جنسیت میشوند. پستانداران دارای دو کروموزوم جنسی X و Y هستند که جنس نر دارای جفت کروموزوم XY، و جنس ماده دارای جفت کروموزوم XX می‌باشد.

در ملخ و ساس مکانیسم XO در تعیین جنسیت دخالت دارد، بدینصورت که جنس ماده دارای دو کروموزوم X، و جنس نر دارای یک کروموزوم X و فاقد Yمی باشد.

روش های بررسی کروموزوم:

در تهیه گستره کروموزومی (کاریوتایپ)، فیتوهماگلوتینین باعث تحریک تقسیم لنفوسیت های T می شود در تهیه کاریوتیپ کاربرد دارد و کلشی سین با جلوگیری از تشکیل دوک تقسیم، همه سلول‌ها را در مرحله متافاز متوقف می‌کند.

باندینگ کروموزوم‌ها

نواربندی G شایع ترین روش Banding است کروموزوم‌ها پس از تیمار با تریپسین با رنگ متصل شونده به DNA به نام گیمسا رنگ آمیزی می شوند. در Q-Banding الگویی مشابه G-Banding بدست می آید که با استفاده از رنگ Quinacrine و میکروسکوپ فلورســـــانت می توان کروموزوم‌ها را مشاهده نمود.

در نواربندی معکوس (R-Banding) قبل از رنگ آمیزی با گیمسا، کروموزوم‌ها بوسیله حرارت دناتوره می شوند در نتیجه الگوی باندینگ عکس G-Banding بدست می آید.

---

[1] **Lamp Brush**

اگر کروموزوم ها قبل از رنگ آمیزی با گیمسا ابتدا با اسید و سپس با باز تیمار شوند سانترومرها و نواحی هتروکروماتین رنگ می شوند به این روش C-Banding گفته می‌شود.

در نواربندی G تقریباً ۴۰۰ الی ۵۰۰ نوار در هر مجموعه هاپلوئید دیده می‌شود هر یک از این نوارها ۸-۶ مگاباز DNA دارد. نواربندی با حد تفکیک بالا در پروفاز یا پرومتافاز حساسیت بالایی داشته و ۸۰۰ نوار را در هر مجموعه هاپلوئید ایجاد می‌کند.

سیتوژنتیک مولکولی:

(Flourescent in situ Hybridization) FISH

FISH یا **دورگه سازی فلورسانت درجا**، قسمتی از DNAی تک رشته (پروب[1]) به توالی هدف مکمل خود بر روی کروموزوم متافازی، هسته اینترفازی یا رشته کروماتینیِ باز شده، متصل می-شود. در FISH پروب DNA با یک فلوئوروکروم نشاندار می‌شود.

انواع مختلف پروب های FISH

پروب‌های سانترومری: پروب‌های سانترومری شامل توالی DNA تکراری موجود در سانترومر یک کروموزوم خاص می‌باشد و در تشخیص آنیوپلوئیدی ها کاربرد دارند.

پروب‌های منحصربفرد: پروب‌های ویژۀ کروموزومی با توالی منحصر به فرد، دارای یک جایگاه منفرد و اختصاصی هستند. این پروب‌ها بویژه برای شناسایی مضاعف شدگی ها و حذف های کوچک مناسب هستند (سندرُم‌های microdeletion).

پروب‌های تلومری: مجموعه‌ای از پروب‌های تلومری را می‌توان برای ۲۴ کروموروم (۲۲ اتوزوم و X و Y) تهیه کرد. این روش بویژه در شناسایی ناهنجاریهای کوچک نزدیک تلومری از قبیل حذف ها و جابجایی ها مفید است.

---

[1] probe

پروب‌های کروموزومی: پروب هایی که کـل کرومـوزوم را رنـگ مـی‌کننـد در سرتاسـر طـول کروموزوم مربوطه فلورسانت می شود. رنگ آمیزی کل کروموزوم برای تعیین بازآرایی هـای پیچیـده از قبیل جابجایی های ریز و مشخص نمودن منشأ مواد کروموزومی اضافی نظیر کروموزوم های مارکر یـا کروموزوم‌های حلقویِ کوچک بسیار مفید است.

M-FISH

در Multiplex FISH (M-FISH) یا کاریوتیـپ طیفـی (SKY) آمیـزه‌ای از پـروب هـای رنگ آمیزی کننده کل کروموزوم های انسان را به کار می گیرند تا کاریوتیپ چندرنگی تهیـه کننـد. در این کاریوتیپ هر جفت کروموزوم همولوگ رنگ اختصاصی مربوط به خود را دارد.

پروب‌های مشتق از کروموزوم های دسته بندی شده: چون کروموزوم‌ها به لحاظ انـدازه و ترکیب DNA متفاوتند بنابراین به مقادیر متفاوتی از رنگ های فلورسانت متصل می‌شـوند. ویژگـی اتصال تمایزی، امکـان جداسـازی کرومـوزوم‌هـا را بـا Flow cytometery فـراهم مـی‌کنـد کـه کاریوتیپ حاصل از آن را فلوکاریوتیپ گویند.

کاربرد بالینی آن به دلیل گرانی و قدرت جداسازی ضعیف بعضی کروموزومهـای گـروه C، محـدود می باشد.

رنگ‌آمیزی معکوس: در روش رنگ آمیزی معکوس، قسمتی از یک ماده کروموزومی ناشـناخته مثل کروموزوم حلقوی کوچک یا مارکر اضافی که بوسیله دسته بندی فلوسیتومتری بدست آمـده اسـت به عنوان پروب برای هیبریداسیون با کروموزوم‌های متافازی طبیـــــعی به کار می‌رود.

هیبریداسیون ژنومی مقایسه ای یا CGH

این تکنیک قادر است حذف آللی و یا تکثیر ژنی را آشکار نمایند. DNA تومور یـا نمونـه بـا رنـگ سبز و DNA طبیعی کنترل با رنگ قرمز نشاندار می شوند. این دو نمونه بـا هـم مخلـوط و بـه طـور

رقابتی برای هیبریداسیون با کروموزوم های متافازی طبیعی استفاده می شود. نسبت فلورسانت سبز به قرمز نشان دهنده حذف یا تکثیر ژنی است. حد تفکیک CGH برای حذف‌ها ۱۰Mb و برای مضاعف شدگی ها ۲Mb است ولی محل دقیق ژن‌های دخیل در ایجاد تومور را مشخص نمی‌کند.

آرایهٔ CGH: آرایه CGH نیز شامل هیبریداسیون DNA بیمار و مرجع است اما در این روش کروموزوم‌های متافازی با توالی‌های DNA متصل به اسلاید شیشه‌ای به عنوان هدف جایگزین شده‌اند. آنها توسط ربات بصورت لکه هایی بر روی اسلایدهای میکروسکوپی قرار می گیرند، تا ریزآرایه ایجاد شود که در آن هر DNA هدف یک مکان منحصر به فرد دارد. بعد از هیبریداسیون و شستشو بوسیله نرم افزار، میزان فلورسانت اندازه گیری می‌شود. **کاربرد آرایه CGH در سیتوژنیک سرطان و آشکارسازی هر نوع حذف و اضافه از قبیل microdeletion ها در نواحی subtelomeric می باشد.**

ناهنجاریهای کروموزومی:

ناهنجاری‌های کروموزومی شامل ۳ دسته ناهنجاری‌های تعدادی، ساختاری و میکسوپلوئیدی است.

ناهنجاریهای تعدادی

از دست دادن یا بدست آوردن یک یا چند کروموزوم آنیوپلوئیدی و اضافه شدن یک یا چند مجموعه هاپلوئید را پلی پلوئیدی می‌نامند. بدست آوردن یک یا دو کروموزوم همولوگ به ترتیب تریزومی و تترازومی نام دارد (2n+1 و 2n+2).

تریزومی

حضور یک کروموزوم اضافی تریزومی نام دارد، سندرُم داون تریزومی ۲۱ است. تریزومی‌های دیگر شناخته شده شامل سندرُم پاتو (تریزومی ۱۳) و سندرُم ادوارد (تریزومی ۱۸) است. تریزومی ۱۶ متداولترین تریزومی در سقط های خودبه خودی سه ماهه اول است.

تریزومی ۲۱ معمولاً در اثر جدانشدن یکی از جفت های همولوگ در آنافاز I مادر ایجاد می شود. نقص در جداشدن بی والانت ها، عدم تفکیک (non-disjunction) نام دارد. در موارد کمتری تریزومی در اثر عدم تفکیک طی میوز II رخ می‌دهد. در هر دو مورد یک گامت، دو کروموزوم همولوگ دریافت می کند (Disomy) و نتیجه لقاح آن یک رویان تریزومی است.

بیشتر نوزادان تریزومیِ اتوزومی، کروموزوم اضافی خود را در اثر عدم تفکیک در یکی از تقسیمات میوزی مادر به ارث می برند.

مهترین علت عدم تفکیک اثر پیری بر روی اووسیت اولیه است. همچنین عدم وجود نوترکیبی در پروفاز I باعث تمایل به عدم تفکیک می شود.

دلایل دیگر برای وقوع عدم تفکیک ناهنجاری در تشکیل رشته های دوک، دریافت اشعه و لقاح دیر هنگام بعد از آزاد شدن تخمک می باشد.

موزائیسم: عدم تفکیک در تقسیمات اولیه زیگوتِ در حال تکوین باعث ظهور دو یا چند رده سلولی مختلف می شود که موزائیسم نام دارد.

منوزومی

فقدان تنها یک کروموزوم مونوزومی نام دارد. مونوزومی، یک اتوزوم با بقاء ناسازگار است. مونوزومی همانند تریزومی می‌تواند در نتیجه عدم تفکیک ایجاد شود. در نتیجهٔ عدم تفکیک، یکی از گامت ها دیزومی و گامت دیگر نولی زومی می شود. مونوزومی همچنین در اثر از دست رفتن یک کروموزوم هنگام حرکت به قطبین سلول طی تقسیم نیز ایجاد می شود که به آن تاخیر آنافازی[1] گویند. عدد کروموزومی یک منوزوم، 2n-1 می‌باشد.

[1] Anaphase lag

نولی‌زومیک

هرگاه یک سلول، یک جفت کروموزوم خود را از دست بدهد، به آن نولی‌زوم (2n-2) می‌گویند.

منشأ والدی خطاهای میوزی که منجر به آنیوپلوئیدی می شوند:

- تریزومی ۱۳ (سندرُم پاتو): ۱۵٪ پدری و ۸۵٪ مادری
- تریزومی ۱۸ (سندرُم ادوارد): ۱۰٪ پدری و ۹۰٪ مادری
- تریزومی ۲۱ (مونگولیسم): ۵٪ پدری و ۹۵٪ مادری
- منوزومی X یا سندرُم ترنر (۴۵ کروموزومی): ۸۰٪ پدری و ۲۰٪ مادری
- تریزومی XXX (۴۷ کروموزومی): ۵٪ پدری و ۹۵٪ مادری
- XXY یا سندرُم کلاین فلتر (۴۷ کروموزومی): ۴۵٪ پدری و ۵۵٪ مادری
- XYY یا سندرُم جاکوب (۴۷ کروموزومی): ۱۰۰٪ پدری.

پلی‌پلوئیدی

پلی پلوئیدی شامل چند مجموعه کروموزومی هاپلوئید است. در انسان تریپلوئیدی در سقط های خودبه خودی شایع است اما بقاء آنها تا بعد از اواسط حاملگی نادر است. تری پلوئیدی می‌تواند در اثر لقاح یک تخمک با دو اسپرم باشد که آنرا دو اسپرمی می گویند. اگر تریپلوئیدی ناشی از حضور مجموعه کروموزومی اضافه پدری باشد معمولاً جفت، متورم شده و *Hidatidiform* نام دارد. اما اگر ناشی از مجموعه اضافه کروموزوم مادری باشد اغلب جفت کوچک می ماند. در این مورد تفاوت ناشی از اثر والدی و پدیده های اپی ژنتیک مطرح می‌باشد.

ناهنجاریهای ساختاری:

بازآرایی‌های ساختمانی کروموزوم‌ها در اثر شکست و اتصال مجدد با آرایش متفاوت ایجاد می شود. در ناهنجاری‌های متعادل هیچگونه ماده ژنتیکی از دست نرفته یا بدست نمی آید. ولی در ناهنجاری-

های نامتعادل اثرات بالینی جدی تر است. با این حال ناقلین بازآرایی های متعادل اغلب در خطر داشتن فرزندانی با مجموعه کروموزومی نامتعادل هستند.

جابجایی ها

جابجایی انتقال ماده ژنتیکی از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر است. جابجایی دوطرفه دو کروموزوم را درگیر می کند و جابجایی رابرت سونی دو کروموزوم اکروسانتریک که نقاط شکست در نزدیک سانترومر است را شامل می شود.

در جابجایی متقابل یک شکست در دو کروموزوم رخ داده و قطعات آنها مبادله می شود عدد کروموزومی ۴۶ حفظ می شود. شیوع کلی در جمعیت ۱/۵۰۰ است.

جابجایی‌های متقابل را تنها می‌توان با استفاده از روش FISH شناسایی کرد.

فرد ناقل جابجایی متقابل سالم است اما میوز متفاوتی دارد که منجر به خاتمه حاملکی در مراحل ابتدایی یا تولد کودکی با چند ناهنجاری می‌شود. این حالت به این دلیل اتفاق می افتد که بی‌والنت‌های دخیل در جابه‌جایی بطور طبیعی نمی‌توانند جفت شوند و تتراوالانت پاکی تن را ایجاد می‌کنند.

این تترا والانت (کوادری‌والنت) به سه طریق تفکیک می شود:

تفکیک ۲:۲ – در این حالت کروموزوم‌های تشکیل دهنده تتراوالانت به سه حالت از هم جدا می شوند:

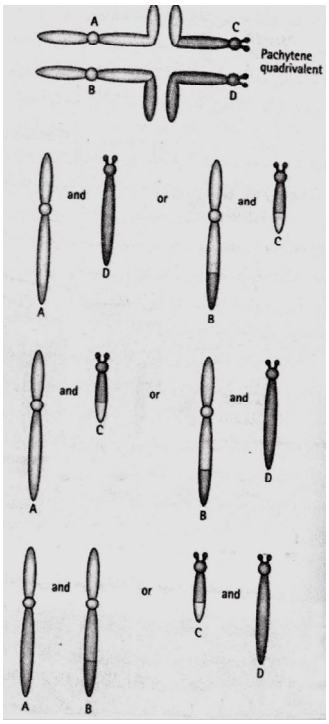
۱- متناوب (Alternate) که در آن گامت یک مجموعه هاپلوئید طبیعی یا متعادل حاصل جابه‌جایی را دریافت می‌کند.

۲- مجاور-۱ (Adjacent-1) که در آن سانترومرهای غیرهمولوگ با هم تفکیک می شوند.

۳- مجاور-۲ (Adjacent-2) که در آن سانترومرهای همولوگ با هم تفکیک می شوند.

تفکیک ۳:۱ – در این حالت سه کروموزوم به یک گامت منتقل شده و فقط یـک کرومـوزوم بـه گامت دیگـــــر تفکیک می‌شود.

تفکیک یک کروموزومی– هر کروموزوم به یک گامت و مجموعاً، چهار زیگوتِ منـوزوم بوجـود می‌آید.



شکل ۵: نمایش الگوهای متفاوت از جداییِ ۲:۲

جدول ٤: الگوهای جدایی مربوط به یک جابجایی متقابل

الگوی جدایی	کروموزوم‌های جدا شده	ماهیت گامت
۲:۲ (متناوب)	A+D	نرمال
	B+C	جابجایی متعادل
مجاور-۱	A+C یا B+D	نامتعادل، موجب ایجاد زیگوت با منـــــوزومی و تری-زومیِ جزئی می‌شود.
مجاور-۲	A+B یا C+D	
۳:۱ (سه کروموزومی)	A+B+C A+B+D A+C+D B+C+D	نامتعادل، منجر به زیگوتِ تریزومی می‌شود.
یک کروموزومی	A B C D	نامتعادل، منجر یه زیگوتِ منوزومی می‌شود.

جابجایی رابرتسونی: در اثر شکســـــــت دو کروموزوم آکروسانتریک در نواحی سانترومر و اتصال بازوهای بلند آنها بوجود می آید که به آن ادغام سانترومری[1] نیز می‌گویند. بازوهای کوتاه از بین می‌روند اما چون حاوی ژن‌های rRNA می باشد و کپی های زیادی از آنها در کرومـــــــوزوم‌های

[1] centric fusion

آکروسنتریک وجود دارد اهمیـــــــت بالینی ندارد. عدد کل کروموزوم‌ها به ۴۵ کاهش می یابد و جزء بازآرایی های متعادل قرار دارد. شایع ترین جابجایی در این مورد بین ۱۳q و ۱۴q بوده است.

فردی حاصل جابجایی رابرت سونی ۱٤q۲۱q شش نوع گامت ایجاد می کند:

۱. یک مجموعه کامل کروموزومی طبیعی؛ **۲.** یک مجموعه متعادل حامل جابجایی رابرت سـونی؛ **۳.** یک مجموعه کروموزومی نامتعادل حاوی ۲۱ و ۱۴/۲۱ که مبتلا بـه سـندرُم داون خواهـد شـد؛ **٤.** یک مجموعه کروموزومی نامتعادل حاوی ۲۱ طبیعی و فاقد ۱۴؛ **۵.** یک مجموعه نامتعـادل حـاوی ۱۴ طبیعی و فاقد ۲۱؛ **٦.** یک مجموعه نامتعادل حاوی۱۴/۲۱ و ۱۴.

نکته: سه ترکیب آخر به ترتیب زیگوت‌هایی با مونوزومی ۱۴، مونوزومی ۲۱ و تریزومی ۱۴ بوجـود می آورند که قابلیت حیات ندارند.

سندرُم داون

فرزند سندرُم داون حاصل از جابجایی رابرت سونی حاوی ۴۶ کروموزوم است و بـرخلاف تریزومـی ۲۱ معمولی، والدین این فرزند ریسک بالایی برای داشتن فرزندانی با سندم داون دارند.

زنان ناقل جابجایی رابرت سونی ۱۳q۲۱q یا ۱۴q۲۱q تقریباً ۱۰٪ در معـرض خطـر داشـتن بچـه مبتلا به سندرُم داون قرار دارند اما در مردان ناقل خطر ۳-۱٪ است.

نکته: در فرد ناقل جابجایی رابرت سونی ۲۱q۲۱q، تمام گامت هـا یـا نـولی زومـی اسـت یـا دی زومی. بنابراین تمام حاملگی ها یا با سقط خودبه خودی تمام می شود یا منجر به تولد فرزندی مبتلا به سندرُم داون خواهد شد. بنابراین ۱۰۰٪ فرزندان این فرد مبتلا به سندرُم داون خواهند بود.

حذف ها و درج ها

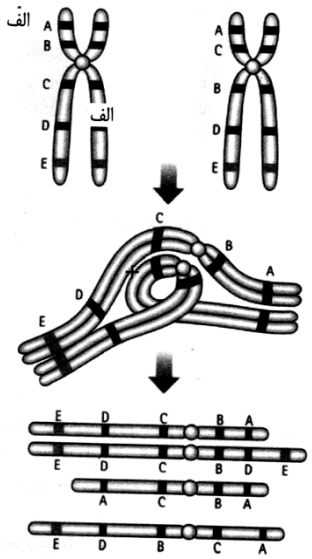
هر حذفی که منجر به از دست رفتن بیش از ۲٪ کل ژنوم هاپلوئید شود کشنـــــــــده خواهد بـود. سندرُم های Wolf-Hirschhorn و فریاد گربه[1] به ترتیب قسمتی از انتهای بازوی کوتاه کرومـوزوم ۴ و ۵ حذف شده است.

درج یا الحاق[2] زمانی بوجود می‌آید که قسمتی از یک کرومـوزوم در کرومـوزوم دیگـری وارد شـود. ناقلین بازآرایی های حذف–درجِ متعادل، ۵۰٪ در معرض خطر ایجاد گامت های نامتـــــعادل هستند.

واژگونی‌ها

در واژگونی اگر قطعه معکوس شده سانترومر را در برگیرد واژگونی پری سانتریک و اگر فقـط یکـی از بازوها را دخیل کند واژگونی پاراسنتریک نامیده می شود. واژگونی بازآراییِ متعادل است و بـه نـدرت در ناقلین مشکل ایجاد می کند.

واژگونی پری سانتریک کروموزوم شماره ۹ از آنجایی‌که بطور طبیعـی رخ مـی‌دهـد، یـک واریانـت ساختاری یا پلی مورفیسم بوده و به عنوان هتروموفیسم نامیده می شود.



شکل ٦: کراسینگ اور در جابجایی پری سانتریک

[1] Cri du chat
[2] Insertion

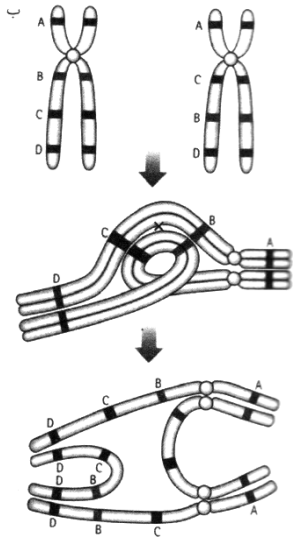
اگر در ناحیه معکوس شدهٔ فرد ناقل واژگونی پری سانتریک، یک کراسینگ آور اتفاق افتد دو کروموزوم نوترکیب مکمل ایجاد می‌شود که در یکی از آنها بخش معکوس نشده انتهایی مضاعف شده و انتهای دیگر حذف می شود و کروموزوم دیگر آرایش معکوس دارد.

به‌طورکلی هرچه اندازه واژگونی پری‌سانتریک بزرگتر باشد احتمال تولد نوزاد غیرطبیعی بالاتر است.

فرد حامل واژگونی پری سانتریک ٤ نوع گامت تولید می‌کند: گامت طبیعی، گامت ناقل کروموزوم واژگون شده و دو نوع گامت نامتعادل حاوی قطعات حذف و مضاعف شدگی.

واژگونی پاراسانتریک: فرد حامل واژگونی پاراسانتریک نیز چهار نوع گامت ایجاد می‌کند. گامت طبیعی، گامت ناقل واژگونی پاراسنتریک، گامت حاوی کروموزوم دی سانتریک و گامت حاوی کروموزوم آسنتریک.

چون این کروموزوم‌های نوترکیب ناپایدارند و حذف می شوند، بقای جنین با چنین بازآرایی غیرممکن است بنابراین احتمال اینکه یک واژگونی پاراسنتریک متعادل در والدین منجر به تولد یک فرزند غیرطبیعی شود بی نهایت کم است.



شکل ۷: کراسینگ اور در جابجایی پارا سانتریک

کروموزومهای حلقوی و ایزوکروموزوم ها:

اگر در هر بازوی کروموزوم یک شکست رخ داده و متعاقب آن انتهای چسبندهٔ قسمت مرکزی به هم متصل شوند یک کروموزوم حلقوی ایجاد می شود.

کروموزوم‌های حلقوی اغلب در میتوز ناپایدارند بنابراین یک کروموزوم حلقوی در نسبتی از سلول‌ها دیده می شـــود و سلول‌های دیگر بدلیل عدم وجود کروموزوم حلقوی مونوزومی هستند.

ایزوکروموزوم فاقد یکی از بازوهاست و بازوی دیگر مضاعف است. مهمترین عامل ایجاد آن تقسیم عرضی سانترومر است. شایع ترین ایزوکروموزوم مشاهده شده ایزوکروموزوم بازوی بلند کروموزوم X است که ۱۵٪ موارد سندرُم ترنر را تشکیـــل می‌دهند.

موزائیسم:

موزائیسم عبارت است از وجود دو یا چند رده سلولی در یک بافت یا یک فرد که ترکیب ژنتیکی متفاوتی دارند و از یک سلول تخم مشتق شده اند. موزائیسم کروموزومی معمولاً در اثر وقوع عدم تفکیک در تقسیم میتوزی در مراحل ابتدایی جنینی بوجود می آید.

کایمریسم (میکسوپلوئیدی):

کایمریسم به حضور دو یا چند رده سلولی متفاوت به لحاظ ترکیب ژنتیکی در یک فرد که از بیش از یک زیگوت مشتق شده باشند گفته می شود. کایمرا در انسان دو نوع است: کایمراهای دواسپرمی و کایمراهای خونی.

کایمرهای دو اسپرمی

کایمراهای دو اسپرمی در اثر دو لقاح بوجود می آیند. دو اسپرم متفاوت با دو تخمک لقاح یافته و دو زیگوت حاصل به هم متصل می شوند. اگر دو زیگوت جنسیت متفاوتی داشته باشد جنین کایمرِ حاصل، هرمافرودیسم واقعی است (XX/XY).

کایمرهای خونی

کایمراهای خونی در اثر تبادل سلول‌ها از طریق جفت بین دوقلوهای ناهمسان در رحم ایجاد می شوند.

بعنوان مثال، ۹۰ درصد سلول‌های یکی از دوقلوها می‌تواند کاریوتیپ XY با سلول‌های قرمز خونی و عمدتاً دارای گروه خونی B باشد، در صورتی‌که ۹۰ درصد سلول‌های دوقلوی دیگر می‌تواند کاریوتیپ XX با سلول‌های رمز خونی و عمدتاً دارای گروه خونی A باشد.

فری‌مارتین

کایمرهای گنادی یا فری‌مارتین در دوقلوها می‌تواند موجب اعضای تناسلی مبهم در فرد مؤنث شود.

تعیین جنسیت:

در هر جانداری، ژن‌هایی برای تولید صفات مذکر و نیز ژن‌هایی برای تولید صفات مؤنث وجود دارد. معمولاً این ژن‌ها، ژن‌های جنسی تخصص یافته‌ای نیستند، بلکه ژن‌هایی هستند که اثر گذاشتن بر رشد جنسی، از فعالیت‌های آنهاست. در بعضی از جانداران، از جمله انسان، جنسیت شدیداً تحت تاثیر ژن‌هایی قرار دارد که محلشان بر روی یک جفت کروموزوم جنسی است و از نظر اندازه و ریخت با کروموزم‌های غیرجنسی یا آتوزوم، متفاوت هستند.

تقسیم بندی موجودات زنده از لحاظ تولید مثلی

- **یک پایه:** در آن موجود زنده دو نوع گامت، یعنی اسپرم و تخمک، تولید می‌کند.

- **دو پایه:** در آن موجودات فقط یکی از گامت‌های اسپرم یا تخمک را بوجود می‌آورند. در موجودات دو پایه، تفاوت اولیه بین جنسیت در ارتباط با نوع گامت و اندام‌های جنسی است که بوجود می‌آید. کروموزوم‌های جنسی دو نوع x و y هستند و یک جفت کروموزوم جنسی ممکن است مرکب از یک x و یک y یا دو x باشد. مثلاً در پستانداران و در مگـــــــس سرکه همه سلول‌های جانور نر بالغ شامل کروموزوم‌های xy هستند و هر یک از سلول‌های ماده بالغ دارای xx است. در این جانوران صفت ماده بودن را ژن‌های کرموزوم x کنترل می‌کنند، اما نر بودن در مگس سرکه بوسیله آتوزومها تعیین می‌شود و در پستانداران تا اندازه‌ای تحت تاثیر کروموزوم y است .

کروموزومهای جنسی در موجودات دیپلوئید

- **سیستم :XX - XO**در بسیاری از حشرات، تفاوت کروموزومی بین جنسها وجود دارد. یعنی ماده‌ها را(xx دارای ۲ کروموزوم x) و نرها را xo (دارای یک کروموزوم x) نامیدند. در اثر تقسیم جنسی(میوز) تمام تخمک‌های این گونه‌ها دارای کروموزوم x و فقط نصف اسپرمها دارای کروموزوم x هستند. ملخ‌ها، بسیاری از راست بالان و نیم بالان دارای این سیستم جنسی هستند. در این حالت نرها را جنس هتروگامتیک و ماده‌ها را جنس هوموگامتیک می‌نامند.

• **سیستم :XX- XY**در این حالت ماده‌ها xx و نرها علاوه برx، دارای جسم منفرد با اندازه متفاوت دیگری بودند که با y نشان داده شد و بنابراین نرها را xy نامیدند. نیمی از اسپرم‌ها حامل x و نیمی دیگر حامل y بودند. این سیستم در بسیاری از جانوران از جمله مگس سرکه و پستانداران و بعضی از گیاهان از نهاندانگان وجود دارد. در این حالت نرها هتروگامتیک و ماده‌ها هوموگامتیک هستند.

• **سیستم: ZZ – ZY**نهایتاً سیستم عمده دیگری در تفاوت کروموزومی بین جنسها، نوعی است که ماده‌ها هتروگامتیک و نرها هوموگامتیک هستند. کروموزوم‌های جنسی در این حالت را جهت جلوگیری از اشتباه با سیستمهای قبلی با z و w نشان می‌دهند. ماده‌ها بنابراین تقسیم بندی zw و نرها zz هستند. پرندگان، پروانه‌ها و بیدها نمونه‌هایی از این سیستم محسوب می‌شوند.

مکانیسم تعیین جنسیت

وجود کروموزوم‌های جنسی در تمام موجوداتی که به صورت جنسی تکثیر می‌یابند، دلیل بر این نیـــــــــست که فقط کروموزوم‌های اخیر بر روی جنسیت تاثیر می‌گذارند. چون جنسیت خاصیت رشدیِ پیچیده‌ای است، ژن‌های آتوزومی متعددی نیز بر روی آن تاثیر می‌گذارند.

در مگس سرکه ژن Transformer یا tra، ژنی نهفته است که در حالت هتروزیگوس هیچگونه اثر ظاهری بر روی نر یا ماده ندارد، ولی در حالت هموزیگوس tra/tra موجوداتی را که قاعدتا بایستی ماده باشند، از نظر فنوتیپی تغییر داده و به نرهای عقیم تبدیل می‌کند. ژن دیگر با اثر معکوس در انسان یافت می‌شود و ممکن است آتوزومی باشد. این ژن باعث وضعیتی به نام زن نمای بیضه‌دار می‌شود که در این حالت افراد xy که بایستی قاعدتاً نر باشند، خواصی زنانه پیدا می‌کنند.

تعیین جنسیت در مگس سرکه

طبق تحقیقاتی که در مگس سرکه توسط بریجز انجام گرفت، معلوم شد که تعیین جنسیت ماده، بر روی کروموزوم X و در نرها بر روی کروموزوم‌های آتـــــــوزومی واقع است. البته جایگاه‌های خاصی تعیین نشدند و مشاهدات موجـــــود نشان می‌دهد که کروموزوم‌های زیادی دخیل هستند. بنابراین تعیین جنسیت در مگس سرکه بر روی بعضی از کروموزومها واقع شده و تمام موجودات اعم از نر یا ماده این ژن‌ها را دارند.

تئوری موازنه ژنتیکی تعیین جنسیت جهت توجیه بیشتر مکانیزم تعیین جنسیت در مگس سرکه ارائه شد. بریجز در واقع ترکیبات متنوعی از کروموزومهای X و آتوزومها را در مگس سرکه بوجود آورد. مثلاً وجود یک X و 2A دو مجموعه از کروموزوم‌های آتوزومی) نسبت $\frac{1x}{2A}=\frac{1}{2}$ را بدست می‌دهد که باعث بوجود آمدن جنس نر می‌شود و وجود 2X و 2A نسبتی برابر $\frac{2x}{2A}=1$ را بدست می‌دهد که باعث بوجود آمدن جنس ماده می‌شود. بنابراین کروموزوم Y در مگس سرکه در تعیین جنسیت مگس دخالت نداشته، ولی باروری در نرها را کنترل می‌کند.

تعیین جنسیت در بال غشایان

طبق گزارشات زیرزون (Dzierzon) که در زمان مندل ارائه شده بود، تعیین جنسیت در زنبورها بسته به لقاح تخمک دارد. مطالعات بعدی نشان دادند که ظاهراً جنسیت توسط تعداد مجموعه کروموزوم‌هایی که هر زنبور دریافت می‌کند، تعیین می‌شود. تخمک‌هایی که لقاح می‌یابند، تولید ماده‌های دیپلوئید می‌کنند، در صورتی که تخمک‌های لقاح نیافته، به صورت غیرجنسی تکثیر یافته و تولید نرهای هاپلوئید و بارور می‌نمایند. زنبورهای نر از طریق میتوز تولید اسپرم می‌کنند، در این روش فقط یک اسپرم از اسپرماتوسیت بوجود می‌آید.

اثر محیط بر روی جنسیت

در بعضی از جانوران پست، تعیین جنسیت ژنتیکی نبوده، بلکه بستگی به عوامل خارجی دارد. نرها و ماده‌ها از نظر ژنوتیپی با هم یکسان هستند، ولی تحریکات محیطی باعث تعیین جنسیت می‌شود. برای مثال نرهای کرم دریایی Bonellia، بسیار کوچک بوده و در داخل حفره تولید مثلی ماده‌هایی که بزرگتر هستند، زندگی می‌کنند. هر کرم جوانی که تازه از یک تخم بیرون آید، تبدیل به ماده می‌شود، ولی اگر کرمی در داخل بدن کرم ماده قرار گیرد، به صورت انگل زندگی نموده و نقش جنس نر را ایفا می‌کند. در گیاهان شاخهٔ دم اسبیان، اگر شرایط رشد مناسب باشد، ماده و در شرایط رشد ضعیف نر تولید می‌شود.

تعیین جنسیت در گیاهان

• یکی از گیاهان گلداری که بیشترین تحقیق از نظر تعیین جنسیت بر روی آن انجام گرفته، لیکنیس وحشی (Lychnis dioica) است. این گیـــــــاه دارای گل‌های ناقص است که یا دارای پرچم و یا مادگی هستند. البته این گیاه دو پایه بوده و به صورت گیاهان نر و ماده یافت می‌شود. در لیکنیس، گیاهان نر به صورت xy و گیاهان ماده به صورت xx هستند. نسبت x/A ارتباطی با جنسیت ندارد و نسبت x/y در جنسیت اهمیت دارد. نسبتهای x/y برابر ۰/۵ و ۱، است و نسبت ۱/۵ فقط در گیاهانی یافت گردید که دارای گل‌های نر هستند.

• ذرت گیاهی است تک پایه، یعنی هر دو جنس بر روی یک گیاه وجود دارد. گل‌های نر در گل تاجی و گل‌های ماده در گل ابریشمی موجود هستند. دو جفت ژن متفاوت، تفاوت بین گیاهان یک پایه و دو پایه را کنترل می‌کند. ژنوتیپ bsbs باعث می‌شود که گیاه تولید گل ابریشمی نکند. هرچند گل تاجی در آن موجود است، این گونه گیاهان، نر هستند. از طرف دیگر، اگر ژن دیگری به نام ts به صورت هموزیگوت باشد، ساختمان گل تاجی را به ماده تبدیل کرده و گرده بوجود نمی‌آید، بنابراین گیاهانtsts، ماده هستند.

تعیین جنسیت در انسان

در انسان هر یک از سلول‌های فرد بالغ دارای ۲۲ جفت آتوزوم، به اضافه کروموزوم‌های xx و xy است. بنابراین سلول‌های ماده که 44A + xx هستند، دو کروموزوم تعیین کننده مؤنث بودن دارند. حال آنکه سلول‌های نر با 44A + xyمحتوی یک کروموزوم تعیین کننده زن بودن و یک کروموزوم تعیین کننده مرد بودن هستند. تفاوت در داشتن یک کروموزوم کامل، پایه تفاوت جنسیت نر و ماده است.

ژن‌های کروموزم y سبب می‌شوند که بخش میانی گناد جنین انسان به صورت بیضه تمایز حاصل کند. همین ژن‌ها همراه با ژن‌های دیگر واقع بر روی آتوزوم‌ها، سرانجام تولید اسپرم و هورمون جنسی نر را در بیضه‌ها می‌کنند. افرادی که دو کروموزوم x دارند، فاقد ژن‌های لازم برای رشد بیضه هستند و بافت‌های بخش قشری گناد جنینی به تخمدان تبدیل می‌شوند.

فصل ۴: بیماری‌های کروموزومی

ناهنجاریهای کروموزوومی علت عمده بسیاری از سقطهای خودبخودی، تولد بچه‌های معلول بوده و همچنین در پیدایش بسیاری از موارد بدخیمی‌ها (چه در دوره کودکی و چه در بزرگسالی) در نتیجه ناهنجاری‌های کروموزومی سوماتیک سهیم است.

میزان بروز ناهنجاریهای کروموزومی:

حدود ۱۰٪ از اسپرم های بالغ و ۲۵٪ از تخمک‌های بالغ حاوی ناهنجاری‌های کروموزومی هستند.

حدود ۱۵ تا ۲۰٪ از کل حاملگی‌هایی که تشخیص داده می شوند نهایتاً سقط خواهند شد و همچنین بسیاری از زیگوت‌های ایجاد شده به دلیل وجود نقایص تنها چند روز پس از شکل-گیری از بین می‌روند.

تقریباً ۵۰٪ از کل سقطهای خودبخودی حاوی ناهنجاری کروموزومی هستند. همچنین ۲۰٪ از کل جنین هایی که از لحاظ ریخت شناسی سالم هستند نیز حاوی نقایص کروموزومی هستند. این شواهد نشان می‌دهند که درصد بسیار بالائی از حاملگی‌ها در انسان با نقص کروموزومی همراه هستند.

از لحظه حاملگی به بعد تعداد جنین های دارای ناهنجاری کروموزومی به شدت کاهش می‌یابد. در لحظه تولد به میزان ۰/۵ تا ۱٪ می‌رسد. البته رقم اصلی کودکانی که حاوی نقص کروموزومی هستند ۵٪ است ولی تعداد زیادی از آنها در بدو تولد می میرند.

در بین جنین‌هایی که سقط می‌شوند، تعدادی از سندرُم‌های آنیوپلوئیدی نیز به چشم می‌خورند. میزان بروز نارسایی‌هایی نظیر تریزومی ۲۱ را در مراحل مختلف حاملگی ها شامل زمان انجام CVS (هفته ۱۱ و ۱۲) زمان انجام آمنیوسنتز (هفته ۱۶) و انتهای بارداری نشان می‌دهند.

جدول ۵: ناهنجاریهای کروموزومی در سقط های خودبخودی (درصدها نسبت به کل سقط های دارای ترکیب غیرطبیعی کروموزومی است)

ناهنجاری	بروز (٪)
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۶	۱۵
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی۲۱	۵
سایر تریزومی ها	۲۵
مونوزومی X	۲۰
تریپلوئیدی	۱۵
تتراپلوئیدی	۵
سایر موارد	۱۰

جدول ٦: بروز ناهنجاری های کروموزومی در نوزادان

ناهنجاری	بروز به ازای هر ۱۰۰۰۰ تولد
اتوزومی	
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۱۵
کروموزوم ها|ی جنسی	
تولدهای دختر	
X ،45	۱-۲
XXX ،47	۱۰
XXY ،47	۱۰
XYY ،47	۱۰

جدول ۷: میزان سقط خودبخودی در سندرُم های آنیوپلوئیدی قابل تشخیص

بیماری	درصد جنین هایی که دچار سقط می شوند.
تریزومی ۱۳	۹۵
تریزومی ۱۸	۹۵
تریزومی ۲۱	۸۰
مونوزومی X	۹۸

سندرُم داون (تریزومی ۲۱):

ارتباط مستقیمی بین افزایش سن مادر و بروز سندرُم داون وجود دارد.

علائم بالینی

شایع ترین یافته بالینی در بدو تولد وجود هیپوتونی شدید است. خصوصیات چهره آنها نیز واضح است که شامل چین‌های اپی‌کانتیک در چشم ها، گوش کوچک و زبان بیرون زده می‌شود. البته این نشانه‌ها در نوزادان و کودکان ممکن است قابل شناسایی نباشند. در ۵۰٪ موارد این افراد یک شیار مرکزی در کف دست خود دارند. ناهنجاری قلبی مادرزادی در حدود ۴۰ تا ۴۵ درصد از بچه های دارای سندرُم داون مشاهده می‌شود که شامل سه نقص عمده می شوند: نقص در دریچه‌های دهلیزی- بطنی، نقص در دیواره بطن و بسته نشدن مجاری عروقی.

وضعیت زندگی

کودکان بیمار طیف وسیعی از حالات مختلف توانای‌های ذهنی را دارا هستند و میزان IQ آنها بین ۲۵ تا ۷۵ است. میانگین IQ برای افراد جوان دارای سندرُم داون بین ۴۰ تا ۴۵ است. مهارت‌های

اجتماعی را نسبتاً به خوبی یاد می‌گیرند و معمولاً بچه‌های شاد و مهربانی هستند. قد نهایی آنها در بزرگسالی حدود ۱۵۰ سانتی متر است و در صورتی که مشکلات قلبی شدید نداشته باشند (که در ۱۵ تا ۲۰ درصد سبب مرگ زود هنگام می شود) حدود ۵۰ تا ۶۰ سال بطور میانگین عمر می‌کنند. بیشتر افرادی که به سنین بالا می‌رسند دچار آلزایمر می‌شوند که احتمالاً به دلیل افزایش دو ژن پروتئین پیش ساز آمیلوئید بر روی کروموزوم ۲۱ است. امروزه مشخص شده که این ژن در برخی حالات وراثتی آلزایمر نقش دارد.

یافته های کروموزومی

در حالاتی که تریزومی ۲۱ سبب بروز سندرُم داون می‌شود در بیش از ۹۰٪ مواقع کروموزوم اضافی منشاء مادری دارد و در مطالعات نشان می‌دهند که عمده ترین دلیل، عدم تفرق کروموزومی در میوز I مادر است. حدود ۴٪ کل موارد سندرُم داون بر اثر جابجایی رابرتسونی ایجاد می‌شوند و ۱/۳ از این حالات یکی از والدین حامل این جابجایی متوازن است. کودکانی که در اثر موزائیسم به سندرُم داون مبتلا شده اند علائم بسیار کمتری نسبت به سایرین نشان می دهند.

مشخصات ژنتیکی

ناحیه اساسی (Critical region) برای بروز سندرُم داوم در انتهای بازوی بلند کروموزوم ۲۱ قرار دارد (21q22) چرا که کودکان دارای تریزومی نسبی برای این ناحیه معمولاً خصوصیات ظاهری سندرُم داون را نشان می دهند. کروموزوم ۲۱ چگالی ژنی پایینی دارد (gene-poor) و درصد AT به GC آن بالا است.

تنها فنوتیپ بیماری که ارتباط ژنوتیپی آن کاملاً مشخص شده است آلزایمر می باشد که در اثر افزایش دوز ژن سازنده پروتئین پیش ساز آمیلوئیدی بروز می‌کند.

روش‌های تشخیصی

تشخیص پیش از تولد را می توان با استفاده از نمونه گیری پرزهای کوریونی[1] (CVS) و یا آمینوسنتز انجام داد.

برنامه‌های غربالگری تحت عنوان تست سه گانه و یا تست چهارگانه در هفته ۱۶ بر روی خون مادر انجام می‌شود.

سندرُم پاتو (تریزومی ۱۳) و سندرُم ادوارد (تریزومی ۱۸):

بروز هر دو بیماری حدود ۱ در ۵۰۰۰ است. اغلب آنها در طی روزها و هفته های اول زندگی می-میرند و در موارد نادری که بیماران زنده مانده اند مشکلات شدید یادگیری در آنها وجود دارد. حداقل ۹۰ درصد موارد از مشکلات قلبی رنج می‌برند.

با استفاده از آنالیز کروموزومی می‌توان نوع دقیق تریزومی را مشخص کرد. در هر دو سندرُم افزایش سن مادر سبب افزایش میزان بروز بیماری می‌شود و معمولاً کروموزوم اضافی منشاء مادری دارد. در حدود ۱۰٪ از کل موارد بر اثر موزائیسم یا جابجایی غیرمتوازن ایجاد می‌شوند، البته در مورد سندرُم پاتو جابجایی رابرتسونی نیز می‌تواند علت بیماری باشد.

سندرُم‌های حذف کروموزومی:

حذف میکروسکوپی انتهای کروموزوم‌های ۴ و ۵ سبب بروز سندرُم های ولف–هیرشون[2] (4p) و فریاد گربه (5p) می‌شود. در هر دو حالت معمولاً مشکلات شدید یادگیری دیده می‌شود و درمان پذیر هم نیستند. البته تنوع وسیعی در شکل بیماری (خصوصاً در ولف–هیرشون) دیده می‌شود و ارتباط بیماری با حذف ژن خاصی مشخص نشده است. سندرُم فریاد گربه به دلیل گربه بچه‌های مبتلا که شبیه میو کردن گربه است نامگذاری شده است.

ریزحذف‌ها (Microdeletion):

[1] Choronic villus sampling
[2] Wolf-Hirschorn

با استفاده از تکنیک‌های نواربندی با دقت بـالا[1] و FISH نشـان داده شـده اسـت کـه بسـیاری از سندرُم‌هـــــایی که تاکنون دلیلی برای آنها وجود نداشت بـر اثـر حـذف‌هـای بسـیار ریـز کرومـوزومی (Microdeletion) ایجاد شـــده‌اند. برخی از این حذف‌های کوچک چندین ژن نزدیک به هم را در بر می‌گیرند و حالتی به نام سندرُم ژنهای پیوسته[2] ایجاد می‌شود. برای مثـال چنـد تـن از پسـرانی کـه دیستروفی عضلانی دوشن دارند مبتلا به چندین بیماری وابسته به X دیگر ماننـد **رتینیت پیگمنتوزا** و **نقص گلیسرول کیناز** نیز هسـتند. لوکـوس ایـن بیمـاری‌هـا بسـیار نزدیـک بـه DMD و روی Xp21 قرار دارد.

با پیشرفت روش هیبریدسازی ژنومی مقایسـه‌ای (CGH) مشـخص شـده اسـت کـه تعـداد ایـن سندرُم‌ها بیش از آن چیزی است که به نظر می‌رسد و بسیاری از بیماری‌هایی که منشـاء آنهـا شـناخته نشده است مانند عقب ماندگی‌های ذهنی غیرسندرُمی به دلیل این ناهنجاری‌ها رخ می‌دهند. اسـتفاده از آرایه‌های CGH نشان می‌دهد که حدود ۱۰٪ از کـــــل مـوارد عقـب افتـادگـی ذهنـی بـا علـت ناشناخته بر اثر حذف‌های کوچک کروموزومی رخ می‌دهند. علاوه بر این بسیاری از سـندرُم‌هـا هسـتند که هنوز عاملی برای آنها شناخته نشده است و ممکن است دلیل آنها حذف‌های کوچک باشد.

[1] High resolution banding
[2] Contiguous gene syndrome

جدول ۸: سندرُم های ریزحذف کروموزومی

سندرُم	کروموزوم
حذف 1p36	۱
ویلیامز	۷
لانگر–گیدیون Longer-Giedion	۸
WAGR	۱۱
آنجلمن	۱۵
پرادر ویلی	۱۵
Rubinstein-Taybi	۱۶
میلر–دیکر	۱۷
اسمیت–ماژنیس	۱۷
دی جورج اسدلاکووا / VCFS	۲۲

مواردی از سندرُم های ریزحذف:

رتینوبلاستوما

رتینوبلاستوما، یک نوع سرطان شبکیه چشم نوزادان است که حاصل از اختلال در ژن سرکوبگر تومورِ RB است. تقریباً در ۵٪ موارد، بچه هایی که به رتینوبلاستوما مبتلا هستند، عوارض دیگری همچون مشکلات ذهنی و یادگیری را نیز نشان می‌دهند. تقریباً تمامی این بچه‌ها یک حذف کروموزومی در ناحیه مرکزی بازوی بلند کروموزوم ۱۳ خود دارند. کوچکترین ناحیه‌ای که در تمامی این کودکان حذف شده بود شامل 13q14 است که بعداً مشخص شد محل قرارگیری ژن

رتینوبلاستوما (Rb) نیز در همین ناحیه است. این یافته نهایتاً منجر به کلون شدن ژن Rb و شناسایی دقیق آن شد.

تومور ویلیامز

بعضی از کودکانی که تومورهای کلیوی ویلیامز در آنها ایجاد می‌شود، علائمی مانند عدم تشکیل عدسی[1] ناهنجاریهای دستگاه ادراری-تناسلی[2] و نقص رشد را نیز دارند. این علائم را در مجموع سندرُم WAGR می‌نامند. آنالیز کروموزومی این کودکان نشاندهنده حذف ناحیه 11p13 است.

یکی از ژن‌هایی که در این ناحیه وجود دارد، PAX6 است که در اثر حذف آن عدسی بوجود نمی‌آید، یکی از ژنهای دیگر این ناحیه WT1 است که سبب بروز تومورهای کلیوی ویلیامز می‌شود. این مطالعات منجر شده تا در صورتی که حذف ناحیه 11p13 در یک نوزاد شناسایی شود، احتمال بروز تومورهای ویلیامز نیز در آن شدت می‌گیرد و با استفاده از آنالیز FISH می‌توان حذفِ ژن WT1 را نیز بررسی کرد.

سندرُم های پرادر ویلی و آنجلمن

بچه‌هایی که سندرُم آنجلمن دارند صورت خندان، تشنج، عدم تعادل (آتاکسی) و مشکلات یادگیری دارند. بچه های مبتلا به سندرُم پرادر ویلی در هنگام تولد بدن بسیار شل و هیپوتونیک دارند و پس از مدتی به سرعت چاق می‌شوند و دارای مشکلات خفیف تا متوسط یادگیری هستند. قسمت عمده‌ای از این دسته بیماران دارای ریزحذف در ناحیه 15q11-13 هستند.

در صورتی که حذف کروموزومی در کروموزوم شماره ۱۵ پدری یک بچه رخ دهد، سندرُم پرادر ویلی ایجاد می‌شود و برعکس، اگر حذف در کروموزوم ۱۵ مادری (در همان ناحیه) صورت گیرد نتیجه بروز سندرُم آنجلمن است.

---

[1] Aniridia
[2] Genitourinary

مواردی هم وجوددارد که در آنها بیماری بر اثر حذف کروموزومی بوجود نیامده است و معمولاً دلیل آن UPD یا دیزومی تک والدی[1] است، در این حالت هر دو کروموزوم شماره ۱۵ یک منشاء دارند و هر دو از یکی از والدین به ارث رسیده‌اند، در سندرُم آنجلمن منشاء هر دو کروموزوم پدری و در پرادر ویلی منشاء کروموزوم‌ها مادری است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که حذف یک ناحیه از کروموزوم ۱۵ مادر سبب آنجلمن خواهد شد. این مشاهدات بیانگر مفهوم نقش گذاری (Imprinting) در برخی از ژنها است.

سندرُم دی جورج/ سدلاکووا/ ولوکاردیوفیشیال

سندرُم دی جورج اختلالی است که حدود ۱ از ۴۰۰۰ نوزاد متولد شده را مبتلا می‌کند و معمولاً بصورت تک گیر[2] بروز می‌کند. خصوصیات مشخص کنندهٔ بیماری، میزان بالای ناهنجاری‌های قلبی به همراه هیپوپلازیِ تیموس و پاراتیروئید هستند.

مطالعات مولکولی و FISH نشان داده‌اند که اکثر بیماران حامل یک حذف کروموزومی در ناحیه 22q11.2 هستند. دکتر سدلاکووا[3] از پراگ در مجارستان در سال ۱۹۵۵، ۱۰ سال قبل از دی جورج گزارشی در مورد بچه‌هایی که سقف دهان کوتاه داشتند همچنین تمامی عوارض دی جورج را نیز نشان می دادند ارائه کرد. همچنین اشپرینتزن[4] بیمارانی با فنوتیپ مشابه را که شکاف کام، ناهنجاری در فرم صورت و ناهنجاریهای قلبی داشتند، تشریح کرد که امروزه از آن تحت عنوان VCFS[5] نام برده می‌شود.

به دلیل سردرگمی که اسامی فوق ایجاد می‌کنند این حالات را معمولاً تحت عنوان سندرُم حذف 22q11 نامگذاری کردند که امروزه این اسم مقبولیت بیشتری دارد

---

[1] Uniparental disomy
[2] Sporadic
[3] Sedlachova
[4] Schprintzen
[5] Velo Cardio Facial Syndrome

(این ناحیه از لحاظ مولکولی تحت عنوان ناحیه اصلی دی جورج یا DGCR شـناخته می شود).

بسیاری از افراد مبتلا توانایی تولیـــــدمثل دارند و در برخی خانوادهها بیماری بـه صـورت تـوارث اتوزومی غالب خود را نشان میدهد. در این بیماری یک ناحیه ۳ میلیون بازی حذف میشود و دلیـل آن وجود دو توالی تکراری در طرفین این ناحیه است، این توالیها را تحت عنـوان تـــــــوالی بـا تکـرار پائین[1] (LCR) میشناسند، که در ژنوم انسان به وفور یافـت مـیشـوند. در هنگـام میـوز زمـانی کـه کروموزوم ها جفت میشوند این توالیها ممکن است سبب تداخل در ایجاد حالـت طبیعـی شـوند و بـه صورت نابجا با یکدیگر جفت شوند. اگر بین این توالیها نوترکیبی صورت گیرد، نتیجه آن حـذف ایـن ناحیهٔ ۳ میلیون بازی (3Mb) از کروموزوم ۲۲ است. امروزه مشخص شده است که بسیاری از علائـم بیماری به دلیل عدم کفایت تک آللی[2] ژن TBX7 رخ میدهد.

افرادی که مبتلا به این بیماری تشخیص داده می شوند بایـد بـرای وجـود ناهنجـاری هـای قلبـی معاینه شوند و همچنین میزان کلسیم، وضعیت پاراتیروئید، عملکرد سیسـتم ایمنـی و ناهنجـاریهـای کلیه با اولتراسونوگرافی در آنها بررسی شود. تقریباً نیمی از آنها دارای قد کوتاه هستند و برخی از آنها تا حدودی نقص در هورمون رشد دارند. حدود ۲۵٪ از بیمـاران در بزرگسـالی علائمـی مشـابه شـیزوفرنی خواهند داشت.

مضاعف شدگی 22q11.2

مکانیسمی که سبب ایجاد حذف در ناحیه 22q11.2 میشـود (نوترکیـب بـین دو تـوالی تکـراری LCR در دو طرف منطقه3Mb) از طرف دیگر میتواند سبب مضاعف شـدن ایـن ناحیـه نیـز بشـود. اخیراً اطلاعات کلینیکی افرادی که این دوپلیکاسیون را دارند نیز گزارش شده است. قاعدتاً فراوانی ایـن ناهنجاری باید با حذف همین ناحیه برابر باشد، ولی بسیاری از حالات مضاعف شدگی شناسایی نمـی-

[1] Low Copy Repeat
[2] Haploinsufficiency

شوند مگر اینکه پزشک یا مشاور ژنتیک به این نکته شک کند و نیاز به انجام تست FISH برای این ناحیه را اعلام کند.

سندرُم ویلیامز

این سندرُم به دلیل وقوع یک حذف کوچک در ناحیه 7q11 رخ می‌دهد و تشخیص آن تنها با استفاده از FISH میسر است. وضعیت بالینی این افراد اولین بار در سال ۱۹۶۱ توسط ویلیامز(Williams) و مدتی بعد توسط بورن (Beuren) تشریح شد (بر همین اساس برخی مواقع بیماری را با نام سندرُم ویلیامز-بورن نیز می شناسند). افزایش میزان کلسیم (Hypercalcemia) به صورت متغیری در کودکان مبتلا و بعضی اوقات در افراد بالغ دیده می‌شود.

سندرُم اسمیت- ماژنیس (Smith-Magenis)

این سندرُم حذف کروموزومی، به دلیل از دست رفتن قسمتی از کروموزوم ۱۷ (17q11.2) ایجاد می شود. مکانیسم ایجاد حذف کروموزومی همانند سندرُم دی جورج وقوع نوترکیبی بین دو توالی تکراری (LCR) است. مشخصات بالینی بیماری بطور افتراقی و متمایز مشخص نیست ولی با این وجود در ۱/۳ موارد بیماری قلبی مادرزادی دیده می‌شود و در نیمی از افراد در اواخر دوران کودکی قوز[1] ایجاد می‌شود. همچنین در ۲/۳ افراد مشکلات شنوایی وجود دارد.

این سندرُم معمولاً از طریق خصوصیات رفتاری بیماران

شناسایی می شود که در کودکی شامل صدمه زدن به خود (کوبیدن سر به اجسام دیگر، خوردن ناخن، فرو کردن اشیا به منافذ بدن، مانند گوش و بینی)، الگوی به هم ریخته خواب و به طور مشخصی چنگ زدن به بدن است. این بیماران درجاتی از مشکلات یادگیری دیده می شود. وضعیت خواب آنها را می‌توان با ملاتونین به حالت عادی بازگرداند.

حذف نواحی زیر تلومر و مشکلات یادگیری

[1] Scolisis

از پیشرفت های کلیدی در زمینه تکنیک FISH طراحی پروب‌های نواحی زیرتلومری[1] برای همه کروموزوم‌ها بوده است. این وقایع معمولاً بر اثر جابجایی‌های متقابل[2] متوازن و یا غیرمتوازن رخ می-دهند. معمولاً جابجایی‌های غیرمتوازن در صورتی منجر به تولد می‌شوند که ناحیه حذف شده در آنها بسیار کوچک باشد و در بسیاری از حالات این ناحیه در قسمت زیر تلومری قرار می‌گیرد.

تریپلوئیدی:

تریپلوئیدی(69XXX ، 69XXY،69XYY) را می‌توان به میزان زیادی در بین جنین‌های سقط شده مشاهده کرد ولی این موضوع به ندرت در نوزادان تازه متولد شده دیده می‌شود. بطور نسبی رشد سر مناسب است، در صورتی که تنه باریک و کوچک می‌ماند. معمولاً انگشت سوم و چهارم آنها به یکدیگر متصل شده است (Syndactyly) و همین مسئله در انگشت دوم و سوم پای آنها نیز دیده می‌شود. مواردی از تریپلوئیدی که در آنها ژنوم مربوط به پدر مضاعف شده است معمولاً در اوایل تا اواسط دوران حاملگی سقط می‌شوند و معمولاً جفت تغییرات هیداتی فورم دارد. مواردی که ژنوم مادری آنها مضاعف شده است دوام بیشتری دارند و در مواردی نیز زنده به دنیا می‌آیند.

ناهنجاری کروموزوم های جنسی:

سندرُم کلاین فلتر (XXY، ٤٧)

در دوران بچگی معمولاً به دلیل اندام نامتناسب و مشکلات یادگیری خصوصاً در مورد مهارت های کلامی می توان این افراد را شناسایی کرد. میزان IQ کلامی (Verbal IQ) در این کودکان ۱۰ تا ۲۰ نمره کمتر از خواهر و برادرهایشان است و ممکن است که رفتارهای وسواس آمیز در آنها ایجاد شود. افراد بالغی که به سندرُم کلاین فلتر مبتلا هستند معمولاً به دلیل داشتن پاهای بلند، قدبلندی دارند و حدود ۳۰٪ از آنها تا حدی ژنیکوماستی دارند (بزرگ شدن سینه در مردان).

[1] Subtelomeric
[2] Reciprocal

معمولاً همگی آنها نابارور هستند و بیضه های کوچک و نرم دارند. علاوه بر موارد فوق زخم و خونریزی در پاها، پوکی استخوان و سرطان سینه به وفور در افراد بزرگسال ایجاد می‌شود. درمان با استفاده از تستوسترون پس از دوران بلوغ می‌تواند سبب ایجاد علائم ثانویه جنسی و جلوگیری از ایجاد پوکی استخوان در آنها شود. مردانی که به سندرُم کلاین فلتر مبتلا هستند معمولاً نابارور بوده و این به دلیل عدم وجود اسپرم در مایه منی آنها است (آزو اسپرمی).

سندرُم ترنر (XO، ٤٥)

در سال ۱۹۵۴ عدم وجود جسم بار (Barr body) و در سال ۱۹۵۹ فقدان یک کرومزوم X از کاریوتایپ مشخص شد. بسیاری از موارد به صورت خودبخودی سقط می‌شوند و میزان تولد زنده دختران مبتلا بسیار کم است.

دو مشکل عمده بالینی آنها، قد کوتاه و نقص تخمدان‌ها است. کوتاهی قد به طور واضح در اواسط دوران کودکی خود را نشان می‌دهد و بدون استفاده از درمان با هورمون رشد، متوسط قد آنها ۱۴۵ سانتی متر است. **قد کوتاه معمولاً به دلیل عدم کفایت تک آللی ژن SHOX است که در ناحیه اتوزومی کاذب (انتهای کروموزوم X) قرار دارد.** نقص در شکل‌گیری تخمدان‌ها در طول نیمه دوم زندگی درون رحمی ایجاد می‌شود و عوارض آن به صورت عدم ایجاد قاعدگی و ناباروری بروز پیدا می‌کند.

زنان XXX (XXX، ٤٧)

حدود یک دهم درصد از کل زنان کاریوتایپ 47، XXX دارند. این زنان معمولاً هیچ ناهنجاری فیزیکی ندارند ولی میزان یادگیری مهارت ها در آنها ۱۰ تا ۲۰ امتیاز کمتر از سایر افراد است. به ندرت این کاهش توانایی ذهنی آنها را نیازمند مدارس استثنایی می کند.

کروموزوم X اضافی در ۹۵٪ حالات منشاء مادری دارد و نتیجه اختلال در میوز I است. زنـان 47، XXX معمولاً باروری کاملاً عادی داشته و کاریوتایپ فرزندان آنها کاملاً طبیعی است.

زنانی که بیش از ۳ کروموزوم X دارند، دارای مشکلات یادگیری فراوان تری بـوده و هـر چقـدر که تعداد کروموزومهایX افزایش پیدا کند میزان ناهنجاری ها نیز بیشتر خواهد شد.

مردان XYY (XYY، ٤٧)

این وضعیت به میزان ۱ از ۱۰۰۰ تولد پسر مشاهده می‌شود و تقریباً ۲ تا ۳٪ از افرادی که بـه دلیـل مشکلات ذهنی یادگیری در موسسات توانبخشی هستند و یا افرادی که دارای رفتارهـای ضـداجتماعی بزهکارانه هستند نیز دچار این مشکل می‌باشند. البته باید توجه داشت که بیشـتر افـرادی کـه وضـعیت 47، XXY دارند، هیچگونه مشکل ذهنی و یـا رفتارهـای خشـونت آمیـز و جنـائی ندارنـد، اگرچـه رفتاری عاطفی و حساس دارند. باروری در این گروه از مردان حالت طبیعی دارد.

خصوصیات فیزیکی این افراد نرمال بوده و قد آنها بلندتر از میانگین افراد طبیعی اسـت. میـزان IQ در این گروه از افراد بین ۱۰ تا ۲۰ امتیاز کمتر از متوسط افراد طبیعی است. منشاء کروموزوم Y اضـافی در اثر عدم تفرق صحیح در میوز II پدر است و یا در مواردی عدم تفـرق صـحیح کرومـوزومی پـس از تشکیل زیگوت عامل اصلی است.

سندرُم X شکننده

از نظر طبقه بندی بیماری‌ها این وضعیت را می توان در دستهٔ ناهنجاری‌های تک ژنـی قـرار داد تـا اینکه به عنوان یک بیماری کروموزومی آن را بررسی کـرد. ایـن بیمـاری بیشـترین دلیـل بـروز عقـب افتادگی‌های ذهنی بوده و اولین بیماری است که در آن جهش دینامیک علت بروز بیماری است.

مارتین و بِل[1] در سال ۱۹۴۰ وضعیت بالینی آنها را تشریح کردند و در آن زمان هنوز کروموزم ها به خوبی قابل بررسی نبودند، از این رو این بیماری را برخی مواقع سندرُم مارتین–بل نیز می‌نامند.

این سندرُم تقریباً ۱ در ۵۰۰۰ تولد پسر را مبتلا می‌کند و ۴ تا ۸٪ از کل موارد عقب افتادگی‌های مردان به دلیل وجود این بیماری است.

در اواخر دوران کودکی و همچنین در بزرگسالی چهره بیماران حالت خاصی به خود می گیرد که شامل پیشانی بزرگ، گوش های بزرگ، صورت کشیده و استخوان فک برجسته می باشد.

بعد از دوران بلوغ اکثر بیماران دارای بیضه های بزرگ هستند. شواهدی از ضعف بافت‌های پیوندی در این افراد دیده می‌شود که شامل انعطاف بیش از حد مفاصل، کشیده شدن بیش از حد پوست(Striae) و پرولاپس دریچه میترال می‌باشد. مشکلات یادگیری متوسط تا شدیدی دارند و پسران مبتلا خصایص اوتیسم و رفتارهای پرتحرک (Hyperactive) را نشان می‌دهند. در هنگام حرف زدن زبان آنها می‌گیرد و لکنت زبان دارند. زنان ناقل ژن بیماری تا حدودی علائم چهره را نشان می‌دهند و نیمی از زنان که جهش کامل را دارند از مشکلات ذهنی خفیف تا متوسط رنج می برند.

نامگذاری سندرُم X شکننده به این دلیل بوده است که کروموزوم X افراد بیماری یک ناحیه شکننده در انتهای بازوی بلند X و در نزدیکی تلومر (Xq27.3) خود دارند. سطوح شکننده نواحی از کروموزوم هستند که به خوبی رنگ نمی‌گیرند و معمولاً هر دو کروماتید این نواحی را دارند. علاوه بر این احتمال بروز شکست‌های کروموزومی در این نواحی وجود دارد. برای اینکه ناحیه شکننده، خود را به خوبی نشان دهد باید از محیط‌های کشت مخصوصی استفاده کرد. برای مثال محیط‌هایی که در آنها فولات و یا تیمیدین وجود ندارد، در این شرایط تقریباً نیمی از سلول‌های فرد بیمار به خوبی ناحیه شکننده را نشان می‌دهند. نشان دادن ناحیه شکننده در زنان حامل بسیار مشکل بوده و آنالیزهای

[1] Martin & Bell

سیتوژنتیکی به تنهایی قابل اعتماد نیستند چرا که وجود نواحی شکننده نشان دهنده حامل بودن فرد است ولی عدم مشاهده این نواحی به هیچ عنوان نشاندهنده نرمال بودنِ او نیست.

علت مولکولی بیماری: لوکوس سندرُم X شکننده تحت عنوان FRAXA شناخته می‌شود. جهت مربوط به FRAXA در واقع گسترش اندازه یک ناحیه در قسمت 5' UTR[1] ژن FMR-1 است. این ناحیه شامل یک توالی تکراری از نوکلئوتیدهای CGG است. در DNA یک فرد سالم بین ۱۰ تا ۵۰ عدد از این تکرارهای سه تایی وجود دارد و به صورت پایداری از والدین به فرزندان به ارث می‌رسد. با این وجود افزایش تعداد تکرارهای سه تایی و رسیدن تعداد آنها به ۵۹ تا ۲۰۰ تکرار می‌تواند باعث عدم ثبات آنها شود. این وضعیت را پیش جهش[2] می‌نامند. آلل‌هایی که ۵۱ تا ۵۸ تکرار دارند را حدواسط می‌نامند.

مردانی که دارای پیش جهش هستند را مردان ناقل سالم[3] می‌نامند. اخیراً مشخص شده است که این گونه افراد در سنین بالا ممکن است به نوعی بیماری سیستم عصبی به نام سندرُم آتاکسی/ X شکننده[4] مبتلا شوند. تمامی دخترانِ این مردان پیش جهش را به ارث می‌برند و از نظر فنوتیپی کاملاً سالم هستند ولی در صورتی که این دختران صاحب فرزندان پسر شوند این احتمال وجود دارد که در طول فرایند میوز تعداد تکرارهای آنها افزایش پیدا کند و پسران آنها دچار بیماری شوند. اگر تعداد این تکرارها به ۲۰۰ و یا بیش از آن برسد جهش کامل می‌شود. این فرایند را افزایش تعداد تکرارهای سه تایی نیز می‌نامند.

تکرارهای بیش از ۲۰۰ نه تنها در طی فرایند میوز بلکه در تقسیم های میتوز در سلولهای سوماتیک نیز دچار عدم ثبات و تعادل می‌شوند. در نتیجه این فرایند در الکتروفورز DNA مردان مبتلا به جای یک نوار مشخص یک لکهٔ گسترده ایجاد می‌شود که از قطعات DNA با طول‌های متفاوتی ایجاد شده‌اند. آلل سالم و پیش جهش را می‌توان با استفاده از PCR تشخیص داد ولی برای

[1] 5'-untranslated region
[2] Premutation
[3] Normal transmitting male
[4] Fragile X /ataxia syndrome

تعیین جهشِ کامل باید از ساترن بلات استفاده کرد، زیرا به دلیل وجود توالی‌های تکراریِ بسیار زیاد انجام PCR میسر نیست. به دنبال افزایش تعداد تکرارهای سه تایی نسخه برداری از ژن FMR-1 بر اثر هایپرمتیـــــــله شدنِ این توالی‌ها متوقف می‌شود و توقف بیان این ژن دلیل اصلی بروز صفات و ناهنجاریهایی مشاهده شده در مردان مبتلا و زنان ناقل با تعداد بسیار زیاد تکرارهای سه گانه در این سندرُم است.

ژن FMR-1 دارای ۱۷ اگزون بوده و یک پروتئین سیتوپلاسمی را کد می‌کند که نقش مهمی در تکامل و تمایز نورون های مغزی برعهده دارد. با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونالِ مختص پروتئین FMR-1 می‌توان وجود این پروتئین را در خون بررسی کرد.

یک ناحیه شکننده دیگر در ناحیه Xq28 و در نزدیکی FRAXA وجود دارد که آن را تحت عنوان FRAXE نامگذاری کرده‌اند. در این ناحیه نیز توالی‌های تکراری سه تایی CGG وجود دارند و میزان بروز گسترش در این توالی ها حدود ۱/۴ میزان گسترش در FRAXA است.

برخی از مردانی که در این ناحیه افزایش تعداد تکرارها را نشان می‌دهند از مشکلات خفیف یادگیری رنج می‌برند و در تعدادی از آنها نیز شدت بیماری به اندازه حالت افزایش تکرارهای FRAXA است. تشخیص این بیماری به این صورت است که این افراد از لحاظ کروموزومی همانند افراد دارای سندرُم X شکننده هستند ولی آنالیز مولکولی آنها نشانگر وجود افزایش تکرارهای CGG در ناحیه FRAXA نیست.

اخیراً یک ناحیه شکننده دیگر به نام FRAXF در نزدیکی FRAXA و FRAXE شناسایی شده است، به احتمال قوی این ناحیه سبب بروز هیچگونه ناهنجاری بالینی نمی‌شود.

مشاوره ژنتیکی و سندرُم X شکننده:

توارث بیماری نوع خاصی از توارث وابسته به X است. تمام دختران یک مرد سالم ناقل، حاملِ پیش جهش هستند و فرزندان پسر این دختران در خطر به ارث بردن پیش جهش و یا جهش کامل

هستند. مقدار این خطر بستگی به اندازه تکرارهای سه تایی دارد. زمانی کـه تعـداد تکرارهـا در مـادر از ۱۰۰ بیشتر شود معمولاً جهش کامل به پسرها به ارث می‌رسد.

زنانی که دارای جهش کامل هستند به احتمـال ۵۰٪ صـاحب فرزنـدان پسـر بیمـار خواهنـد شـد و همچنین نیمی از دختران آنها نیز ناقل جهش کامل خواهند بود. از آنجـایی کـه ۵۰٪ از دختـران ناقـل جهشِ کامل به عقب افتادگی ذهنی مبتلا می‌شوند، بنابراین احتمال داشتن دختـران بیمـار بـرای ایـن زنان برابر یعنی ۲۵ درصد است.

بیماریهای کروموزومی و فنوتیپ های رفتاری:

رفتار خاص بچه‌هایی که به سندرُم ویلیامز مبتلا هستند رفتار برونگرای «آماده رفتن بـه مهمـانی» در واقع جزئی از بیماری آنها است. همانطور که در سایر بیماریهای حـذف کرومـوزومی نیـز دیـده مـی شود، تغییر رفتار و ایجاد رفتارهای خاص همواره با برخی بیماری‌ها همراه است. این امـر بـه خـوبی در سندرُم اسمیت ماژنیس دیده می‌شود و در سایر بیماری‌ها مانند حذف 22q11، فریاد گربه، آنجلمن و پرادر ویلی تا حد کمتری قابل مشاهده است. همچنین این وضـعیت در مـورد آنیوپلوئیـدی‌هـا (سـندرُم داون و کلاین فلتر) و همچنین در مورد XXX ،XYY و سندرُم X شکننده نیز دیده می‌شود.

بیماری های مربوط به تمایز و تعیین جنسیت:

با توجه به فرایندهای پیچیده‌ای که به صورت پی در پی و آبشاری بـین هفتـه ۶ تـا ۱۴ جنینـی رخ می‌دهند تا وضعیت جنسی مشخص شود، دور از انتظار نیست که خطایی در این مسیر رخ دهد.

بسیاری از این خطاها منجر به ابهام جنسـی مـی‌شـوند. همچنـین بـا وجـود داشـتن یـک سیسـتم کروموزومی خاص جنسیت جنین می‌تواند از نوع دیگر باشد (به عنـوان مثـال افـراد 46، XX از نظـر

ظاهر مردانه شوند و یا برعکس) اینگونه بیماری‌ها برخی مواقع تحت عنوان intersex شناخته می‌شوند.

هرمافرودیت‌های واقعی

در این وضعیت فوق العاده نادر یک فرد به صورت همزمان هم بافت بیضه و هم بافت‌های تخمدان دارد. زمانی که این افراد تحت معاینه و آزمایش قرار می گیرند در یک طرف بدن آنها بیضه و در طرف دیگر تخمدان مشاهده می‌شود. همچنین در برخی موارد بافت های تخمدانی و بیضه ای به صورت درهم آمیخته در گنادهای آنها دیده می‌شود که این وضعیت را Ovotestis می‌نامند. بسیاری از بیماران هرمافرودیت واقعی کاریوتایپ 46، XX دارند و در بسیاری از آنها کروموزوم X با منشاء پدری قسمتی از کروموزوم Y را با خود حمل می‌کنند که در نتیجه کراسینگ اور نابجا به این کرموزوم متصل شده است. این اتفاق در طول میوز I پدر (اسپرماتوژنز) رخ داده است.

تعدادی از هرمافرودیت های واقعی نیز کایمر (Chimera) هستند و بدن آنها از دو بافت 46، XY، 46، XX تشکیل شده است، وضعیت مشابهی به نام فری مارتین (Freemartin) در گاوها نیز وجوددارد، که یک گاو گوشتی است.

هرمافرودیت کاذب مردان

در هرمافرودیسم کاذب تنها بافت‌های گنادی یک جنس وجود دارد، در این افراد دستگاه تناسلی خارجی ممکن است دارای ابهام بوده و یا از جنس مخالف باشد. بنابراین در هرمافرودیسم کاذب مردانه، کاریوتایپ افراد 46، XY بوده ولی دستگاه تناسلی خارجی آنها زنانه است.

عمده ترین دلیل بروز هرمافرودیسم کاذب مردانه، عدم حساسیت به آندروژن است. این شرایط تحت عنوان سندرُم زنانگی بیضه ای[1] نیز شناخته می‌شود. در این افراد کاریوتایپ افراد مردانه است ولی ظاهر افراد زنانه و کاملاً طبیعی است. واژن آنها بن بست است و رحم و لوله های فالوپ وجود ندارد. بیضه ها در داخل شکم باقی مانده‌اند.

دلیل اصلی بروز این وضعیت، عدم وجود گیرنده‌های آندروژن در بافت‌های هدف است به همین خاطر با وجود اینکه تستوسترون به صورت طبیعی ساخته می‌شود ولی اثراتی که باید در نتیجه ترشح آن ایجاد شود بلوکه می‌شوند. گیرنده‌های آندروژنی بوسیله یک ژن وابسته به X کد می‌شوند که در این بیماری بر اثر جهش‌های نقطه‌ای و یا حذف کروموزومی فعالیت ژن متوقف شده است. البته در اگزون اول این ژن یک توالی تکراری از تکرارهای سه نوکلئوتیدی CAG وجود دارد که بر اثر افزایش تعداد آنها بیماری نورولوژیک کِنِدی[2] و یا آتروفی عضلانی اسپینو بولبار[3] (SBMA) ایجاد می‌شود. این وضعیت نادر را ژنی در ژن دیگر (Gene within a gene) نامیده‌اند.

هرمافرودیت کاذب زنانه

در هرمافرودیسم کاذب زنانه، کاریوتایپ زنانه است

(XX، ۴۶) ولی وضعیت دستگاه تناسلی خارجی مبهم بوده و یا حالت مردانه دارند.

مهمترین عامل هرمافرودیسم کاذب زنانه هایپرپلازی مادرزادی فوق کلیه است (CAH). این حالت بر اثر نقش در چندین آنزیم مختلف قشر فوق کلیه ایجاد می‌شود و تمامی آنها حالت اتوزومی مغلوب دارند. نقص در هریک از آنزیم‌های مذکور سبب کاهش میزان تولید کورتیزول و از طرف دیگر افزایش مقدار هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک (ACTH) می‌شود، افزایش مقدار این هورمون سبب هیپرپلازی غدد فوق کلیه می‌شود.

---

[1] Testieular Feminization Syndrome
[2] Kennedy
[3] Spino Bulbar Muscular Athrophy

شایع ترین حالت CAH، نقص در آنـزیم ۲۱-هیدروکسـیلاز اسـت. در ایـن حالـت مسـیر تولیـد هورمون‌های کورتیزول و آلدوسترون به سمت تولید آندروژن تغییر می‌کنـد. ایـن شـرایط سـبب مردانـه شدن دستگاه تناسلی جنین مؤنث خواهد شد. فقدان کورتیزول و آلدوسترون مدتی پس از تولد منجر بـه مرگ جنین خواهـــــد شد و در صورتی که هورمون‌هـــای لازم و مکمل‌های الکترولیتـی بـه جنـین داده شود می توان آنرا زنده نگاه داشت.

یکی از علت‌های نادر ترِ هرمافرودیسم کاذب زنانه ایجـاد تومورهـای ترشـح کننـده آنـدروژن و یـا مصرف اندروژن خوراکی توسط مادر در دوران بارداری است.

سندرُم های شکست کروموزومی:

چندین بیماری وراثتی وجود دارد که در آنها استعداد ابتلا به شکستگی کروموزومی افزایش می‌یابـد و همچنین استعـداد ابتلا

به نئوپلاسم افزایش پیدا می‌کند.

آتاکسی تلانژیکتازی

این بیماری حالت اتوزومی مغلوب داشته و در اوایل دوران کودکی به صورت آتاکسی و تلانژکتـازی چشمی- پوستی بروز می‌کند. همچنین حساسیت زیاد به پرتوها و استعداد عفونت ریه و سـینوس نیـز از سایر علائم است. احتمال بروز لوسمی در این بیماران حدود ۱۰ تا ۲۰٪ بیشتر از افراد عادی است.

سندرُم بلوم (Bloom)

کودکانی که به این بیماری اتوزومی مغلوب دچار هستند بسیار ریزاندام بوده و در صورت آنها در اثـر مواجهه با نور لک‌هایی ایجاد می‌شود. همچنین میزان ایمونوگلوبولین‌های موجود در خون آنها (IgA و IgM) نیز کاهش می‌یابد.

ژن سندرُم بلوم بر روی کروموزوم 12q26 قرار دارد و نوعی آنزیم DNA هلیکاز را کد مـی‌کنـد. این آنزیم مسئول باز کردن دو رشته DNA قبل از همانندسازی، ترمیم و نوترکیبی است.

به طور کلی محصول ژن سندرُم بلوم نقش عمده‌ای را در ثبات و پایداری ژنوم ایفا می‌کنـد. زمـانی که این ژن به صورت هموزیگوت دچار جهش شود سیستم ترمیم DNA دچار نقص می‌شود و میـزان نوترکیبی بین کروماتیدهای خـواهری بـه صـورت گسـترده‌ای افـزایش مـی‌یابـد. یکـی از روش‌هـای تشـــــخیص این

بیماری بررسی میزان تبادل کروماتیدهای خواهری[1] است.

آنمی فانکونی (Fanconi anemia)

این بیماری نیز حالت اتوزومی مغلوب دارد و با ناهنجاری‌های دست از جمله ساعد و انگشت شسـت همراه است. علاوه بر این افزایش رنگدانه های پوشتی و نقص مغز استخوان از دیگر علائـم آن اسـت. به دلیل مشکل در مغز استخوان–بسیاری از سلولهای خونی ساخته نمی‌شوند. همچنـین احتمـال وقـوع نئوپلازی، مخصوصاً لوسمی، لنفوم و کارسینومای کبد افزایش پیدا می‌کند. در سـلول‌هـای کشـت داده شده می‌توان شکست‌های کروموزومی متعددی را مشاهده کرد.

مشکل اصلی در این بیماری نقص در ترمیم کراس لینک‌های موجود در DNA است. پـنج نـوع از بیماری آنمی فانکونی شناخته شده است که هرکدام از آنها بر اثر وقوع جهش در یک لوکوس جداگانـه ایجاد می‌شوند. شایع ترین حالت تیپ A است که ژن آن بر روی کروموزوم 16q24 قـرار دارد. هنـوز مشخص نیست که چگونه ژن‌های آنمی فانکونی در ترمیم کراس لینک DNA و حفظ پایداری ژنـوم تأثیر دارند.

اگزورودرما پیگمنتوزا[2]

[1] Sister chromatid exchange
[2] Xeroderma pigmentosa

این بیماری حداقل در هفت نوع مختلف وجود دارد که همـــگی

آنها توارث اتوزومی مغلوب دارند. بیماران به نور حسـاس بوده و

در اثر آن لکه هایی بر روی پوست آنها ایجاد می‌شود. این افراد معمولاً به دلیل سرطان پوست قبل از سن ۲۰ سالگی می‌میرند.

کشت سلول‌های این افراد نشاندهندهٔ این اسـت کـه پـس از تـابش پرتـوی مـاوراء بـنفش میـزان ناهنجاری‌های کروموزومی در آنها افزایش می‌یابد. این بیمـاری بـه دلیـل نقـص در سیسـتم ترمیمـی NER رخ می‌دهد.

شکست کروموزومی و تبادل کروماتیدهای خواهری

در اثر افزایش تعداد تبادلات کروماتیدهای خـواهری (SCE) میـزان ناپایـداری کرومـوزومی نیـز افزایش پیدا می‌کند. SCE در واقع تبادل مواد ژنتیکی بین دو کروماتید خواهری در طـی میتـوز اسـت (برخلاف نوترکیبی که در طی میوز I بین کروموزوم‌های همولوگ صورت مـی‌گیـرد). SCE را بـدلیل تفاوت جذب برخی از رنگ‌های کروموزومی توسط هرکدام از دو کروماتید یک کروموزوم متافازی پـس از آنکه دو دور تقسیم سلولی در حضور آنالوگ تیمیدین، یعنی ۵- برومو دئوکسی یوریـدین (BdRU) و ادغام آن در ساختار DNA تازه سنتزشده صورت گرفته باشد، می‌توان دید.

وجود ۱۰ مورد SCE در هر سلول عادی است، ولی این تعداد در مواردی همچون سـندرُم بلـوم و گزرودرما پیگمنتوزا به شدت افزایش می‌یابد البته در مورد بیماری گزودرما پیگمنتوزا تنها زمـانی میـزان SCE زیاد می‌شود که در معرض نور UV قرار گیرد.

ناباروری و سقط مکرر:

تمامی موارد ناباروری ناخواسته و با علت ناشناخته باید از لحاظ کروموزومی بررسی شوند، مخصوصاً در مواردی که در مردها حالت آزواسپرمی وجود داشته باشد. حداقل ۵٪ این مردان سندرُم کلاین فلتر دارند. در حالتهای نادرتر جابجایی‌های کروموزومی و بازآرایی کروموزوم‌ها می‌تواند منجر به مختل شدن میوز و نقص در مسر گامتوژنز شوند.

حداقل ۵٪ کل موارد حاملگی که تشخیص داده می‌شوند به صورت خودبخودی سقط می‌شوند؛ در نیمی از موارد این سقط‌ها بر اثر ناهنجاری‌های کروموزومی است. متأسفانه برخی از زوج‌ها چندین بار سابقه سقط جنین را تجربه کرده‌اند. ممکن است این زوج ها هیچ دلیلی برای سقط جنین پیدا نکنند و بعد از حدود ۲ یا ۳ بار سقط یک حاملگی موفق را تجربه می‌کنند. حدود ۳ تا ۶ درصد از این زوجها یک بازآرایی کروموزومی دارند که در اثر آن در هنگام میوز بسیاری از گامت‌ها ناهنجار می‌شوند. بنابراین امروزه اولین پیشنهاد استاندارد به این زوجها انجام آنالیز کروموزومی است.

مرگ نوزاد و مرده زایی با علت ناشناخته

وجود مشکلات رشد و یا حداقل یک ناهنجاری مادرزادی در نوزاد مرده نشانه‌ای برای انجام آنالیز کروموزومی است. این آنالیز بر روی خون، پوست و یا بافت جمع آوری شده از نوزاد مرده انجام می‌شود. فیبروبلاست‌های پوست تا چند روز پس از مرگ زنده باقی می‌مانند و از آنها می‌توان بهره برد. در حدود ۵٪ از مرده زائی ها ناهنجاری کروموزومی دیده می‌شود.

بدخیمی ها و سندرُم های شکست کروموزومی:

برخی انواع لوسمی ها و بسیاری از تومورهای توپر مانند رتینوبلاستوما و تومور ویلیامز با نوع خاصی از ناهنجاری‌های کروموزومی همراه هستند. علائم بالینی مانند حساسیت به نور و پرتوها و کوتاهی قد که احتمال وجود سندرُم های شکست کروموزومی را بالا می‌برند نیز معمولاً حاوی

ناهنجاری‌های کروموزومی هستند که باید آنها را با آزمایش مناسب تشـخیص شـکنندگی کرومـوزومی بررسی کرد.

فصل ۵: توالی های متحرک در ژنوم

ترانسپوزون‌ها از نظر مکـــــانیسمِ تکثیر و جابجایی به دو نوع تقسیم می شوند:

۱- DNA ترانسپوزون‌ها (انتقال مستقیم DNA)

۲- رتروترانسپوزون‌ها (انتقال DNA با واسطهٔ RNA)

۱- DNA ترانسپوزون‌ها

ساده‌ترین ترانسپوزون‌ها شامل ISها می‌شـوند. IS می‌تواند به عنوان یک ترانسپوزون عمل کند و وارد DNAی میزبـــــان شود. بهمین خاطر به آنها توالی داخل‌شونده[1] یا IS گفـــــــته می‌شود. برخی ترانسپوزون‌ها که بزرگ‌تر و پیچیده‌تر هستند، در دوطرفِ خود دو قطعهٔ IS دارند که از آنجا به توالی هدف ملحق می‌شوند. این ترانسپوزون‌های بزرگتر که ترانسپوزون‌های مرکب[2] نامیده می‌شوند، دارای دو بازوی IS_L و IS_R، به ترتیب در سمت چپ و راست خود هستند.

توالیِ داخل شونده (IS)

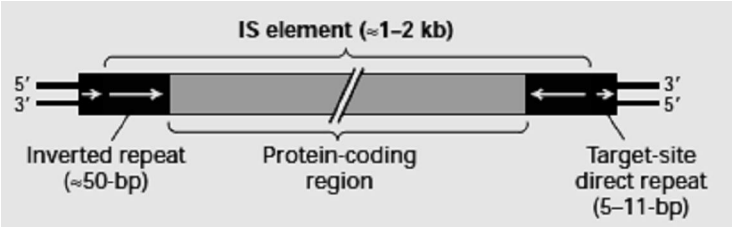
هر بازوی IS دارای دو توالی تکراری معکوس[3] است که از این محل‌ها برش می‌خورد و به DNAی هدف که خود توالی‌های ویژه‌ای[4] را دارد، اتصال می‌یابد. توالی هـــدف معمولاً در مناطق بسیار جهش پذیر یا نقاط داغ قرار دارد.

ترانسپوزون‌های ساده با علامت IS و ترانسپوزون‌های مرکب با علامت Tn مشخص می‌شوند. زمانی که یک IS به داخل یک قطعه DNA منتقل می‌شود، در دو طرفِ قطعهٔ وارد شده، دو توالی مســـتقیم یکســـان وجود دارد. به‌عبارتی‌دیگر با ورود ترانسپوزون توالی هدف مضاعف می‌شود.

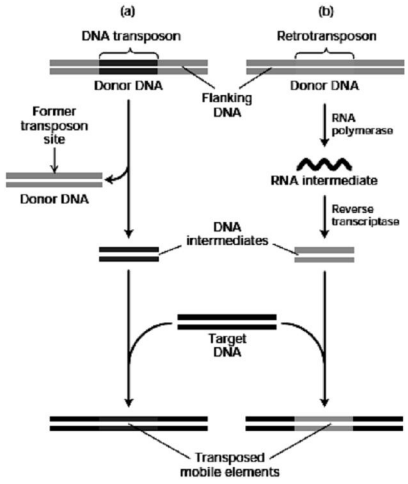
---

[1] Insertion Sequences
[2] Composite Transposons
[3] Inverted Repeats
[4] Target Sequence

توالی‌های تکراری مستقیم[1] به توالی‌هـــایی می‌گویند که کاملاً مشابه‌اند و در یک جهت قرار دارند.



شکل ۸: ساختار ترانسپوزون ساده (IS)



شکل ۹: مقایسه DNA ترانسپوزون‌ها (a) و رترو ترانسپوزون‌ها (b). در رتروترانسپوزون‌ها در آغاز سنتز RNA صورت می‌گیرد و سپس از الگوی RNA رشتهٔ DNAی قابل جابجایی ساخته می‌شود.

ژن‌های ترانسپوزون

برای انتقال ترانسپوزون، چهار برش رخ می‌دهد. دو برش در دو طرفِ ترانسپوزون و دو برش در دوسویِ توالی هدف صورت می‌گیرد. توالی هدف معمولاً از ۹ نوکلئوتید تشکیل شده است. هر توالی داخل شونده (IS)، علاوه بر توالی‌های معکوس طرفینِ خود، دارای ژن‌هایی است که درمیانِ توالی-

[1] Direct repeats

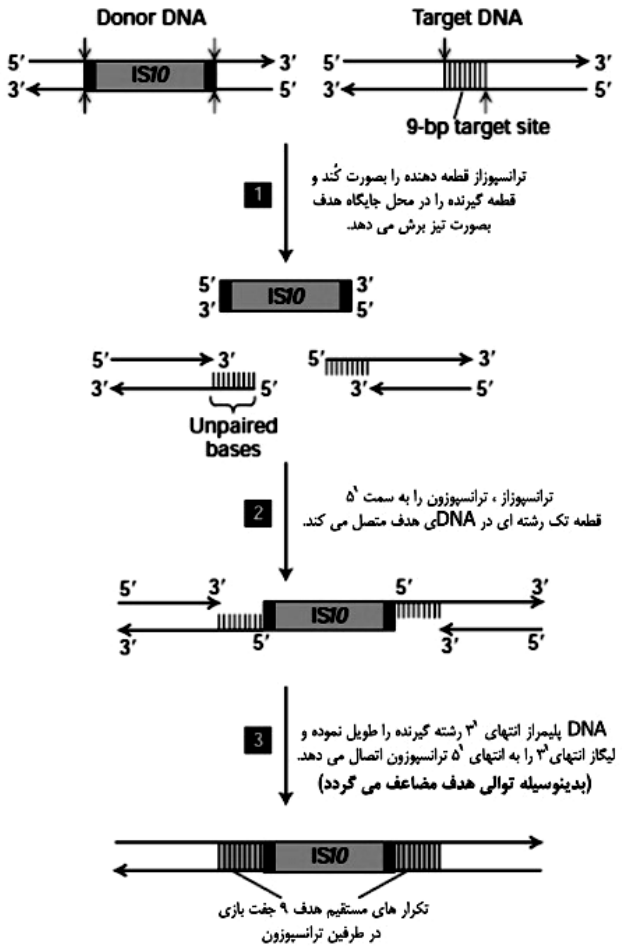
های معکوس قرار گرفته‌اند. یکی از ژن‌هایی که پروتئین حاصل از آن نقش ویژه‌ای در الحاق ترانسپوزون به توالی میزبان دارد، ژنِ آنزیم ترانسپوزاز[1] است که عامل اصـــــلی انتقال یا ترانسپوزیسیون[2] محسوب می‌شود. ترانسپوزون مرکب ممکن است ژن‌های مارکِر نیز داشته باشد. این ژن مارکِر مثل ژن مقاوم به آنتی بیوتیک در حدفاصل دو عنصر IS قرار می‌گیرد.

دو روش برای انتقال ترانسپوزون وجود دارد:

الف) انتقال همانندساز[3]: ترانسپوزون همانندسازی می‌شود طوریکه یک نســـــخه در محل اصلی باقی بماند و نسخهٔ همانندسازی شده به محل جدید وارد شود. این نوع انتقال از دو آنزیم بهره می‌گیرد. آنزیم ترانسپوزاز بر روی نسخهٔ اصلی عمل می‌کند و محل ورود را علامت گذاری می‌نماید و آنزیم رِزولواز[4] بر روی نسخه همانندسازی شده، اثر می‌نماید و موجب واکنش نوترکیبی می‌شـــود. ترانسپوزون‌های گروه TnA به این روش منتقل می‌شوند.

ب) انتقال غیر همانندساز[5]: در این نوع انتقال، ترانسپوزون به‌طور فیزیکی منتقـــــــل می-شود، در نتیجهٔ این نوع انتقال، DNAی دهنده[6] تخریب می‌شود.

[1] Transposase
[2] Transposion
[3] Replicative Transposition
[4] Resolvase
[5] Non-replicative transpotion
[6] Donor



شکل ۱۰: مراحل انتقال DNA

نکته: لازم به‌ذکر است ورود DNAی باکتریوفاژها به ژنوم باکتری توسط نوعی نوترکیبی شبیه انتقال ترانســـــــپوزون‌ها، صورت می‌گیرد با این تفاوت که در مورد ویروس‌ها ژنوم دهنده عیناً توسط آنزیم اینتگراز (همتای ترانسپوزاز) به درون میزبان وارد می‌شود.

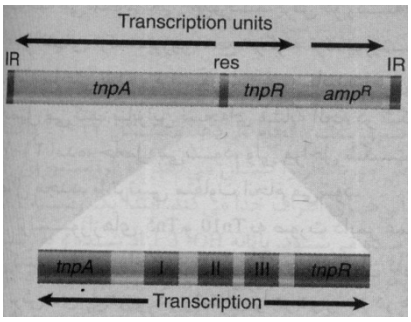
نمونه‌هایی از ترانسپوزون:

ترانسپوزون های خانواده TnA

ترانسپوزون‌های TnA، ترانسپوزون‌هایی بزرگ با طولی در حدود ۵ کیلو جفت باز هستند. چنین ترانسپوزون‌هایی تنها از طریق همانندسازی تکثیر می‌یابند. ترانسپوزون‌های Tn3 و Tn1000 از

معروف‌ترین ترانسپـــــوزون‌های گروه TnA هستند. ترانسپوزون‌های TnA دنباله‌های IS ندارند ولی در برابر دارو مقاوم هستند. این ترانســـــپوزون‌ها دارای دو توالی تکراری معکوس ۳۸ جفت بازی در دو انتهای خود هستند. این ترانسپوزون‌ها مارکِرهایی همچـــــــون amp^R (مقاومت به آمپی-سیلین) دارند. توالی هدف ترانسپوزون TnA شامل توالی ۵ جفت بازی است. برای انتقال این ترانسپوزون‌ها از دو آنزیم **ترانسپوزاز** و **رِزولواز** استفاده می‌شـــــود. ژن این دو آنزیم به ترتیب *tnp*A و *tnp*R نامیده می‌شوند.

ولی زمانی ترانســـــــــپوزاز DNAی هدف را می‌شناسد که DNAیِ دهنده، توپولوژی مناسبی پیدا کرده باشد و نوترکیبی به‌کمک IHF و Resolvase از جایـــــــگاه res صورت می‌گیرد.

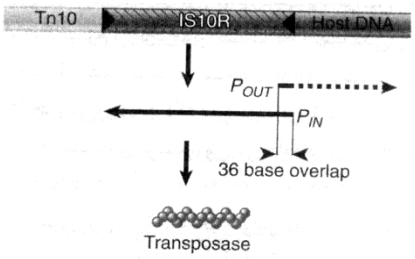


شکل ۱۱: ساختار ترانسپوزون‌های خانواده TnA

ترانسپوزون Tn10

این نوع ترانسپوزون، یک ترانسپوزون مرکب است که در دو انتهای خود دارای دو دنباله IS می باشد. IS10R و IS10L جایگاه های نوترکیبی‌اند و برش DNAی دهنده از این جایگاه‌ها رخ می‌دهد. هر ترانسپوزون دارای مکانیسمی است که انتقال خود را کنترل می‌کند. برای انتقال به آنزیم ترانسپوزاز نیاز است. ژن آنزیم ترانسپوزاز در IS10R قرار دارد و توسط پروموتر P_{in} نسخه برداری می‌شود. پروموتر P_{in} بصورت معکوس با پروموتر دیگری به‌نام به P_{out} که به‌سمت ژنوم میزبان نسخه

برداری می‌شود، همپوشانی دارد. ناحیهٔ همپوشانی ۳۶ نوکلئوتید طول دارد. هر دو پرومـــــوتر، RNAیی را کد می‌کنند. In RNA پس از ترجمه توسط ریبوزوم، ترانسپوزاز را تولید می‌کند ولی Out RNA یک ابزار تنظیمی برای مهار ترجمه In RNA و در نتیجه توقف تولید ترانسپوزاز، به‌شمار می‌رود.



شکل ۱۲: ساختار ترانسپوزون‌های خانواده Tn10

متیلاسیون در ترانسپوزون

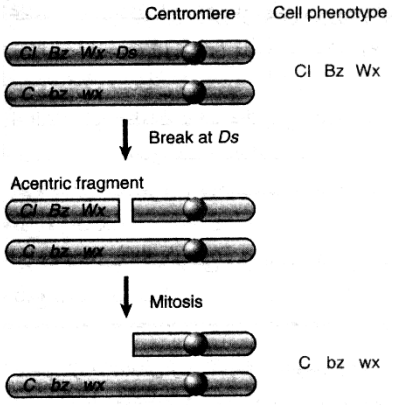
راه دیگری که برای کنترل عملکـــــرد این ترانسپوزون مورد استفاده قرار می‌گیرد، متیلاسیون است. در ترانسپوزون Tn10 دو جایگاه برای متیلاسیون وجود دارد. یکی از این جایگاه‌ها در محل یک توالی GATC در پروموتـــر P_{in} (که نسخه برداری از ژن ترانسپوزاز را کد می کند) است، و جایگاه دیگر در تکرارهای معکوس (محل اتصـــال آنزیم ترانســـپوزاز) است. ترانسپوزون فعال به‌صورت نیـــــمه متیله است. هرگاه آنزیم dam-متیلاز که DNA را در محل بعضی نوکلئـــــوتید-های آدنوزین متیله می‌کـــند، رشتهٔ دیگر را متیله نماید، ترانسپوزون غیر فعال می‌شود. در واقع هرگاه که جایگاه برش در محل هر دو رشته متیله باشد، این جایگاه توسط ترانسپوزاز شناسایی نمی‌شود. به‌عبارتی‌دیگر آنزیم ترانسپوزاز جایگاه خود را به‌صورت نیمه متیله می پذیـــــرد. این کار یک نکته مهم از فعالیت ترانسپوزون Tn10 است.

ترانسپوزون در ذرت

نوعی از ترانسپوزون‌های ذرت، شکستگی‌های کروموزومی را بهمراه دارد. هر قطعه ترانسپوزون مذکور که وارد کروموزوم شود، کروموزومِ گیرنده را برش می‌دهد. برش کروموزومی در سلول‌های سوماتیک، تغییرات فنوتیپی را به‌دنبال دارد. **تغییر در سلول‌های سوماتیک از ویژگی‌های ترانسپوزون‌های ذرت است.** در نتیجه شکستگی کروموزومی، یک کروموزوم دارای یک سانترومر و یک قطعه انتهایی فاقد سانترومر (آسانتریک) می‌باشد. قطعهٔ فاقد سانتـــرومر که به‌طور طبیعی بر روی خود تعدادی ژن حمل می‌کند، در طی میتـــوز حذف می‌شود. حذف آلل‌های غالب در سلولی با ژنوتیـــپ هتروزیگوت، باعثِ تغییر فنوتیپ از غالب به مغلوب می‌شود. این پدیده را که عبارت است از تغییر فنوتیپ سلول‌های سوماتیک، **واریگاسیون[1] یا تنوع‌زاییِ** فنوتیپی می‌گویند. از پیوستن قطعات کروموزوم‌های شکسته، کروموزوم‌های دی‌سانتریک ایجاد می‌شود.

عنصر Ds یک عنصر وارد شونده است که می تواند موجب برش کروموزومی شود. اگر یک عنصر Ds در بین سانترومر و یک سری ژن غالب قرار گیرد، در آن محل برش ایجاد می کند. اما کروموزوم همولوگ که فاقد Ds است، ژن های مغلوب را نشان می‌دهد.

[1] variegation



شکل ۱۳: عملکرد ترانسپوزون Ds در ذرت

از نظر ساختار دو نوع ترانسپوزون یوکاریوتی وجود دارند: ۱- مستقل ؛ ۲- وابسته

ترانسپوزون های مستقل یا خودمختار[۱]: این ترانسپوزون ها توانایی کد کردن تمام پروتئین های مورد نیاز برای جابجایی را دارند. به عنوان مثال از چنین توالی‌هایی در گیاه ذرت، می‌توان از عناصر Ac[۲]، En[۳]، و Mu[۴] نام برد. ترانسپوزون‌های خودمختار، از جمله عناصر بالا، با ورود خود به بخشی از ژنوم باعث سستی و ناپایداری آن محـــــل از ژنوم می‌شوند و یکی از پدیده‌های "کمبود[۵] "، "مضاعف شدن[۶] "، "جابجا شدن[۷] "، و "وارونگی[۸] " را القا می نمایند. این عناصر تمام فرآیندهای خود را، خودشان مدیریت می‌کنند و به ژنی دیگر نیاز ندارند.

ترانسپوزون‌های وابسته یا غیر خودمختار[۹]: این عناصر پایدار هستند زیرا بخشی از ژن-های مورد نیاز برای عملکرد خود را ندارند. برای ناپایداری ترانسپوزون‌های وابسته، باید در بخشی از ژنوم، اطلاعات مورد نیاز برای فعالیتِ آن‌ها وجود داشته باشد. هر عنصر وابسته از عناصر مستقل ایجاد شده‌اند. بنابراین بخشی از اطلاعات را بتدریج، طی جهش های گوناگـــــون، از دست داده‌اند. بنابراین

[1] Autonomous Elements
[2] Activator
[3] Enhancer
[4] Mutator
[5] Deletion
[6] Duplication
[7] Translocation
[8] Inversion
[9] Non-Autonomous Elements

هر ترانســـــــپوزون غیر خود مختاری از یک ترانسپوزون خودمختار منشأ می‌گیرد. اطلاعاتی که به‌صورت عناصر دور دست[1] فعالیت ترانسپوزون های وابسته را کنترل می‌کنند و بر روی آن تاثیر می‌گذارند، همان ترانسپوزون مستقل مربوط به آن است.

به عنوان مثال عنصر Ds می‌دانـــــــــیم که منـــجر به برش کرومـــــــوزومی می‌شود. یک عنصر وابســـــــته است، و به تنهایی نمی‌تواند در کروموزوم برش ایجـــــــاد نماید. این ترانسپوزون از ترانسپوزونی موسوم به Ac منشأ گرفته است. لذا باید سلولی که Ds را دارد، حتماً عنصر Ac را نیز که دارای ۵ اگزون است، درجایی از ژنوم داشته باشد. در حقیقت یک عنصر وابسته، آنزیم ترانسپوزاز را کد نمی‌کند، بنابراین برای فعالیت آن نیاز به آنزیم ترانسپوزاز دارد.

[1] Trans-Acting Element

جدول ۹: مهمترین عوامل ترانسپوزون در ذرت

عناصر غیر خود مختار	عناصر خود مختار
Ds (Dissociation)	Ac (Activator)
dSpm (defective Spm)	Spm (Suppressor-Mutator)
I (Inhibitor)	En (Enhancer)
نا مشخص	Dt (Dotted)
Mu	MuDR (Mutator)

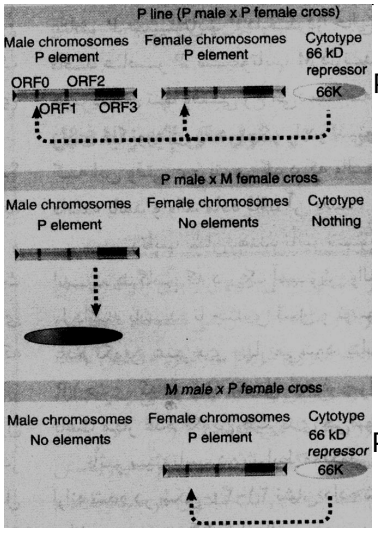
ترانسپوزون در مگس سرکه

یک نوع عدم‌باروری در مگس‌سرکه به علت آمیزش‌نرهای P و ماده‌های M است. نتیجهٔ چنین آمیزشی، نازایی افراد F1 است. سوش P دارای عناصر ترانسپـــوزونی P بوده و سوش‌های M این عناصر را در ژنوم خود ندارند. ژن P از ۴ اگزون یا ORF تشکیل یافته شده است. اما این ژن تنها در سلول‌های زایشی می‌تواند تبدیل به ترانسپوزون شود. در صورتی‌که در سلول‌های سوماتیک، محصول ژن، یک رپرسور است که فعالیت ترانسپوزونی آن را مهار می‌کند. تفاوت در سلول‌های زایشی یا گنادها و سلول‌های سوماتیک مربـــــوط به تفاوت در پیرایش اینترون‌ها است. ولی نکته اینجـــــاست که گنادهای جنس نر توانایی انجام پیرایش متناوب که منجر به محصولی متفاوت می‌شود را دارد. این محصول متفـــــــــاوت در گنادهای نر، ترانسپوزون فعال است. بنابراین در گنادهای جنس ماده، و نیز سلول‌های سوماتیک جنس نر و ماده، رِپرسور تولید می‌شود.

وراثت سیتـوپلاسمیِ عنصر P: آنچه باید مورد توجه قرار گیرد این است که در یک سلول چندین عنصر P وجود دارد، لذا حضور رپرسور، دیگر ترانسپوزون‌های P را نیز از کار می‌اندازد. در

سلول‌های زایشی نر، پیرایش به گونه‌ای دیگر رخ می دهد ؛ در این سلول‌ها، ORF3 به عنوان اگزون شناسایی شده و به ORF2 وصل می‌شود و محصولی را کد می‌کند که اطلاعات مربوط به ۴ اگزون را دارد. این محصول، یک ترانسپوزاز به وزن ۸۷ کیلو دالتون می‌شود. حضور ترانسپوزاز باعث جابجایی عناصر P و ورود آن ها به ژن های گوناگون می‌شود و ژنوم را مختل می‌نماید ؛ در نتیجه مرگ و عدم فعالیت سلول را به‌دنبال دارد. از آنجاکه آنزیم دخیل در پیرایش متناوب عناصر P، در گنادهای نر حضور دارد، اگر ماده P و نر M با هم آمیزش کنند، در ماده رپرسور ایجاد می شود، در نتیجه جنس ماده بارور است. در فرزندان نیز بدلیل حضور رپرسور عناصر P غیرفعال هستند. لازم به‌ذکر است که رپرسور از طریق وراثت سیتوپلاســـــمی می‌تواند به فرزندان انتقال یابد. به‌همین دلیل است که رپرسور از والد ماده به فرزندان راه می‌یابد، اگر مادهٔ P با نر P نیز آمیزش داده شوند، فرزندان سالم ایجاد می‌شوند. زیرا در سلول تخم که حاصل از پدیده لقاح است، رپرسور، عناصر P را که از والد نر به ارث رسیده است نیز مهار می‌کند. بنابراین وراثت سیتوپلاسمی نیز در تعیین سرنوشت سلول تخم اهمیت دارد.

بنابراین در مورد عناصر P به سه نکته باید توجه کرد: ژنوتیپ والد نر، ژنوتیپ والد ماده، و فنوتیپ والد ماده بصورت سیتوپلاسمی به ارث می رسد.



رپرسور ، ترانسپوزون P را مهار می کند.

عنصر P ، ترانسپوزاز را می سازد

رپرسور ، ترانسپوزون P را مهار می کند.

شکل ۱٤: وراثت عناصر P در مگس سرکه

۲- رترو ترانسپوزون:

بسیاری از ویروس‌ها به عنوان ماده ژنتیکی خود به جای DNA دارای RNA هستند که این امر دلالت بر وجود روشهای دیگری برای انتقال اطلاعات دارد. سنتزDNA از روی RNA، امروزه **نسخه برداری معکوس**[1] نامیده می‌شود و بنابراین به عنوان روشی برای انتقال اطلاعات در سیستم‌های بیولوژیکی تثبیت شده است.

نسخه برداری معکوس نه تنها در همانندسازی رترو ویروسها بلکه از دو جهت دیگر اهمیت دارد: اول اینکه، نسخه برداری معکوس محدود به رتروویروسها نیست و در سلول‌ها به‌فراوانی در انتقال توالی‌های DNA از یک محل در کروموزوم به محلی دیگر، دخالت دارد. در حقیقت توالی ژنوم انسانی آشکار کرده است که تقریباً ۴۰٪ DNA ژنومی انسان از نسخه برداری معکوس مشتق شده است. دوم اینکه آنزیم‌هایی که سنتز DNA را مستقیـــــماً از روی RNA کاتالیز می‌کنند

[1] Reverse Transcription

آنزیم‌های نسخه برداری معکوس[1] می‌توانند از لحاظ آزمایشگاهی برای تولید نسخه‌های DNA از هر مولکول RNA به‌کار روند.

ویژگی های رترو ویروس ها:

رتروویروس عامل تولید بیماری نقصِ‌اکتسابی‌سیستم‌ایمنی یا AIDS و بعضی از انواع سرطان‌ها هستند. این ویروس دارای ژنوم RNA بوده و قادر است با استفاده از یک آنزیم DNA پلیمراز وابسته به RNA، مولکول DNA بسازد. این آنزیم را "آنزیم نسخه برداری معکوس" یا "ریورس ترانسکریپتاز" می‌نامند و این فرآیند نسخه‌برداری معکوس نام دارد. این ویروس دارای سه ژن است. این ژن‌ها شامل ژنِ *gag* که پروتئین‌های غشای ویروس را می سازد، ژنِ *pol* که آنزیم-های نسخه‌برداری معکوس، پروتِئاز، و اینتگراز را می‌سازد، و ژنِ *env* که پروتئین‌های پوشش ویروس را کد می‌کند.

در رتروترانسپوزون‌ها ابتدا از توالی DNA نسخه‌برداری صورت می‌گیرد و RNA ساخته می‌شود. سپس RNA با عمل نسخه‌برداری معکوس به DNA تبدیل می‌شود که این DNAی ثانویه، قابلیت جابجایی و ورود به جایگاه هدف را دارد. آنزیم نسخه برداری معکوس (RT) از الگوی RNA، DNA می‌سازد. ورود DNA ثانویه به ژنوم هدف توسط آنزیم اینتگراز[2] انجام می‌شود.

ویروس‌های تراریخته

بخش‌هایی از RNAی سلول میزبان می‌توانند طی نوترکیبی جایگزین بخش‌هایی از RNAی رترو ویروسی شوند. ویروس‌های تراریخته[3]، عناصر تغییر یافته‌ای هستند که توالی‌های سلولی را بدست آورده‌اند. ویروسی که به عنوان مثال ژن *onc* را دریافت می‌کند، دیگر برخی از ژن‌های خود مثل *pol* یا *gag* را ندارد. بنابراین این ویروس بخشی از عملکرد خود را ندارد.

---

[1] Reverse Transcriptase
[2] Integrase
[3] موجوداتی که ژن‌های موجوداتِ دیگر را در ژنوم خود دارند موجوداتِ تراریخته یا ترانس‌ژنیک می‌نامند. ویروس‌ها نیز پس از خروج از سلول میزبان می‌توانند بخشی از ژنوم میزبان را به-همراه خود جدا کنند (Transducing Viruses).

ژن *onc* که از یاختهٔ میزبان منشأ می‌گیرد، در وضعیت جدید با پیشـــــوند ویروسی (*v-onc*) مشخص می‌شود تا از نوع یوکاریوتی (*c-onc*) خود متمایز شود. ویروسی که تغییر یافته است برای عملکرد کامل خود در داخل یاختهٔ میزبان نیاز به ویروس‌های سالم دارد. به ویروس سالمی که عملکرد ویروس تراریخته را تکمیـــــــل می‌نماید، ویروس یاریگر[1] می‌گویند. ویروس یاریگر دارای تمام ژن-های رتروویروسی است. ویروس تراریخته نیز می‌تـواند با ورودش به سلول‌های دیگر، باعث تغییرات ژنوتیپی سلـــــــــول‌ها شود. به‌عبارتی‌دیگر ژن *onc* را به سلول‌های دیگر وارد می‌کند. ژن مذکور با ورودش به ژنوم سلول‌های دیگر می‌تواند در آن ها جهش ایجاد نماید.

اگر این قطعه از ژنوم ویروسی وارد ژن‌های فعال سلول میزبان شود، آن ها را از کار می‌اندازد. این امر می‌تواند منجر به سرطان شود. ژن هایی نظیر *v-ras* و *v-myc* از کلیدی‌ترین ژن های ویروس-های تراریخته هستند که با ورودشان به سلول‌ها باعث افزایش پیام‌های سلولی می‌شوند و تقسیم را در آن ها به‌راه می‌اندازند. بسیاری از رترو ویروس‌هایی که نقش سرطان‌زایی دارند، حامل این ژن‌ها می-باشند.

دو تفاوت مهم که ژن‌های یوکاریوتیِ ویروسی (مثلاً *v-onc*) با همتای سلولی (مثلاً *c-onc*) خود دارد، عبارتند از:

الف- نسخهٔ ویروسی اینترون ندارد (زیرا از mRNA منشأ می‌گیرد).

ب- نسخه ویروسی در انتهای خود توالی غنی از آدنین دارد.

[1] Helper virus

فصل ۶: مهندسی ژنتیک

تکنولوژی DNA شامل دو بخش است:

کلون‌سازی DNA و روش های بررسی DNA.

کلون سازی DNA

کلون سازی DNA، تکثیر انتخابی یک قطعه DNA به منظور تولید مقادیر زیادی از آن DNA می باشد و شامل دو بخش است: روش‌هایی که از مکانیسم های داخل سلول برای همانندسازی استفاده می‌کنند (*In vivo*) و روش هایی که بدون نیاز به سلول انجام می‌شود (PCR).

کلون سازی DNA بصورت *in vivo* و در داخل سلول

این روش ۵ مرحله دارد:

۱. تولید قطعات DNA: با استفاده از آنزیم‌های محدودالاثر می توان DNA را در مناطق اختصاصی و مشخص برش داد.

۲. نوترکیبی قطعات DNA: که طی این فرآیند قطعه یا توالی مشخص به یک مولکول DNA که می تواند وِکتور (حامل) باشد متصل شده و مولکول DNA نوترکیب ایجاد می‌شود.

۳. ترانسفورماسیون میزبان: ناقل نوترکیب را به سلول میزبان باکتری یا مخمر که تغییراتی روی آن انجام گرفته است وارد می کنند.

می توان با تیمار کردن غشای میزبان با نمک های خاص مثل $CaCl_2$ و یا ولتاژ بالا غشای سلول هدف را نفوذپذیر کرد. معمولاً فقط یک مولکول DNA بوسیله سلول میزبان متحمل ترانسفورماسیون می‌شود.

۴. غربالگری ناقل های نوترکیب: ناقلـــهای نوترکیب را می‌توان با یـک روش تشخیصـی مثـل استـــــــفاده از آنتی‌بیوتیک ها ردیابی کرد.

۵. انتخاب کلون‌های خاص: رایج ترین تکنیک در این مورد هیبریداسیون اسیدنوکلئیک است.

ناقل ها (Vectors)

ناقل یا وِکتور به مولکول DNA ناقل مورد استـــفاده در کلون‌سازی که با همانندسـازی مسـتقل خود در سلول میزبـــان کپی‌های فراوانی ایجاد می کند گفته می‌شود.

پنج نوع اصلی ناقل های رایـج عبارتنـد از پلاسـمیدها، باکتریوفاژهـا، کاسـمیدها، کرومـوزوم‌هـای مصنوعی باکتری و مخمر.

کاسمیدها

کاسمیـــــدها قادرند تا طول ۵۰kb را در خود جای دهـــــند،

کاسمیدها پلاسمیدی هستند که حاوی قطعات COS از فاژ لامبدا هستند.

کروموزوم‌های مصنوعی مخمر (YACs)

YACs پلاسمیدهایی هستند واجد سانترومر، تلومر و همچنین توالی‌های همانندسازی خودکارِ مخمر که برای همانندسازی درون مخمر ضروری اند.YAC قادر است تا ۱۰۰۰kb را در خود جای دهد همچنین امکان همانندسازی DNA یوکاریوتی شامل توالی های تکراری را فراهم می‌کنند.

جدول ۱۰: کاربرد چند حامل در کلون‌سازی

حامل	نقش
pBluescript	۱- تکثیر؛ ۲- بیان؛ ۳- استخراج
M13	تکثیر به مقدار زیاد
وِکتورِ فاژی	تکثیر (قطعاتی بطول ۲۰ کیلو باز)
کاسمید	تهیهٔ کتابخانه‌های ژنومی (قطعاتی بطول ۵۰ کیلوباز)
PACs	تکثیر قطعاتی بطول ۱۰۰ کیلوباز
BACs	تکثیر قطعاتی بطول ۳۰۰ کیلوباز محدودیت: بدلیل درشت بودن، فقط تعداد کمی از این وکتور را می‌توان وارد سلول کرد.
YACs	تکثیر قطعاتی به بزرگیِ ۱۰۰۰ کیلوباز

کتابخانه های DNA

DNAی حاصل از سلول‌های هسته دار را DNAی ژنومی یا DNA تام و DNAیی که بوسیله آنزیم رونوشت بردارِ معکوس از روی mRNA ساخته می‌شود را DNAی مکمل یا cDNA می گویند.

مجموعه مولکول‌های DNAی نوترکیبِ حاصل از یک منبعِ مشخص را کتابخانهٔ DNA گویند. با استفاده از ناقلین YAC جهت کلون‌سازیِ قطعات حاصل از هضم DNAیِ ژنومی بوسیله آنزیم های محدودالاثر می توان ژنوم انسان را در کتابخانه‌ای با ۱۳۰۰۰ تا ۱۴۰۰۰ کلون جای داد.

کلون سازی DNA بدون نیاز به سلول

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

PCR برای تولید مقادیر زیادی از یک قطعه DNA مشخص به کار می رود. ابتدا بوسیله حرارت دو رشته DNA دناتوره می‌شود سپس پرایمرها به توالی DNAی مکملِ خود در رشتهٔ DNAیِ الگو که تک رشته‌ای شده است متصل می شوند و پس از آن آنزیم DNA پلیمراز سنتز را از انتهای ۳' پرایمرها شروع می‌کند. با تکرار ۳۰ تا ۳۵ سیکل متوالی از این فرآیند بیش از یک میلیون نسخه (Amplicons) از DNAیِ هدف بوجود می آید. مزیت دیگرِ PCR زمان کوتاه لازم برای تکثیر نمونه هاست. آنزیم موردنیاز در فرآیند PCR آنزیم *Taq پلیمراز* مقاوم به حرارت از باکتری گرمادوست *Thermophilus aquaticus* می باشد. در حالیکه جهت کلون سازیِ DNA بوسیله روش‌های in vivo چند روز تا چندین هفته زمان لازم است. معایب PCR در برابر کلون سازی در in vivo، نیاز به دانستن توالی نوکلئوتیدی DNAی هدف و همچنین محدودیت در طول قطعه تکثیر شونده تا ۱kb می باشد.

برای انجام PCR از دو پرایمر برای طرفین قطعهٔ مورد نظر استفاده می‌شود. این پرایمرها را فوروارد[1] و ریورس[2] می‌نامند.

(Reverse Transcriptase-PCR) RT-PCR

در RT-PCR از آنزیم نسخه‌برداری معکوس استفاده می‌شود. جهت ردیابیِ mRNAی ژنِ هدف که حاکی از بیان ژنِ مورد نظر است، از این روش استفاده می‌شود. با استفاده از روش RT-

[1] Forward Primer
[2] Reverse Primer

PCR، با استفاده از mRNA، cDNA ســـــاخته می‌شود. cDNA شاملِ اگزون‌هـای ژنِ مـورد نظر می‌باشد.

Real-time PCR

در Real time PCR (زمان واقعی) سرعت تکثیر بیشتر است که در آن از تکنولوژی فلورسـانت برای کنترل تولید محصولات PCR در هر سیکل PCR استفاده می شود و نیازی به ژل الکتروفـورز نمی باشد.

روش های بررسی DNA

کاوشگر یا پروب در اسیدهای نوکلئیک معمولاً DNAیِ تـــک رشـته‌ای اسـت کـه بـه صـورت رادیواکتیو یا غیررادیواکتیو نشاندار می شود و برای آشکارشدن قطعات DNA یـــا RNAی مشـابه بکار می‌رود.

دو روش اصلی هیبریداسیون اسیدهای نوکلئیک، ساترن بلات و نورترن بلات هستند.

ساتِرن بلاتینگ

در ساترن بلات پس از هضم DNA توسط آنـزیم محـدودالاثر و الکتروفـورز بـر روی ژل آگـارز، قطعات به ترتیب اندازه از هم جدا می‌شوند. قطعاتِ روی ژل بوسیله تیمار با قلیا دناتوره و تک رشـته‌ای می‌شوند. مرحله بعد transfer نام دارد که طی آن DNA روی ژل به کاغـذ صـافیِ نیتروسـلولوزی منتقل می‌شود سپس با اضافه کردن پروب تک رشته ای نشاندار رادیواکتیو هیبریداسیون انجام می‌شـود و پس از هیبریداسیون، شستشو با اتورادیوگرافی نتایج، مشخص می شود.

تفاوت نورترن بلات با ساترن بلات استفاده از mRNA به عنوان اسـیدنوکلئیک هـدف در همـان فرآیند می باشد. با ابداع روش های RT-PCR و Real-time PCR کمـــــتر از نـورترن بـلات استفاده می‌شود.

ریز آرایه‌های DNA[1]:

ریز آرایه‌های DNA در مقیاسی کوچک‌تر بر اصل هیبریداسیون استوار است، بطوریکه امکان بررسی همزمان هزاران مولکول هدف مختلف را فراهم می‌کند. در این روش الیگونوکلئوتیدهای نشاندار با فلورسانت به یک اسلاید شیشه‌ای متصل می‌شوند، الگوی رنگ ریز آرایه توسط رایانه بررسی می‌شود.

چهار نوع کاربرد ریزآرایه به این ترتیب است: ۱. مطالعه و بررسی بیان ژن جهت یافتن الگوی بیان متمایز هزاران ژن در سطح mRNA؛ ۲. بررسی تنوع DNA جهت آشکارسازی جهش‌ها و دسته بندی SNPs؛ ۳. تشخیص مضاعف شدگی‌ها یا حذف های ژنومی توسط آرایه CGH؛ ۴. ترکیبی از دو روش آخر یعنی SNP-CGH که امکان آشکارسازی نقایص ژنتیکی خنثی نسخه، مانند دیزومی تک والدی را فراهم می‌کند.

تشخیص جهش ها:

با معین کردن میزان محصول PCR قادریم درج‌ها و حذف‌ها را شناسایی کنیم.

RFLP-PCR

اگر جایگزینی یا تغییر یک باز منجر به حذف یا ایجاد جایگاه شناسایی برای یک آنزیم محدودالاثر شود، جهش را می توان بعد از هضم محصول PCR با استفاده از آنزیم مناسب و روش الکتروفورز مشخص کرد که این روش را RFLP-PCR می‌نامند.

[1] DNA Micro arrays

جدول ۱۱: توالی های برش تعدادی از آنزیم‌های محدودالاثر

آنزیم	توالی برش
EcoRI	5'- G↓AATTC
HindIII	5'- GT-py↓pu-AC
SmaI	5'- CCC↓GGG
BamI	5'- G↓GATCC

جدول ۱۲: وقوع جایگاه‌های برش برای آنزیم‌های محدودالاثر در قطعه‌ای از DNA

احتمال برش (۱ به‌ازای x جفت باز)	تعداد جفت نوکلئوتیدها در جایگاه برش
۲۵۶	۴
۱۰۲۴	۵
۴۰۹۶	۶
۶۵۴۷۶	۸
۴^n	n

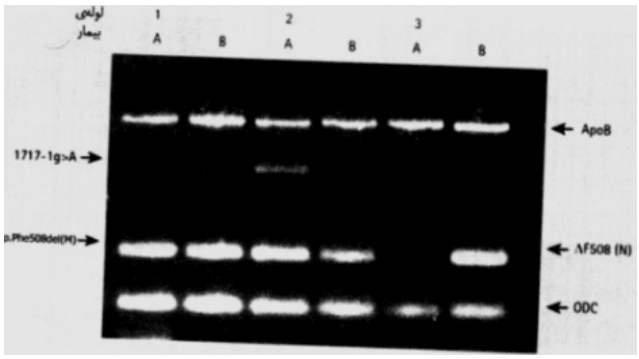
ARMS-PCR

به روشی که پرایمرهای مورد استفاده در آن مختص توالی‌های جهش یافته و یا طبیعی هستند، PCR(ARMS-PCR ویژه آلل) می گویند که در این روش جهش ها شـــــناسایی می‌شوند. طراحی پرایمر به گونه‌ای اســـت که نوکلئوتید انتهایی '۳ با توالی طبیعی مکمل باشد. اگر در این نقطه

جهش رخ دهد جفت شدن انجام نمی‌شود و عمل پلیمریزاســـــــیون آنزیم Taq پلیمراز انجام نمی شود.

هنگامی‌که واکنش PCR در کمتر از ۳۰ دقیقه انجام شود واکنش از نوع سریع Real-time PCR مـی‌باشـد. Light Cycler و Taq Man بـا اسـتفاده از تعیـین تفـاوت بـین محصـولات PCR و تکنولوژی فلورسانت مربوط به آلل های گوناگون می توانند انواع جهش ها را تشخیص دهند.

جهت شناسایی جهش فاکتور V لِیـدِن از پـروب انتقـال انـرژی رزونـانس فلئورسـنت (FRET) استفاده می‌شود.



شکل ۱۵: شناسایی جهش های CFTR (ترابر سیستیک فیبروزیز) توسط ARMS-PCR. بیمار ۱ برای جهش ΔF508 هتروزیگوت است. بیمار ۲ برای همین جهش و جهـــــــش 1717-1G>A هتروزیگوت است. بیمار ۳ برای ۱۲ جهش آزمون شده، هتروزیگوت طبیعی است. برای کنترل‌های درونی (ODC و ApoB) در هر لوله اضافه شده است. برای هر بیمار دو لوله، یکی موتان (A) و دیگری (B) طبیعی است.

بررسی اتصال الیگونوکلئوتید (OLA)

برای اتصال به توالی‌های مجاور در محصول PCR، یک جفت الیگونوکلئوتید طراحی می‌شود. در صورتی‌که این اتصال به محصول PCR به طورکامل انجام شود این دو الیگونوکلئوتید می‌توانند توسط آنزیم DNA لیگاز به هم متصل شوند.

ریزآرایه های DNA

DNAی مورد نظر باید جهت جهش غربالگری شود، سپس توسط PCR تکثیر می‌شود، و پس از نشاندار سازیِ آن با فلورسانس، توسط الیگونوکلئوتیدهای ریزآرایه، هیبریداسیون انجام شود. تشخیص سریع جهش ها توسط بررسی الگوی رنگ ریزآرایه پس از هیبریداسیون بوسیله رایانه میسر است.

کروماتوگرافی مایع واسرشت کننده با کارآیی بالا

با استفاده از روشِ (DHPLC) می‌توان مارپیچ‌های دورشته‌ایِ غیرهمساخت (هترودابلکس‌ها) را باتوجه به الگوی غیرطبیعیِ دناتوراسیون، تشخیص داد. DHPLC ابزاری دقیق برای شناسایی جهش‌هاست که می تواند بصورت همزمان حجم زیادی از آزمایش را انجام دهد. واکنش PCR در مورد افراد حامل جهش‌های هتروزیگوت منجر به تولید مارپیچ‌های غیر همساخت (هترودوپلکس) می‌شود.

الکتروفورز موئینه حساس به شکل فضایی (CSCE[1])

CSCE با استفاده از روش فلورسانت برای آشکارکردن

هترودابلکس به کار می رود و این روش از DPHLC سریعتر است و در قیاس با آن نمونه های بیشتری را می‌تواند به طور همزمان بررسی نماید. زیرا می‌تواند چندین نوع محصول PCR را با استفاده از رنگ های فلورسانت گوناگون بطور همزمان بررسی کند.

[1] Comformation-sensitive capillary electrophoresis

بررسی منحنی ذوب با قدرت تفکیک بالا (HRM[1])

گروه جدیدی از رنگ‌های فلورسنت در این روش به کار برده می‌شوند که بین دو رشتهٔ DNA قرار می گیرند درحالیکه به DNAی تک رشته قابل اتصال نیستند و این رنگ فلورسنت جدید می تواند بین دو رشته ای DNAیِ محصولاتِ PCR جای گیرد. سپس با حرارت محصولات PCR به صورت تک رشته‌ای در می آیند و سطح فلورسانت بصورت همزمان با دناتوراسیونِ DNA کاهش می یابد. این الگوی ذوب شدن به طول و توالی محصول PCR بستگی دارد. HRM روشی بسیار حساس است و در تعداد زیادی نمونه برای غربال گری جهش به صورت همزمان به کار می‌رود.

استاندارد طلایی

روش استاندارد طلایی (Gold standard) روشی برای غربال گری جهش است، که در آن تعیین توالی DNA توسط روش خاتمهٔ سنتز زنجیره با استفاده از دی دئوکسی نوکلئوتیدها انجام می-شود. دستگاههای تعیین توالی موئینه مدرن قادرند در حدود ۱Mb (میلیون باز) را در هر روز تعیین توالی نمایند. تعیین توالی رشته DNA مکمل با تک رشته الگو با نرم افزار رایانه‌ای انجام می‌شود و بوسیله نرم افزار مناسب محل وقوع جهش آشکار می‌شود.

طیف سنجی جرمی(Mass spectroscopy)

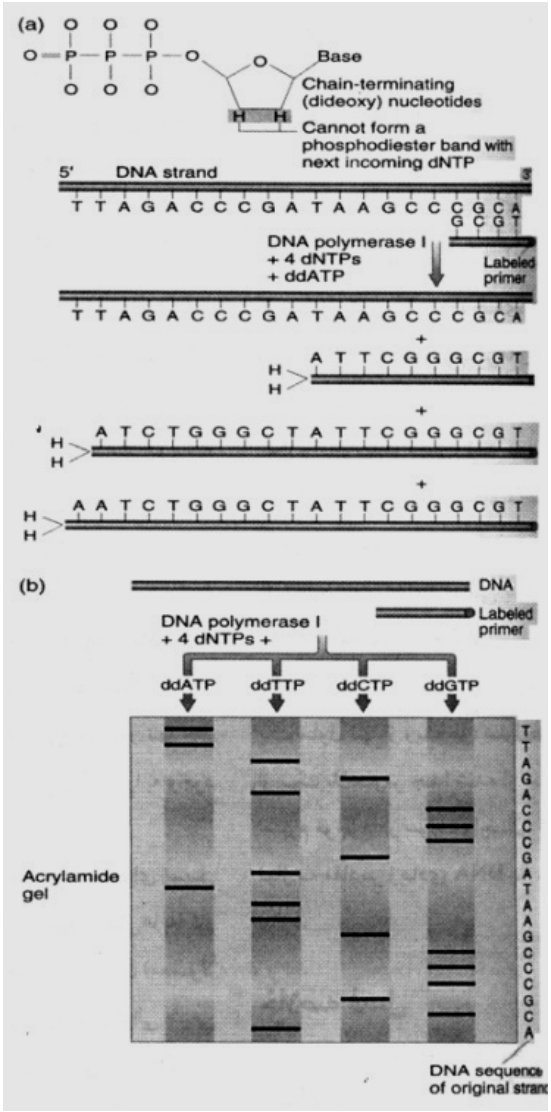
یک کاربرد این روش، تشخیص SNP های مختلف در تعداد زیادی نمونه به صورت همزمان است.

بررسی مقدار (دوز) (Dosage analysis)

روش تکثیری که وابسته به اتصال دو قطعه پروب به صورت چندگانه است (MLPA[2]) یک روش نوین با قدرت تفکیک بالا می باشد که برای تشخیص حذف ها و درج ها به کار می‌رود.

---

[1] High-resolution melt curve analysis
[2] Multiplex ligation-dependent probe amplification



شکل ۱۶: تعیین توالی DNA با روش دی‌دئوکسی نوکلئوتیدها

بررسی مقدار (دوز) بوسیله PCR فلورسانس کمّی (QF-PCR[1]): این روش برای غربالگری آنیوپلوئیدی مورد استفاده قرار می گیرد.

NESTED-PCR

[1] Quantitative fluorescent PCR

زمانیکه دوقطعهٔ ژن توسط یک جفت پرایمر تکثیر شود، از این روش استفاده می‌شود.

کاربرد چندشکلی‌های توالی DNA

دو روش اصلی رایج در بررسی ژنتیکی عبارتـــــند از: چندشکلی‌های تـک نوکلئوتیـدی(SNPs[1]) و چند شکلی طول DNAی تکراری پشت سر هم با تکرارهای بسیار متغیر (VNTRs).

چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)

از هر ۱۰۰۰ باز در ژنوم انسان تقریباً یکی دارای گوناگونی است. SNPها به طور معمول دو آللـی اند و هم در توالی های غیر کدکننده و هم کدکننده حضور دارند. اگـر درجایگـاه شناسـایی یـک آنـزیم محدودالاثر، یکSNP واقع شود، طول قطعات حاصل از برش با آن آنزیم در افراد گونـاگون، متفـاوت خواهد بود. این تفاوت با تغییرحرکت قطعات هضم شده روی ژل الکتروفورز، آشکار مـی شـود از آن رو آن را چند شـــــکلی طول

قطعات هضم شده یا RFLP[2] می‌نامند.

تکرارهای پشت سرهم با تعداد متغیر (VNTRs)

VNTRها به شدت چند شکلی (پلی مورف) هستند و این چندشکلی به علت وجود تعداد متغیـری از تکرارهای پشت سر هم در یک توالی DNAی کوتاه میباشد کـه توسـط روش منـدلی هـم بـارزی (Co-dominant) به ارث می رسند. مزایای استفاده از VNTRها در قیاس با SNPهـا اینسـت که در VNTR تعداد زیادی آلل بررسی می‌شود در صورتیکه SNPها معمولاً دو آللی هستند.

ریزماهواره (Minisatellites)

توالی‌های تکراری با اندازه های مختلف هستند که بـا یـک تـوالی مرکـزی مشـخص مـی‌شـوند. ریزماهواره ها به شدت چند شکل می‌باشند و برای هر نفر (به جز دوقلوهای همسان) الگوی منحصربه

[1] Single nucleotide polymorphism
[2] Ristriction fragment length polymorphism

فردی است که تحت عنوان انگشت نگاری DNA (DNA fingerprint) مطرح می شود. از این روش برای بررسی موارد جنایی (پزشکی قانونی) و تشخیص رابطه ی پدر- فرزندی) به طور وسیع استفاده می‌شود.

میکروساتلایت ها (Microsatellites)

ژنوم انسان در حدود ۱۰۰- ۵۰ هزار قطعه ازتوالی‌های تکراری

پشت سرهم با تعداد متفاوتی از توالی‌های دی نوکلئوتیدی

CA:GT است که میکروساتلایت ها یا تکرارهای CA گفته می‌شوند. تفاوت در تعداد میکروساتلایت ها در هر جایگاه بین افراد گوناگون، متغیر است که این توالی ها توسط الگوی هم بارزی مندلی به ارث می رسند.

همچنین، تکرارهای چند شکلی ۳ و ۴ نوکلئوتیدی هم شناخته شده اند که با همان شیوه استفاده می‌شوند. بررسی میکروساتلایت ها با استفاده از PCR قابل انجام است.

انواع نشانگرها و جمع‌بندی:

تاریخچه RFLP:

استفاده ازRFLP به عنوان مارکر بیماری ژنتیکی اولین بار توسط Kon و Dozy (۱۹۷۴) برای آنالیز بیماری کم خونی داسی شکل به کار گرفته شد. Botstein و همکاران در ۱۹۸۰ تئوری پایه این روش را برای نقشه‌یابی ژن‌های مرتبط با بیماری در انسان مطرح کردند. Southern روش انتقال الگوی DNA و پروب (کاوشگر) از ژل به‌غشاء نیتروسلولزی در RFLPرا ابداع کرد.

Backman در ۱۹۸۶ برای اولین بار استفاده از این نشانگر را مطرح نمود. کاربردهای مهمی همچون نقشه‌یابی و دستکاری مکان‌های ژن‌های کنترل کنندهٔ صفات

کمّی با استـــــفاده از RFLP در سال۱۹۸۳ توسط Backman و Soller بیان شد. با گسترش کاربرد این نشانگر قدرتمند چند ژن یا ژنوم آنالیز شدند تعدادی از گونه‌های دام چون گاو، گوسفند، بز، اســـب، خوک و جوجه نیز با استـــفاده از این نشانگر آنالیز شدند.

کلیات تکنیک: مشخص شده است که ژنوم موجودات به طور طبیعی دارای تفاوتهائی در ردیف بازهای خطی هستند. این تغییراتِ طبیعی که سبب گوناگونی در افراد یک جمعیت می‌شود چند شکلیِ ژنتیکی[1] نام دارد. اگر این چند شکلی در ردیف بازهای DNA در جایگاه شناسائی آنزیم محدودکننده ایجادشده باشند به آسانی قابل ردیابی است. RFLP وجود الگوهای غیریکسان است که بر اثر هضم آنزیـــــــمی یک ناحیهِ خاص ازDNA بوسیلهٔ آنزیم‌های محـــــدود کننده مشخص می‌شود. این الگـــــــوهای غیر یکســـان به علت تفاوت DNA بسته به حضور یا عدم حضور جایگاه برش آنزیم‌های محدود کننده بوجود می‌آید. این الگوها را به دو شکل می‌توان مشخص کرد.

- هضم آنزیمی و سپس الکتروفورز و استفاده از لکه‌گذاری ساترن (Southern Blotting)

تکثیر قطعهٔ مورد نظر و هضم آنزیمیRFLP مستقیماً روی تظاهر ژن از طریق تغیـــــیر در شکل‌گیری mRNA و میزان و تعداد نسخه‌برداری تاثیر می‌گذارد.

پروب یا کاوشگر

قطعهِ خاصی ازDNA را که متعلق به توالی از یک ژن خاص یا cDNA است، بوسیله آنزیم‌های برشیِ خاص هضم و قطعات حاصل در حامل‌های پلاسمیدی که توسط همان آنزیم محـــــدودگر برش داده شده‌اند وارد می‌شوند. این پلاسمیدها جهت تکثیر و نگهداری به

[1] Genetic Polymorphism

باکتری‌های آزمایشـــــگاهی که اغلب اشریشاکلی هستند منتقل می‌شوند. کلون‌های یاد شده توسط رادیو ایزوتوپ‌ها یا مواد شیمیایی چـــــون بیوتین نشاندار می‌شوند. در صورت وجود همگنی ردیف بازی مشابه بین پروب و DNAیِ هضم شده، اتصال بین این دو برقرار خواهد می‌شود.

مزایایRFLP عبارت از موارد زیر است:

- تحت تاءثیر محیط نیست و صددرصد ژنتیکی است.
- همبارز است.
- تکرار پذیری آن بالاست.

(PBR) RFLP-PCR

در روش دومRFLP، ابتدا قطعهٔ حاوی جایگاه چند شکلی را با واکنش زنجیره‌ایِ پلی‌مراز (PCR) و استفاده از دو پرایمر مخصوص که به همیـــــن منظور طراحی شده‌اند، تکثیر می-کـــنند و پس از هضم‌آنزیمی، الکتروفوز می‌شوند. در PBR جهـــــش‌هائی از نوع نقطه‌ای و حذف و اضافه که باعث تغییر درسطح قطعه آنزیمی می‌شوند، قابل تشخیص است.

تفاوت لکه‌گذاری ساترن و PBR

در RFLP-ساترن تنوع DNA در داخل یک منطقهٔ ۳۰ کیلوبازیِ محصور توسط پروب تعیین می‌شـــــود درحالیکه در PBR تنوع در داخل منطقه‌ای که از دو طرف به پرایمر ختم شده تعیین می‌شود. این ناحیه معمولاً ۰/۵ تا ۲ کیلوباز طول دارد. عـــــلاوه بر این در PBR مزایائی چون سادگی، سرعت‌زیاد، عدم نیاز به مواد رادیواکتیو و تکرارپذیریِ بالا مطرح است. میزان پلی‌مورفیسم و تعداد آلل‌ها در PBR کمتر ازRFLP –ساترن است. عباسی (۱۳۷۶) نشانگر PBR برای تشخیص پلی‌مورفیـــــسم در ژن هورمون رشد گاوهای هلشـــــــتاین استفاده‌کرد. Aggrey و همکاران در ۱۹۹۹ از مارکر PBR برای تشـــــخیص پلی‌مورفیسم در

ناحیهٔ مجاورِ ژن گیرندهٔ هورمون رشد در گاوهای هلشتاین کانادا استفاده کردند و الگوهای باندی مختلفی را در روی ژل مشخص نمودند.

SSCP-PCR

در این روش DNAی دو رشتـــــــه‌ای بر روی ژل الکتروفورز حرکت داده می‌شود. حرکت DNA به اندازهٔ قطعه بستگی دارد. بطوریکه مولکول‌های کوچک از منافذ ژل به‌آسانی عبور می‌کـــــــنند. در الکتروفورز SSCP ابتدا از یک مادهٔ دناتوره کننده (واسرشت کننده) مانند اوره برای تبدیلDNA دو رشته‌ای به تک رشته‌ای استفاده می‌شود. در هنگام راندن DNA تک رشته در ژل، اثر متقابل درون مولکـــــولی روی می‌دهد. به عبارت دیگـــــر، DNAی تک رشته قادر است در بخش‌هائی با خود باند تشکـــیل دهد بنابراین حرکت مولکول‌ها دراین حالت بیشتر به ساختار مولکولی DNA تک رشته نیز وابسته است (ساختمان سوم). ساختمان سوم در قطعه تک رشته وابسته به توالی کل قطعه است اگر جهش در توالی A رخ دهد ساختار قطعه تغییر می‌یابد. اگر پلی مورفیسم در قسمت آغازین محصول PCR باشد شناسائی آن با SSCP بسیار آسان‌تر است.

DGGE-PCR

DGGE یکی از روشهای مناسب برای آشکار سازی جهش‌ها است. این روش بر روی فرآورده‌های PCR صورت می‌گیرد. در صورتیکه قطعات رشته DNA در یک نوکلئوتید باهم متفاوت باشند، الگوی واسرشت شدهٔ متفاوتی را نشان می‌دهـــــــند. در این روش دو نمونه DNA دردو ستون جداگانه از یک ژل پلی‌آکریل آمید که دارای نسبتی از غلظت ماده واسرشت کننده (معمولاً فرمامید) است، الکتروفورز می‌شود. وقتی مولکول‌ها به سطح بحرانیِ دناتوره می‌رسند، دورشته DNA شروع به جدا شدن می‌کنند در این حالت کاهش معنی‌داری در حرکت قطعات ایجاد می‌شود. این نقطه به عنوان نقطه ذوب عمل می‌کند و باعـــــث تاخیـــــر در حرکت مولکول DNAی جهش یافته نسبت به شکل وحشی می‌شود.

DGGE به مواد رادیواکتیو و مواد شیمیائی سمی احتیاج ندارد ولی ابزار پیشرفته می‌خواهد. **درصد تعیین جهش در این روش خیلی نزدیک به ۱۰۰٪ است.** نوع مشابهی از این‌روش TGGE است که در آن از حرارت بجای غلظت مواد شیمیائی در ژل استفاده می‌شود. بهترین طول قطعات برای DGGE بین ۱۵۰ تا ۱۵۰۰ جفت باز است. برای واسرشت شـــــدنِ کامل قطعات حاصل از PCR از یک ناحیهٔ حاوی بالاترین دمای ذوب مصنوعی به نام GC-clamp استفاده می‌شود.

ARMS-PCR

روشARMS روش سریعی برای تعیین جهش‌های نقطه‌ای، حذف و اضافه‌ها است. این تکنیک براساس طراحی پرایمرهای اختصاصی آلل‌ها درPCR است. برای تشخیص یک جهشِ ویژه، دو پرایمر کنترل در نزدیکی محل موتاسیون برای اطمیـــــنان از عمل صحیح PCR طراحـــــی می‌شود. برای تکثیر منطقهٔ حاوی جهش نیز یک پرایمر مشترک برای آلل موتانت و وحشی‌طراحی می‌شود. دو پرایمر باقی مانده همان پرایمرهای ARMS است که باز ۳' آنها به‌ترتیب مکمل توالی آلل موتانت و آلل وحشی هستند.

ریزماهواره‌ها

ریزماهواره‌ها توزیع وسیعی را در اکثـــــــر گونه‌های مهره‌داران به‌خود اختصاص داده‌اند معمول‌ترین تکرارها در ژنوم پستانداران، تکرارهای دو نوکلئوتیدی است. تعداد باز موجود در هر ردیف تکرار شونده ممکن است دو، سه، چهار یا حتی بیشتر باشد. برای طراحی پرایمر از خود این نوکلئوتیدهای تکراری استفاده می‌شود. کاربرد میکروساتلیت‌ها به عنوان آغازگر اولین بار توسط لیکفدت و همکاران بحث شـــــــده است چون میکروساتلیت‌ها چند شکلی بالائی دارند و می‌توانند به آسانی در PCR ردیابی شوند.

نقشه‌یابی ژن با این مارکر در گونه‌هائی مانـــــند گاو که بیـــــش از ۴۰۰ میکروساتلیتِ شناخته شده دارد، سریعتر صورت خواهد گرفت، **در حالی که هر دو آللِ یک مکان ژنی را می‌توان با RFLP مورد تجزیه قرار داد، در میکروساتلیت بندرت می‌توان تعیین کرد یک قطعه خاص در حالت هموزیگوت یا هتروزیگوت بوجود آمده است.**

از میکروساتلیت برای کشف اشتباهات موجود در ثبت والدین برای نتاج در مراکز اصلاح نژاد استفاده می‌شود. بعضی از مشکلات استفاده از ساتلایت‌ها به شرح زیر هستند: عملیات شناسائی ریز ماهواره‌ها، تعیین توالی بازی آنها و طراحی و ساخت آغازگرها، تهیه نقشه ژنتیکی بسیار پیچیده بوده و مستلزم صرف وقت و هزینهٔ فوق‌العاده است. به علت پلی‌مورفیسم زیادتر از حد ریز ماهواره‌ها کاربرد آنها فقط در رده‌بندی‌های درون گونه‌ای پیشنهاد می‌شود.

نشانگر RAPD

در سال ۱۹۹۰ دو گروه تحقیقاتی همزمان روشی را برای سنجش میزان چند شکلی ابداع کردند..در این روش یک آغازگر چند نوکلئوتیدی کوتاه که بطور تصادفی از توالی‌های بازی A انتخاب شده است در مجاور سایر مواد لازم برای تکثیر در PCR قرار می‌گیرد. در این تکنیک چند شکلی‌های DNA یا از اختلافات موجود در توالی DNA در مکان‌های اتصال آغازگر یا از طریق دگرگونی‌هائی که در اثر اضافه شدن و حذف و واژگونی‌هایی در نواحی تکثیر شده روی داده است، مشاهده می‌شود. اگر مکان‌های اتصال آغازگر بر روی دو رشته الگو، در فاصلهٔ مناسبی قرار گرفته باشند، DNA پلیمراز قادر به طی کردن فاصـــلهٔ دو پرایمر اتصالی خواهد بود. **در این روش بطـــــور کلی از آغازگرهائی با طول ۹-۱۰ نوکلئـــــوتید با حداقل محتوای ۵۰ GC٪ اســـــتفاده می‌شود. مارکر RAPD، یک مارکر**

غالب است و در آن ژنوتیپ افراد هتروزیگوت را نمی‌توان تشخیص داد. این مسئله باعث کم ارزش شدن آن درF_2 شده است.

کاربرد RAPD درگونه‌های پستاندار محدوداست و کمتر در مطالعات حیوانی استفاده می‌شـــــود. علاوه‌بر غالبیت، دمای اتصال پایین به علت کوتاهی پرایمرها احتمال وقوع اتصالات اشتباهی را بالامی‌برد. میرحسینی و همکاران (۱۳۷۴) از مارکرRAPD برای تعیین چند شکلی در نژادهای کرم‌ابریشم ایران استفاده کردند.

فصل ۷: ژنتیک تکوینی

زندگی قبل از تولد شامل سه مرحله: پیش رویانی[۱]، رویانی[۲] و جنینی[۳] می‌باشد.

در مرحله پیش رویانی ابتدا دیسک بی‌لامینار و سپس دیسک تری لامینار تمایز می یابند، بعد در مرحله رویانی محورهای سری-دمی، قدامی-خلفی و نزدیک-دور تشکیل می‌شوند، و با رشد و تکوین[۴] سریع مرحله جنینی مشخص می‌شود.

لقاح و گاسترولاسیون:

اسپرم در طی مرحله لقاح ابتدا به کورونا رادیاتا بعد به زوناپلوسیدا ودر نهایت به غشای سلولی اووسیت داخل می‌شود. دومین تقسیم میوزی اووسیت بطور همزمان کامل می‌شود.

در تمایز سلول‌های زاینده و رویانی در طی دو مرحله، تغییر وسیع در الگوی متیلاسیون DNA بنام تغییر آرایش اپی‌ژنتیک رخ می دهد. درسلول‌های لایه زایندهٔ اولیه[۵] بعد از بلوغ، دمتیلاسیون رخ می‌دهد و مجدد در طی گامتوژنز متیله می‌شوند.در مرحلهٔ دوم تغییر بعد از لقاح رخ می‌دهد که طی آن اووسیت نشانه گذاری‌های (Imprints) متیله شدهٔ DNAی اسپرم را بسرعت حذف می‌کند. مرحله سومِ متیلاسیون به صورت De novo انجام می‌شود و در سلول‌های سوماتیک الگوی متیلاسیونِ DNA را بعد از لانه گزینی ثابت می‌کند.

بعد ازسه روز، تخم لقاح یافته، ۱۲ تا ۱۶ سلول دارد و به آن مورولا گفته می‌شود. بلاستوسیت[۶] توسط تقسیمات سلولی بعدی ایجاد می‌شود که شامل امبریوبلاست یا توده سلولی درونی (ICM)

[1] Pre-emberyonic
[2] Emberyonic
[3] Fetal
[4] Development
[5] Primordial Germ cell
[6] Blastocyst

درونی می‌باشد که رویان را پدید می آورد و تروفوبلاست[1] یا توده سلولی بیرونی است که جفـــــت را ایجاد می‌کند.

امبریوبلاست تبدیل به دیســـــک دولایه، سپس دیسک سه لایه‌ای می‌شـود، کـه گاسترولاسـیون نام دارد. لایه‌های زاینده دیسک سه لایه‌ای، شامل ساختارهای اکتودرمی، مزودرمی و انـدودرمی اسـت. بین هفته های چهارم و هشتم دوره زمانی را اندام زایی (Organogenesis) می‌گویند.

خانواده های ژنی تکوینی:

در تکوین، بیشتر ژن‌هایی دخیل هستند که پروتئین‌هایی را بنام عوامل نسخه‌برداری[2] کد می‌کند.

در طی تکـوین رویـان، پیـام‌هـای پروتئیـــــــنی بارهـا شناسـایی شـده‌اندکـه اعضـای خـانواده Wnt (Wingless)، خانواده‌های فاکتور رشد تغییر دهنده β (TGF-β[3])، و خـانوادهٔ هِـدج‌هـاگ[4] (HH) هستند.

الگوسازی اولیه

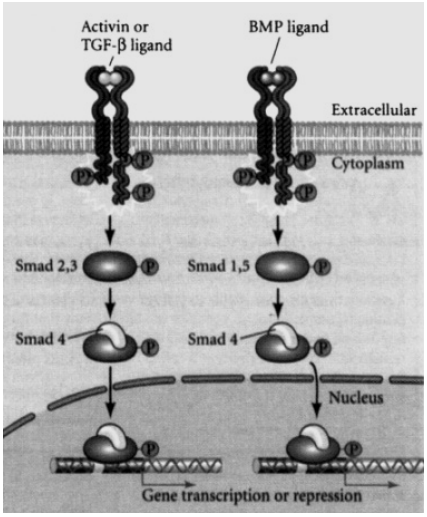
تغییر مرحله دیسک دولایه به سه لایه‌ای یا گاسترولاسیون توسط تشکیل مزودرم قابـل تشـخیص است. خانواده ژنی Nodal در آغاز القاء مزودرم، FGFs (فاکتورهای رشد فیبروبلاسـتی) و Wnt در حفاظت آن و BMP (پروتئین های مورفوژن استخوان) در الگوسازی مزودرم نقش دارند.

در مسیرهای BMP و Nodal، پیام دهی توسط اتصال لیگاند به پروتئینِ هتروتترامرِ متصـل بـه غشاء مانند خانواده TGF-β شروع می‌شود که فاکتورهای Smad واسـطهـای سیتوپلاسـمیِ آن‌هـا هستند. اعضای خانوادهٔ BMP دارای ۷ (یا ۹) عدد سیستئین حفاظت شده هستند.

نکته: ژنهایNodal و BMP جزء ابرخانوادهٔ TGF-β هستند.

---

[1] Trophoblast
[2] Transcription factors
[3] Transforming growth factor β
[4] Hedge hog



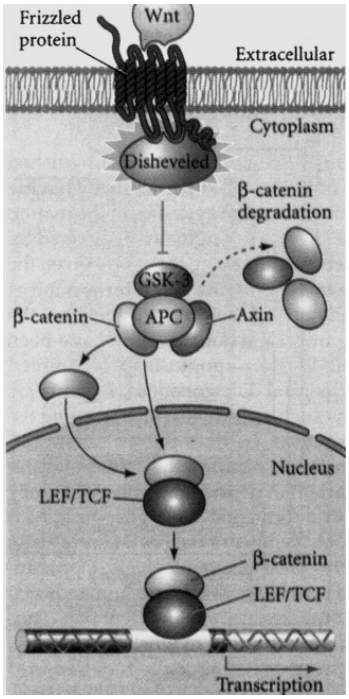
شکل ۱۷: فعال سازی مسیر Smad.

لیگاند TGF- β ← رسپتور II ← رسپتور I ← فعال‌سازی Smad ← دیمریزاسیون Smad ← بیان ژن‌های جدید

مسیر Wnt دارای دو شاخه: مستقل از β-کاتنین و وابسته به β-کاتنین

در مسیر معمول Wnt، لیگاند Wnt به کمپلکس غشایی تحت نام LRP (پروتئین خمیده[۱]) متصل گشته و در سمت داخلیِ غشا، یک G – پروتئین را فعال می‌کند که این امر منجر به غیرفعال سازی و تخریبِ یک کمپلکس بزرگ پروتئینیِ سیتوپلاسمی می‌شود. این کمپلکس شامل GSK-3β، پروتئین APC[۲] و Axin است. این غیرفعال شدن، مانع از فسفوریله شدن β کاتنین توسط GSK-3β شده لذا تجزیه β کاتنین رخ نداده و به هسته نفوذ می‌کند و نسخه-برداری از ژن‌های اختصاصی خلفی[۳] را فعال می‌سازد.

[1] Frizzled Protein
[2] Adenomatous polyposis coli
[3] Dorsal



شکل ۱۸: مسیر Wnt (وابسته به β-کاتنین)

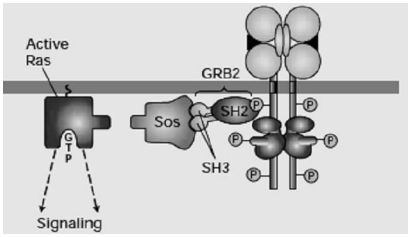
مسیر آبشار کیناز (کینازهای متوالی)

گیرنده‌ها: گیرنده‌های انسولین و فاکتور رشد اپتلیال[1] (EGF)، در سمت برون سلولی دارای نواحی غنی از سیستـــئین هستند درحالیکه گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت ها[2] (PDGF) دارای مناطق شبه ایمنوگلوبولینی است. گیرندهٔ انسولین برخلاف بقیهٔ گیرنده‌ها، ساختار دیمر دارد. بعضی از گیرنده‌ها نظیر گیرندهٔ EGF منومر هستند ولی هنگام تماس لیگاند بصورت دیمر در آمده و دیمریزاسیونِ گیرنده، فسفوریلاسیون را در سمت سیتوسولی القا می‌کند.

فسفریلاسیون: تیروزین‌های فسفریله شده در سمت سیتوسولی هدفی برای پروتئینِ رابط دیگری محسوب شده که از جایگاهی موسوم به SH2 به تیروزین‌های فسفریله اتصال می‌یابد.

[1] Epithelial Growth Factor
[2] Platlet-Derived Growth Factor

مسیر ERK (کیناز وابسته به پیام های خارج سلولی): این مسیر تقسیم سلولی را به‌راه می‌اندازد. مسیر ERK یکی دیگر از اهداف PKC می‌باشد. این مسیر شامل آبشار کیناز است. آبشار کیناز بدین معنی است که این مسیر از کینازهای متوالی تشکیل یافـــته است که یکی پس از دیگری از طریق فسفریلاسیون به‌وسیله کینازِ قبلی فعال شده و کیناز بعدی را فسفریله می‌کند. در نهایت اثر فسفریلاسیون به هسته می‌رسد. بخش مرکزی این مسیر پروتئیـــــنِ کینـــــــازی به‌نام MAP Kinase است. این آنزیم، پروتئین کینـازهای منتهی به تقسیم سلولی را فســـــفریله می‌نماید. این مسیر توسط فاکتورهای رشد که هم پروتئین G را تحت تاثیر قرار می دهند و هم گیرنده‌های تیروزین کینـــازی را فعال می‌سازند، تحریک می‌شود. کلسیم و cAMP، هر دو بر مسیر ERK موثر هستند.



شکل ۱۹: تحریک گیرنده تیروزین کیناز و انتقال پیام به درون سلول.

آغاز مسیر: در آغازِ مسیر، یک پروتئین متصل شونده به GTP[1] موسوم به Ras وجود دارد. Ras از نظر داشتن یک زیرواحد با پروتئین G – که سه زیرواحد دارد – تفاوت دارد. Ras باید توسط آنزیم GEF (فاکتور مبادله کننده نوکلئوتید گوانین[2]) GTP دریافت کند. در اینجا پروتئین Grb2 دارای یک جایگاه SH2 بوده و در اثر فسفریلاسیون تیروزین‌های گیرندهٔ تیروزین کیناز، فعال شده و به گیرنده می‌چسبد. اتصال Grb2 باعث اتصال SOS (که یک نوع پروتـــئینِ GEF است) از یک طرف به Grb2 و از طـــــرف دیگر به Ras می‌شود.

[1] GTP Binding Protein
[2] Guanine-nucleotide Exchange Factor

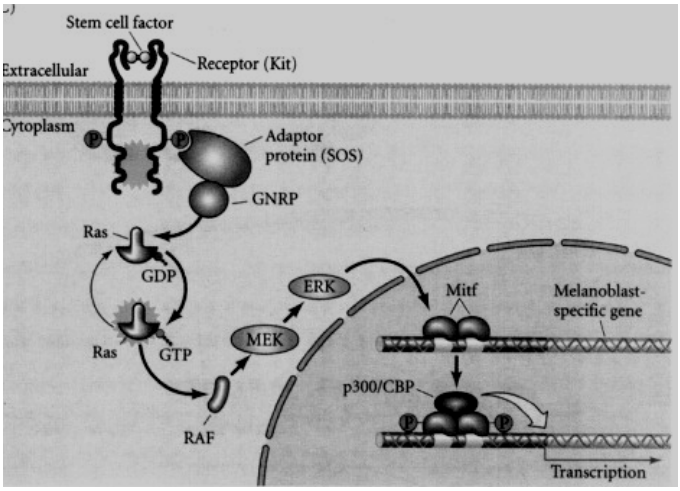
پس از فعال‌سازیِ Ras، Raf که یک سرین/ترئونین کیناز است، پروتئینِ بعدی را – که یک MEK (MAP / ERK Kinase) می‌باشد – فسفریله می‌کند. MEK دارای دو سرین است و پروتئین کینازهای خانواده ERK که یک ترئونین و یک تیروزین دارند، را فسفریله می‌کند. به‌عنوان مثالی از این پروتئین‌ها می‌توان MAP کیناز را نام بـــــرد که پروتئین‌های MAP[1] را فسفریله می‌کنند. مسیر ERK شامل کینازهای متوالی‌ای می‌شـــــود که سرانجام آخرین کیناز (MAP) پس از فسفریلاسیون بدرون هسته رفته و در آنجا به فاکتورهای نسخه‌برداریِ خاصی متصل می‌شود و ژن‌های موردِ نظر را فعال می‌کند. فعال کنـــــــــنده‌های CBP و p300 پس از فسفریلاسیون می‌توانند وارد هسته شده و بیان ژن را تحریک کنند.

نکته: وقتی لیگاند به گیرنده FGF متصل میشـــود که منجر به فعال شـدن Ras و سـایرکینازها می شود.

مسیر STAT

گیرنده‌ها: این گیرنده‌ها در سمت سیتـــــوسولی خـــود دارای تیروزین هستند ولی نمی‌توانند خود را فسفریله نمایند و به تیروزین کینازهای درون سلولی وابسته‌اند. گیرنده بسیاری از سایتوکاین‌ها نظیر اینترلوکین ۲ و اریتروپویتین (عامل تمایز سلول‌های خونی) از این نوع هستند. با اتصال لیگاند، یک تیروزین کیناز غیر رسپتوری، تیروزین‌های گیرنده را فسفریله می‌سازد. گیرنده‌ها تشکیل دیمر را می دهند و هر یک از آنها به یک تیروزین کیناز متصل می‌شود. در ابتدا هر تیروزین کیناز، تیروزین کیناز دیگر را فسفریله می‌کند و سپس فسفریلاسیون هر یک از منومرهای گیرنده صورت می‌گیرد.

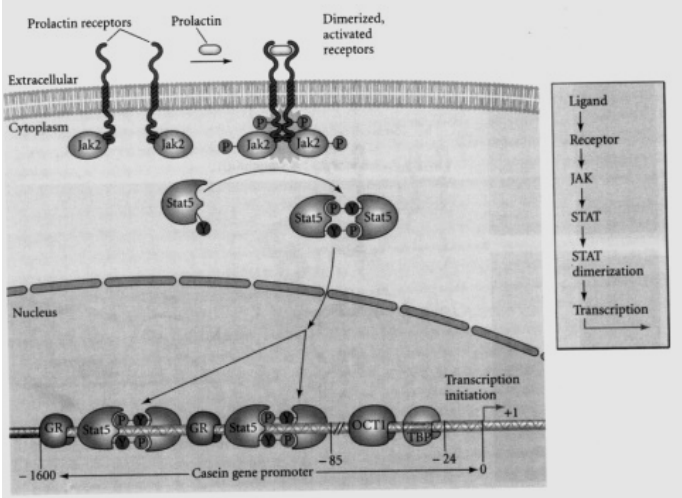
[1] Mitogen Activating Protein



شکل ۲۰: مسیر آبشار کیناز

فسفریلاسیون: کینازهای گیرنده‌های سایتوکاین از نوع خانواده کینازهای جانوس یا JAK هستند.

مسیر JAK / STAT: فسفریلاسیون گیرنده‌های سایتوکاین باعث فسفریلاسیون پروتئین‌های STAT شده که این پروتئین‌ها پس از اینکه تشکیل دیمر دادند، بدون واسطه و بطور مستقیم وارد هسته می‌شوند و فاکتورهای نسخه برداری مربوط به ژن‌های تقسیم را فعال می-سازند. این مسیر بدلیل اینکه از آنزیم های کمی استفاده می‌کند، یک مسیر کوتاه محسوب شده و خیلی زود نتیجه آن به شکل تقسیم سلولی بروز می‌کند.



شکل ۲۱: مسیر STAT

اختلالات حاصل از جهش در مسیرهای پیام‌رسانی

اگـر ژن BMP4 بـیش از حـد بیـان شـود باعـث ایجـاد بیمـاری نـادر اسـتخوانی پیشـروندهٔ فیبرودیسپلازیا[1] می‌شود. عامل افزایش بیماری فشار خون ریـوی خـانوادگی، جهـشِ گیرنـدهٔ BMP_2 است.

جهش گیرندهٔ FGF (FgfR) با چندین سندرُم بد شکلیِ اسکلتی در ارتباط اسـت. مثـل سـندرُم-هایی که در آن غضروف جمجمه، دنده، و یا اندام‌های حرکتی تمایز نمی‌یابد. کوتـولگیِ آکونـدروپلازی از این جمله است.

سومیت زایی و اسکلت محوری:

تکوین محور اولیه بدن طی گاسترولاسیون ارتباط نزدیکی با ایجاد سـتون مهـره‌هـا دارد و در طـی این روند، محل پیدایش سومیت ها، یعنی مزودرمِ پیش سومیتی (PSM) در مهره‌دارانِ عـالی تشـکیل می‌شود. پیام‌های Wnt و FGF نقش مهمی در تخصصی شدن PSM دارند. سـومیت‌هـا بـه شـکل

[1] Fibrodysplasia ossificant progressiva

بلوک‌های بافتی از PSM در جهت سری- دمی تشکیل می‌شود. مسیر پیام‌رسانیِ کلیدی، مسیرِ Notch- دِلتا[1] است.

پیام‌رسانی جاکستاکرین[2]

در برهم‌کنش‌های جاکستاکرین، پروتئین‌های سلول‌های مجاور بدون اینکه ترشح شوند، بر روی یکدیگر تاثیر می‌گذارند. یکی از مسیرهای معروفِ جاکستاکرین، مسیر Notch است.

لیگاندها: سلول‌هایی که بر سطح خود پروتئین‌های Delta، Jagged، یا Serrate را بیان می‌کنند، سلول‌های مجاور خود را که دارای گیرندهٔ Notch در غشا هستند را فعال می‌کنند.

برشِ پروتئولیتیکِ Notch: پس از برقراری اتصال، Notch دستخوش تغییرات فضایی شده و بخشی از دومینِ سیتوپلاسمی آن توسط یک پروتئاز بنام Presenilin-1 بریده می‌شود.

فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری: بخشِ بریده شده، به هسته وارد می‌شود و به فاکتور نسخه‌برداری خفته‌ای از خانوادهٔ CSL متصل می‌شود.

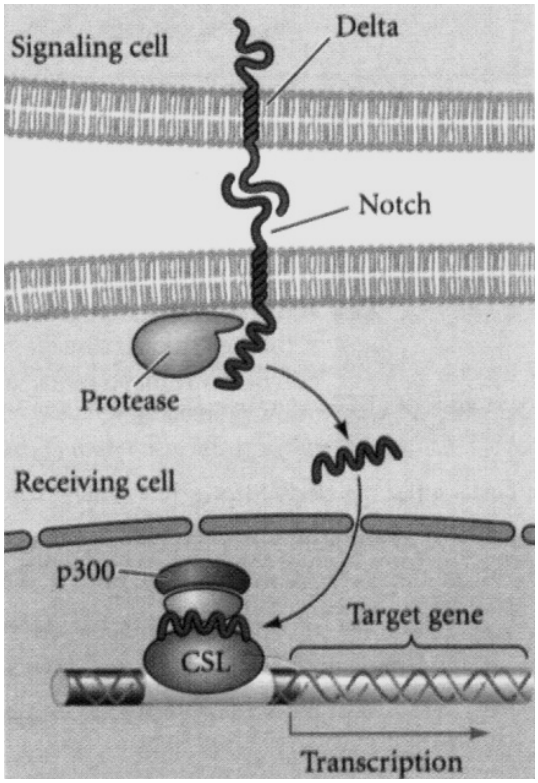
اختلالات حاصل از جهش در مسیر سومیت‌زایی

جنون قبل از پیری[3] (جهش در پری‌سنیلین-۱) دارای توارث غالب است. اسپُندیلوکاستال دیسوستوزیس[4] (جهش در شبه دلتای-۳، مزودرم خلفی-۲ و لوناتیک فرینج[5]) که دارای توارث مغلوب هستند. شاخه دیگر مسیر JAGGED1 است که در صورتیکه جهش یابد باعث ایجاد بیماریِ بسیار متغیری بنام سندرُم آلاجیل[6] یا دیس پلازی شریانی بوده و دارای الگوی توارث غالب است.

نکته: پروتئین‌های مسیرِ Notch برای سیستم عصبی بسیار مهم هستند. تداخل در عملِ Notch می‌تواند باعث ایجاد آلزایمر شود.

---

[1] Notch-Delta
[2] juxtacrine
[3] Presenile dementia
[4] Spondylo costal dysostosis
[5] Lunatic fringe
[6] Alagille syndrome

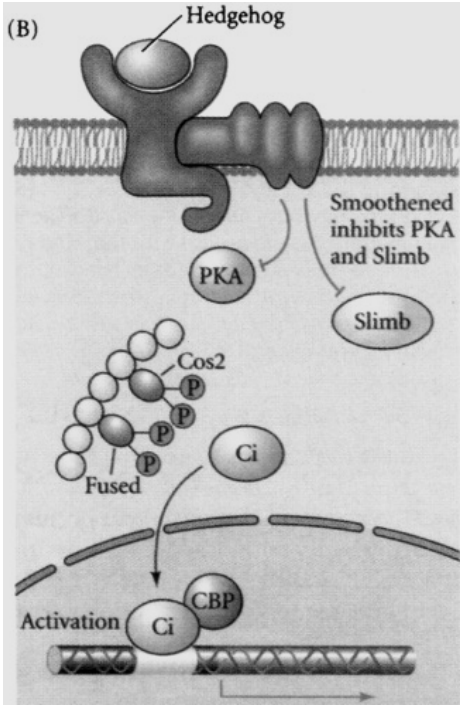


شکل ۲۲: مسیرِ Notch/Delta

مسیر سونیک– هدج هوگ– پَچد– گلی[1]:

بعد از برش و افزودن بخش کلسترولی به پروتئین محصول ژن سونیک هدج هوگ، این پروتئین SHh، به گیرنـــده خود که Patched (Ptch) نام دارد و یک پروتئین غشایی است متصل می-شود. عملـکـــــرد طبیعی patched، مهار پروتئین غشایی دیگر بنام Smoothened (Smo) اســـــت. اما در صورت اتصال به SHh، این مهار برطرف شده و پیام رسانیِ داخل سلولی بصورت آبشاری فعال می‌شود. فاکتـــــورهای نسخه‌برداری خانوادهٔ GLI، اهداف نهاییِ درون سلولی هستند.

[1] The sonic hedgehog-patched-gli pathway



شکل ۲۳: در غیاب هِدج‌هاگ، Ci به میکروتوبول‌ها چسبیده است. در اثر فعالیتِ Patched (گیرندهٔ غشایی)، دیگر پروتئینِ غشایی (Smoothened) را فعال می‌سازد. در اثر فعالیت Smo، پروتئین کیناز A و Slimb مهار شده و در نتیجه Ci از میکروتوبول‌ها جدا شده و وارد هسته می‌شود. این پروتئین در هسته به CBP متصل شده و ژن هدف را بیان می‌کند.

بیماری‌های حاصل از نقصِ مسیر سونیک هِدج‌هاگ

هولوپروزنسفالی[1] بعلت حذف یا جهش های SHH (کروموزوم7q36) ایجاد می‌شود که در آن نقص ابتدایی، تقسیم ناقص مغزِ در حال تمایز است. بد ترین حالت این بدشکلی، سیکلوپیا[2] به معنی

[1] Holoprosencephaly
[2] Cyclopia

وجود یک چشم مرکزیِ تنها است. سندرُم گورلین (سندرُم کارسینومای سلول پایه‌ایِ چندگانه) بعلت جهش PTCH (9q22) ایجاد می‌شود.

جهش‌های SMO (7q31) در بعضـــی از کارسینوم‌های سلولی پایه‌ای و مدولوبلاستوما وجود دارند. سندرُم های پالیستر- هال[1] و گریج[2] توسط جهش‌های GLI3 (7q13) ایجاد می شوند. سندرُم اسمیت- لمیلی- اپیتز[3] (SLOS) که بسیار متنوع است شامل هولوپروزِنسفالی و نیز برخی ویژگی‌های خاصِ صورت، آنومالی‌هایی در دستگاه تناسلی و وجود پرده بین انگشتان است. این بیماری بعلت نقص در مرحله آخر ساخت کلسترول بوجود می‌آید که باعث از بین رفتن اتصال SHh با گیرنده‌اش Ptch می‌شود.

یک کوفاکتور بنام CREBBP (16p13) برای پروتئین‌های GLI در سندرُم رابنشتین- طِیبی[4] جهش می‌یابد.

ژن‌های هومئوباکس[5] (HOX):

در مگس سرکه گروهی از ژن‌ها بنام ژنهای هومئوتیک، در تعیین ماهیت قطعه‌ها دخیلند. اگر ژن Antp که در بخش دوم سینه‌ای بصورت طبیعی بیان می شود، اشتباهاً در ناحیه سر بیان شود باعث تبدیل شاخک حشره بالغ به پا می شود. ژن‌های هومئوتیک دارای یک توالی ۱۸۰ جفت بازی حفظ شده بنام هومئوباکس هستند.

هومئوباکس یک دومِینِ دارای ۶۰ اسید آمینه را کد می‌کند که به افزایش دهنده‌های پاسخ HOX[6] در DNA اتصـــال می یابد.

[1] Pallister-Hall
[2] Grieg
[3] Smith-Lemili-Opitz
[4] Rubenstein-taybi
[5] Homeobox genes
[6] Hox-response enhancers

پروتئین های Hox ژنهای اداره کننـــــدۀ دیگری را تنظیم می‌کنند که منجر به بیان فاکتورهـای نسخه برداری یا پیام های مورفوژن می شود. همینطور این پروتئین‌ها در اعمال دیگـری ماننـد اتصـال سلولی، سرعت تقسیم سلولی، حرکت سلولی و مرگ سلول دخیل هستند.

مگس سرکه ۸ ژن Hox دارد که در یک خوشه منفرد وجود دارنـد، امـا در انسـان و بیشـتر مهـره داران، مجموعاً ۳۹ ژن Hox چهار خوشۀ ژنیِ هومئوباکس وجود دارند.

در هر خوشۀ Hox بین موقعیت ژن و بیان زمانی و مکانی آن ارتبـاط خطـی مسـتقیم وجـود دارد. این مشاهدات، بیانگر آن است که این ژنها در شکل زایی (Morphogenesis) اولیه نقـش مهمـی برعهده دارند. لذا، درطی تمایز در جوانۀ دست و پاها، HoxA9 در قسمت قـدامی و قبـل از Hox10 بیان می‌شود.

اختلالات حاصل از جهش در ژنهای HOX

بیماری نادری بنام سندرُم دست- پا- تناسلی[1] بعلت جهـش ژن HoxA13 ایجـاد مـی‌شـود کـه الگوی توارثی اتوزومی غالب را نشان می‌دهد.

جهش‌های HoxD13، باعث ایجاد یک ناهنجاری نادر تکـوینی تحـت عنـوان وجـود پـرده بـین انگشتان[2] می شوند که الگوی توارثی اتوزومی غالب دارد. جهش های Hox تاحدی مخربنـد بطوریکـه رویان قادر نیست زنده بماند. و یا میزان بالای همولوژی و شباهتی سـاختاری در بـین ژن‌هـای Hox موجود در خوشه های مختلف منجر به افزایش عملکرد[3] می‌شـــــود، به‌گونه‌ای کـه یـک ژنHox می‌تواند از دست رفتن عملکرد ژن جهش یافته دیگر را جبـــران کند.

ژن های جفت پاکس[4] (PAX):

[1] Hand-foot-genital
[2] Synpoloydactyly
[3] Functional redundancy
[4] Paired-box genes

جفت باکس، توالی DNAی بسیار حفظ شده‌ای است که دومین تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری متصل شونده به DNA را کد می کند که دارای ۱۳۰ اسیدآمینه است. ۹ ژن PAX در انسان و موش شناخته شده است. این ژن‌ها در موش در تکوین سیستم عصبی و ستون مهره نقش‌های مهمی را ایفا می‌نماید. در انسان ناهنجاری‌های تکوینی باجهش‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد در پنج ژن PAX می شوند، در ارتباط است.

جدول ۱۳: جهش های ژن PAX مرتبط با ناهنجاری‌های تکوینی

نام ناهنجاری تکوینی	موقعیت کروموزومی	ژن
سندرُم رنال–کلوبوما	10q24	PAX2
سندرُم واردنبرگ نوع ۱	2q35	PAX3
فقدان عنبیه	11p13	PAX6
فقدان یا جای دیگر قرار گرفتن غده تیروئید	2q12	PAX8
کم دندانی	14q12	PAX9

آنیریدی (فقدان عنبیه)، ویژگی کلیدی سندرُم WAGR است که در اثر حذف ژنی پیوسته دربردارنده جایگاه PAX6 واقع بر روی کروموزوم ۱۱ ایجاد می شود.

ژنهای حاوی باکس HMG از نوع SRY (SOX):

SRY یک ژن موجود در کروموزوم Y است که در تعیین جنسیت نر نقش دارد. SRY باخانواده‌ای از ژن‌ها، بنام ژن‌های SOX همولوژی دارد و در یک دومِین بنام باکسِ ۷۹ اسید آمینه-ای موسوم به HMG [1]، مشترک هستند. دومِین HMG نسخه برداری را فعال می‌کند. این جایگاه-ها توسط خم کردن DNA که باعث اتصال فاکتورهای تنظیمی دیگر به نواحی پروموتر ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های ساختاری می‌شود، عمل خود را انجام می‌دهد. ژن‌های SOX، تنظیم کنـــــندهٔ نسخه‌برداری هستند که در طی جنین‌زایی در بافت‌های خاصی بیان می شوند.

بیماری‌های دخیل در جهش‌های SOX

[1] High-mobility group

دیس پلازی کامپومِلیک[۱] توسط جهش‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد ژن SOX9 در کروموزوم ۱۷ انسان می‌شوند، ایجاد می‌شود. این ناهنجاریِ بسیار نادر با انحنای استخوانهای بلند، وارونگی جنسی در افرادی که از لحاظ کروموزومی نر هستند.

SOX9 یکی از ژن‌هایی است که پائین دستِ ژن SRY و در تعیین جنسیت مذکر بیان می‌شود.

شکل نادری از سندرُم واردنبرگ توسط جهش SOX10 واقع بر کروموزوم ۲۲ ایجاد می‌شود، که در افراد مبتلا به آن بیماری هیرش سپرونگ[۲] بسیاردیده می‌شود. جهش SOX2 (3q26) باعث فقدان چشم[۳] یا ریزچشمیِ[۴] همراه با آترزیِ مِری[۵] و هیپوپلازی تناسلی[۶] در افراد مذکر می شود که تحت عنوان سندرُم فقدان چشم–مری–تناسلی (AEG)[۷] نامیده می‌شود.

ژن های دارای باکس T (TBX):

در موش، ژن T در تخصص مزودرم پاراکسیال و تمایز نوتوکورد نقش مهمی ایفاء می نماید. در افراد دارای جهش‌های هتروزیگوت، مهره های خاجی بد شکل و یک دم کوتاه دیده می‌شود. این ژن را براکیوری[۸] نیز می‌گویند که فاکتور نسخه‌برداری را کد می نماید و هر دو دومین فعال کننده و مهارکننده را دارد.

جهش‌های از دست رفتن عملکرد در TBX3 باعث ایجاد سندرُم پستانی– زند زیرین[۹] می‌شود.

جهش‌های از دست رفتن

عملکرد در TBX5 باعث سندرُم هولت–اورام[۱۰] می شود.

---

[1] Compomelic dysplasia
[2] Hirschsprung
[3] Anophthalmia
[4] Microphthalmia
[5] Esophageal atresia
[6] Genital hypoplasia
[7] Anophthalmia-esophageal-genital
[8] Brachyury
[9] Ulnar-mammary
[10] Holt-oram syndrome

ژن‌هایی که دارای موتیف انگشت روی به عنوان فاکتورهای نسخه برداری هستند و توسط اتصال انگشت روی به DNA عمل می کنند.

ژن‌های دارای موتیف انگشت–روی:

محصول این ژن‌ها، پروتئین‌هایی است که دارای موتیفِ

انگشت–روی هستند. موتیف انگشت–روی جهت اتصال این پروتئین‌ها به DNA کمک می‌کند.

جدول ١٤: ناهنجاری‌های تکوینی که با پروتئین‌های حاوی موتیف انگشت روی در ارتباطند.

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری‌های تکوینی
GLI3	7p13	سندرُم کریگ و سندرُم پالیستر–هال، ناهنجاری در دست و پا (پلی-داکتیلی و سین‌داکتیلی)
WT1	11p13	سندرُم دنیس– دراش و تومور ویلیامز
ZIC2	13q32	هولوپروزنسفالی
ZIC3	Xq26	نقایص جانبی شدن

نکته: سیتوس– سولیتوس[1] به غیر قرینـــگیِ چپ و راست بدن گفته شده، و سیتوس – اینورتوس[2] به وارونـــگیِ آن اطـــلاق می‌شود. ۲۵٪ افراد مبتلا به Situs inversus دارای یک بیماری اتوزومی مغلوب تحت نام سندرُم کارتاجنر[3] یا نقص حرکت مژه ای[1] هستند.

[1] Situs-solitus
[2] Situs-invertus
[3] Kartagener syndrome

ژن‌هایی که در انتقال پیام دخیل اند:

جهش در ژن‌های دخیل در انتقال پیام در ایجاد سرطـــان نقش

مهمی دارد. این جهش‌ها در برخی موارد منجر به ناهنجاریهای تکوینی هم می‌شوند.

پروتواُنکوژن RET

پروتواُنکوژن RET که بر روی کروموزوم 10q11.2 واقع است، تیروزین کینـاز سـطح سـلولی را کد می‌کند. جهش‌هایی که منجربه کسب عملکرد می‌شوند، ممکن است اکتسابی یا ارثـی باشـند. ایـن جهش‌ها در تعداد زیادی از سرطان های تیروئید یافت شده‌اند. جهـش‌هـایی کـه باعـث از دسـت دادن عملکرد در RET هستند. در حدود ۵۰٪ موارد فامیلی، بیماری هیروش‌سپرونگ دیده شده است.

گیرنده های فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFs):

گیرنده‌های FGF در رویان زایی از جمله تقسیم سلول، مهاجرت و تمایز سلولی نقـش عمـده ایفـا می‌کنند. انتقال پیام‌های FGF توسط یک خانوادهٔ چهار عضـوی از گیرنـده‌هـای تیـروزین کینازهـای غشایی، انجام می‌شود.

جهش در ژن‌های کدکنندهٔ FGFR در دو گروه از اختلالات تکـوینی مشـاهده شـده اسـت. ایـن اختلالات شامل سندرُم های کرانیوسینوستوزی و آکندروپلازی‌های خـانواده دیـس پلازیهـای اسـکلتی هستند.

آکندروپلازی: رایجترین شکل کوتاهی قد ژنتیکی، آکنـدروپلازی اسـت. دسـت و پاهـا، کوتـاهی پروکسیمال (تنه ای) را نشان می دهند، سر بزرگ و قسمت پیشانی برجسته اسـت. اسـتعداد و امیـد بـه زندگی بطورطبیعی می‌باشـد. آکنـدروپلازی در اثـر یـک جهـش در دومِـین غشـاء گـذر (TM) و یـا درنزدیکی آن و در ژن FGFR3 ایجاد می‌شود. اثرات این جهش ها به صورت از دست رفتن عملکـرد

---

[1] Ciliary dyskinesia

مشاهده نمی‌شود، زیرا فرزندان که در اثر حذف های کوچک دربردارنـدۀ FGFR3، مبـتلا بـه سـندرُم ولف- هیرش- هورن[1] می‌شوند، ناهنجاریهای اسکلتی مشابهی دیده نمی شوند. درمقابل، این جهش‌هـا احتمالاً دارای خاصیت کسب عملکرد هستند که با افزایش فعالیت گیرنده یا اتصال لیگاند، میـانجیگری می‌شود.

[1] Wolf-hirsch horn

جدول ۱۵: اختلالات تکوینیِ مرتبط با جهـــــش در گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاستی

ژن	کروموزوم	سندرُم
سندرُم های بسته شدن زودهنگام شکاف های جمجمه		
FGFR1	8p11	فیفر
FGFR2	10q25	آپرت
		کروزون
		جکسون- وایز
		فیفر
FGFR3	4p16	کروزون (بهمراه آکانتوزیس نیگریکنس)
دیس پلازی های اسکلتی		
FGFR3	4p16	آکندروپلازی
		هیپوکندروپلازی
		دیس پلازی تاناتوفوریک

کمان های حلقی:

کمان‌های حلقی به سیستم آبششی در مهره داران پست شبیه هستند. در انسان پنج کمان حلقی به صورت جانبی نسبت به ساختارهای سر ایجاد می‌شوند که هر یک، از سلول‌های سه لایهٔ زاینده و ستیغ عصبی تشکیل گشـــــــــته است. سـندرُم دی‌جـورج (DGS) رایجتـرین بیمـاری ناشـی از تکـوین ناصحیح ساختارهای حلقی است که به آن سندرُم ولوکاردیوفاسیال[1] (VCFS) نیز می‌گویند.

[1] Velocardiofacial syndrome

در اثر حذف کروموزومی خارج از حد تفکیک میکروسکوپ، نوار 22q11 به طورهمزمان با از دست رفتنِ ۳۰ ژن ایجادِ سندرُم دی‌جرج می‌شود. مهمترین ژنِ حذف شده، ژن Tbx1 است که بشدت در کل دستگاه حلقی بیان می‌شود.

در اولین کمان حلقی (نایی)، ژن EYA1 بیان می‌شود. در مگس سرکه، این ژن عامل فقدان چشم است، ولی در انسان، اگر این ژن جهش پیدا کند منجر به ایجاد سندرُم برانشیو- اتو-رنال[1] می شود که تکوین غیرطبیعی کلیه، بدشکلی های گوش خارجی و سینوس های برانشیال را شامل می-شود.

تکوین اندام‌های حرکتی:

تکوین دست و پاها در چهار مرحله اصلی شامل چهار مرحله‌اند: ۱) شروع، ۲) تخصصی شدن، ۳) تمایز بافت، و ۴) رشد

بیان ژن FGF8 احتمالابوسیلهٔ ژن‌های HOX تنظیم می‌شود و نوع دست و پا (دست و پای قدامی یا دست و پای خلفی) و تعداد آنها را تعیین می‌کند.

برای حفظ نوکِ اکتودرم (AER)، بیان ژن TP_{63} حیاتی است و در صورتی که این ژن جهش یابد، بدشکلی‌های دست و پا (اکترودواکتیلی[2]) مشاهده می‌شود که معمولاً با شکاف دهان و آنومالی های دیگر همراه است.

سلول‌های موجود در نواحی مختلف، ترکیب گوناگون از ژن‌های HOX را بیان می‌کنند که این امر موجب اتصال، تکثیر و تمایز سلولهای موضعی می‌شود.

[1] Branchio-oto-renal Syndrome
[2] Ectrodactyly

ژن‌های دیگری که نقش کلیدی دارند ژن‌هایی از خانواده SALL4 و T-box هستند که در سندرُم اُکیهیرو[1] جهش یافته‌اند (نقص های رادیال همراه با حرکات غیرطبیعی چشم که ناشی از فلج مادرزادی عصب مغزی ششم است).

سرطان و ژن های تکوینی:

محصول پروتئینی کدشده توسط RET دارای سه دومین اصلی است: یک دومِین خارج سلولی که به فاکتور نوتروفیلی مشتق شده از رده سلولیِ گلیال اتصال می‌یابد، یک دومِین غشاء گذر(Transmembrane)، و یک دومِین تیروزین کینازی داخل سلولی که باعث فعال شدن انتقال پیام می‌شود. این جهش‌ها باعث از دست رفتن عملکرد می شوند و بیماری هیروش سپرونگ را ایجاد می نمایند.

در مقابل، جهش‌هایی که منجر به ایجاد عملکرد می‌شوند، نئوپلازی اندوکرین چندگانه[2] نوع 2A و نوع 2B (MEN) پدید می آورند که با شیوع بالای کارسینوم مدولای تیروئید و فئوکروموسیتوم تشخیص داده می‌شوند.

ژن PAX3 نمونه ای دیگر از ژن‌های تکوینی است که می‌تواند در صورتی که به یک توالی جدیدِ DNA متصل شود باعث سرطان شود. جابه‌جاییِ خاصِ بین کروموزوم‌های ۲ و ۱۳ باعث رونوشت کایمری می‌شود که باعث تومور ریوی نادری در کودکان بنام رابدومیوسارکومای آلوئولی[3] می‌شود.

مول های هیداتیدی فرم:

[1] Okihiro syndrome
[2] Multiple endocrine neoplasia
[3] Alveolar rabdomyosarcoma

برخی اوقات لقاح منجر به حاملگی غیرطبیعی می‌شود به این صورت که جفت، بشکل توده‌ای تکثیر یابنده و بدون سازمان است که مول هیداتیدی فرم[1] می‌گوییم.

بررسی کروموزوم بافت حاصل از مول‌های جزئی تعیین می‌کند که سلول‌های آنان تریپلوئیدی و دارای ۶۹ کروموزوم هستند. همیشه ۴۶ تا از این کروموزوم‌ها بامنشأ پدری هستند و ۲۳ کروموزومِ دیگر منشاء مادری دارند. در این نوع حاملگی ها جنین ندرتاً تا پایان حاملگی زنده مانده و یا زنده نمی ماند. این لقاح فقط بشرطی تا پایان دورهٔ حاملگی زنده می‌ماند که مجموعهٔ کروموزومیِ اضافی از والدِ مادر مشتق شده باشد، در چنین مواردی تغییرات هیداتید فرمِ جزئی روی نمی دهد. حتی در اینحالت هم نوزاد پس از تولد بیشتر از چند ساعت یا چند روز زنده نمی ماند حتی همین زنده ماندن هم غیرنرمال است.

مول‌های کامل ۴۶ کروموزوم دارند که تمام این کروموزوم‌ها فقط دارای منشاء پدری هستند.

ویژگی مهم مول های کامل در پتانسیلشان برای ایجاد تغییراتِ بدخیم نهفته است زیرا که قادرند به کارسینوم‌های جفتی مهاجم تبدیل شوند.

[1] Hydatidiform mole

جدول ١٦: ژن‌هایی که هم باعث ایجاد سرطان و هم باعث آنومالی‌های تکوینی می‌شوند.

ژن	کروموزوم	آنومالی تکوینی	سرطان
PAX3	2q35	سندرُم واردنبرگ نوع ۱	رابدومیوسارکومای آلوئولی
KIT	4q12	پای بالدیسم	لوکمی ماست سِل‌ها
PTCH (Patched)	9q22	سندرُم گورلین	کارسینوم سلول بازال
RET	10p11	بیماری هیروش سپرونگ	MEN2B، MEN2A، کارسینوم تیروئید
WTI	11p13	سندرُم دنیس–دراش	تومور ویلیامز

نکته: در صورتیکه تمام ژنهای هسته‌ایِ زیگوت از والدِ پدر مشتق شده باشند رویان تمایز نمی‌یابد، ولی تکوینِ تروفوبلاست بدون آسیب ادامه خواهد یافت. برعکس اگر همهٔ ژنهای هسته‌ای دارای منشاء مادری باشند، تکوین جنین طبیعی روی می‌دهد ولی تکوین خارج رویانی ضعیف میباشد.

می توان اینچنین نتیجه گرفت که ژن‌های مشتق شده از والدِ پدر در مورد تکوین تروفوبلاست و ژن‌های مشتق شده از والدِ مادری در مورد تکوین اولیه رویان، ضروری هستند که این امر با مباحث اپی‌ژنتیک و نقش‌گذاری ژنومی[1] مرتبط است.

[1] Genomic Imprinting

جدول ۱۷: ویژگی های مول‌های هیداتی‌فورم کامل و جزئی

ویژگی	مول جزئی	مول کامل
تعداد کروموزوم	۶۹	۴۶
منشاء والدی کروموزوم ها	۲۳-مادری ۴۶-پدری	همه ۴۶ پدری
تشکیل جنین	بله- زنده نمی‌ماند.	خیر
درصد بدخیمی	خیلی کم	بالا

تعیین و تمایز جنسیت:

نر بودن به وجود کروموزوم Y سالم، بدون توجه به تعداد کروموزوم های X وابسته است ودر نبود کروموزوم Y تکوینِ ماده روی می‌دهد.

عامل تعیین کنندهٔ بیضه- SRY

SRY تنها دارای یک اگزون است و پروتئینی با ۲۰۴ اسیدآمینه را بیان می‌کند. این پروتئین حاوی یک باکس HMG نیز با ۷۹ اسیدآمینه هست که بیانگر یک تنظیم کنندهٔ نسخه برداری است. بیان SRY بسیاری از ژن‌ها از جمله SOX9 را به جریان انداخته و از گنادِ اولیه، بیضه می‌سازد.

نکته: اولین عاملی که مذکر بودن را تعیین می کند ژن SRY است. جهش‌های حذفی یا الحاقی در ژن SRY باعث ایجاد زنانِ XY می‌شود. همچنین انتقال قطعه‌ای از کروموزوم Y که حاویِ ژنِ SRY است بر روی کروموزوم X، در فرزندان، مردان XX را ایجاد نموده است.

اپی ژنتیک و تکوین:

اپی ژنتیک شامل تغییرات بیان ژن می‌شود که قابل توارث بوده ولی حاصل کدهای ژنتیکی نیستند.

متیلاسیون مستقیم و کووالانت نوکلئوتیدها رایجترین شکل تغییرات DNA (مکانیسم شیمیایی اپی‌ژنز) است. پدیـــــدهٔ اپی‌ژنتیکی شناخته شده در ژنتیک انسانی، غیرفعال شدن کروموزوم X است و نیز شامل بیان ژن اختصاصیِ وابسته به والد یا نقش‌گذاری ژنتیکی است. این پدیده در سندرُم های پرادر- ویلی[1] و آنجلمن[2]، و سندرُم‌های بیک ویت- وایدمن[3] و راسل-سیلور[4] شناسایی شده است.

غیرفعال شدن کروموزوم X

در اوایل تکوین در روزهای ۱۶-۱۵ حاملگی فرآیند غیرفعال شدن کروموزوم X (XCI) روی می‌دهد. در این زمان رویان دارای تقریباً ۵۰۰۰ سلول است.

در هر سلول خاص هر کدام از دو کروموزوم X می‌تواند غیرفعال شود اما بعد از آن همان کروموزوم X درکل سلول‌های دختری غیرفعال می‌شود.

این فرایند در کیسه داران به شیوه‌ای دیگر است که در آنها به صورت ثابت کروموزوم X پدری غیرفعال می‌شود.

در اینترفاز، کروموزوم X غیرفعال، بصورت متراکم است و پس از رنگ آمیزی به شکل توده کروماتینی تیره تر بنام کروماتین جنسی یا جسم بار دیده می شود. کروموزومِ X غیرفعال طی میتوز، دیرتر همانندسازی می‌کند.

در کروموزوم X غیرفعال، فقط XIST بیان می‌شود و تولید RNAیی می‌کند که باعث می‌شود پیام غیرفعال شدن، به بالادست و پایین دست کروموزوم Xیی که روی آن واقع است منتشر شود.

---

[1] Prader-Willi
[2] Angelman
[3] Beckwith-Wiedemann
[4] Russell-Silver

تمام کروموزوم X غیرفعال نمی‌شود بلکه ژنهایی که در ناحیه اتوزومال کاذب در انتهای بازوی کوتاه و نیز جایگاه های دیگریکه در بازوهای کوتاه و بزرگ مانند XIST واقع اند، همچنان فعال هستند.

ژن‌های زیادی بر روی بازوی Xp هستندکه در قیاس با Xq غیرفعال نمی‌شوند.

دوقلویی:

دوقلویی بارها در انسان مشاهده شده است، تعداد این پدیده در ابتدای حاملگی که قابل تشخیص با اولتراسونوگرافی است بیشتر از زمان تولد است که شاید دلیل آن مرگ و جذب متعاقب یکی از دوقلوها در بعضی از حاملگی‌های دوقلو باشد.

وقوع یک تقسیم اولیه در سلول تخم، قبل از جدا شدن سلول‌های سازندهٔ جفت، منجر به ایجاد دوقلوهای دوجفتی می‌شود. انجام تقسیم در طی مرحله بلاستوسیت بین روزهای ۳ تا ۷ باعث ایجاد دوقلوهای دو آمنیونی با یک جفت می‌شود. وقوع تقسیم‌های بعد از اولین هفته، دوقلوهای تک آمنیونی را ایجاد می‌کند.

در بچه‌هایی که حاصل لقاح خارج رحمی هستند میزان بروز دوقلویی دو تا پنج برابر افزایش می-یابد. احتمال آنومالی‌های مادرزادی در دوقلوهای تک تخمکی ۲ الی ۵ برابر زیاد می‌شود. به این معنی که شامل ۱۰-۵ درصد کل دوقلوهای تک تخمکی می‌شود.

دوقلوهای مونث تک تخمکی قادرند در الگوی غیرفعال شدن کروموزوم X ناهمخوانی نشان دهند.

وقوع تقسیمِ دیر هنگام در بیش از ۱۴ روز پس از لقاح می‌تواند باعث ایجاد دوقلوهای بهم چسبیده شود. این پدیده تقریباً در ۱ مورد از ۴۰ تولدِ دوقلوی تک تخمکی و یا به میزان ۱ در ۱۰۰/۰۰۰ حاملگی رخ می‌دهد.

جدول ۱۸: خلاصه‌ای از تفاوت های بین دوقلوهای تک تخمکی و دوتخمکی

	تک تخمکی	دوتخمکی
منشا	یک تخم لقاح می یابد.	دو تخمک هرکدام با یک اسپرم لقاح می‌یابد.
میزان بروز	1/300 حاملگی	از 1/100 تا 1/500 حاملگی ها متفاوت است.
نسبت ژنهای مشترک	٪۱۰۰	٪۵۰ (بطور میانگینی)
غشاهای جنینی	٪۷۰ تک تخمکی و دو آمنیونی، ٪۳۰ دوجفتی و دو آمنیونی، بندرت تک جفتی و تک آمنیونی	همیشه دو کوریونی و دو آمنیونی

نکته: نسبت جنسی دوقلوهای چسبده کاملا معنی دار است و تقریباً ٪۷۵ آنها مونث هستند. هرچه وقوع دوقلویی دیرتر رخ دهد، نسبت جنسی به سمت مونث بودن پیش می‌رود.

دوقلوهای دوتخمکی دو جفت و دو کیسه آمنیون دارند حتی اگر لانه گزینی در دو محل بسیار نزدیک به هم روی دهد، ممکن است آنها یک جفت منفرد جوش خورده داشته باشند.

فصل ۸: ژنتیک بیوشیمیایی

بیشتر اختلالات مادرزادی متابولیسم به شکل وابسته به X یا اتوزومی مغلوب بـه ارث مـی‌رسـند و تنها تعداد کمی از آنها به شکل اتوزومی غالب به ارث می‌رسند.

اختلالات متابولیسم اسیدآمینه:

فنیل کتونوری

اگر کودکان مبتلا به فنیل کتنوری درمان نشوند دچار تشنج و آسیب شدید ذهنی خواهند شد. آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) که برای تبدیل فنیل آلانین به تیـروزین مـورد نیـاز اسـت، دچـار نقص است.

در اثر نقص این آنزیم، فنیل آلانین تجمع می‌یابد و به فنیل پیرووِیـک اسـید و دیکـر متابولیـت‌هـا تبدیل می‌شود که وارد ادرار می‌شوند. بنابراین بیماران مبتلا اغلب موهای بور و چشمان آبی دارند.

PKU را با حذف فنیل آلانین از رژیم غذایی می‌توان درمان کرد. مشخص شـده اسـت کـه ایـن روش یک روش درمانی موثر است. اگر در دوران کودکی PKU زودتر شناســـــایی شود، می‌توان بـا استفاده از رژیم غذایی که فنیل آلانین کمتری دارد از آسیب ذهنی پیش گیری کرد.

فنیل آلانین یک اسیدآمینه ضروری است پس نمی توان آن را بطور کامـل از رژیـم غـذایی حـذف نمود. می‌توان از زمان بلوغ به بعد یعنی وقتی که تکـوین مغـز کامـل شـد محـدودیت غـذایی را کنـار گذاشت.

آلکاپتونوری

در آلکاپتنوری مسیر شکست هموجنتیزیک اسید که متابولیت تیروزین می‌باشد، به خاطر نقص آنزیم هموجنتیزیک اسید اکسیداز مسدود شده است. در نتیجه هموجنتیزیک اسید تجمع می یابد، وارد ادرار شده و این علت سیاه رنگ شدن ادرار وقتی در معرض هوا قرار می گیرد می‌باشد. همچنین رنگ دانه سیاه در بافت های خاصی مثل ترشح گوش، غضروف و مفاصل، رسوب می‌کند. در این بیماری مفاصل در اواخر زندگی دچار آرتریت خواهند شد.

زالی جلدی- چشمی

زالی جلدی-چشمی[1] (OCA) یک اختلال اتوزومی مغلوب ناشی از نقص آنزیم تیروزیناز بوده که برای تشکیل ملانین از تیروزین ضروری است. افراد مبتلا به OCA فاقد رنگدانه در مو، عنبیه، پوست، و قاعده چشم هستند.

این اختلالات در اثر جهش هایی در ژن تیروزیناز واقع در بازوی بلند کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌شود.

هموسیستین‌اوری

هموسیستین‌اوری یک بیماری مادرزادی متابولیسم اسید آمینه گوشودار است که به صورت مغلوب به ارث می‌رسد و با تشنج، عقب افتادگی ذهنی، پوکی استخوان، وقایع ترومبوآمبولیک، و گرایش به جابجایی عدسی‌های چشم شناسایی می‌شود.

در اثر نقص آنزیم سیستاتیونین β- سنتاز، هموسیستین‌اوری ایجاد می‌شود. با استفاده از رژیم غذایی با میزان کم متیونین اما غنی از سیستئین می توان انرا درمان کرد.

---

[1] Oculocataneous albinism

بیماری‌های اسیدهای آمینهٔ دارای زنجیرهٔجانبی شاخه‌دار

اسید آمینه‌های ضروری دارای زنجیره فرعی یعنی لوسین، ایزولوسین و والین در بخشی از مسیر متابولیکی خود مشترک هستند. نقص آنزیم دخیل در این مسیر باعث به وجود آمدن بیماری ادرار شربت افرا می‌شود.

بیماری ادرار شربت افرا

نوزادان مبتلا به این بیماری اتوزومی مغلوب در هفته اول زندگی خود با استفراغ، سپس گرفتگی و شلی متناوب ماهیچه‌ها، بیماری را نشان می‌دهند و اگر درمان نشوند طی چند هفته خواهند مرد. بوی خاص ادرار آنها شبیه بوی شربت افرا می‌باشد. این بیماری در اثر نقص آنزیم دکربوکسیلازِ کتو اسیدهای دارای زنجیره شاخه دار ایجاد می‌شود، لذا ترشح اسیدآمینه‌های دارای زنجیره فرعی، لوسین، والین و ایزولوسین به ادرار افزایش می‌یابد.

اختلالات چرخه اوره

این چرخه یک مولکول بی‌کربنات و دو مولکول آمونیاک را به اوره تبدیل می‌کند. نقص آنزیم‌های سیکل اوره موجب عدم تحمل پروتئین به دلیل تجمع آمونیاک در بدن یا به عبارت دیگر افزایش سطح آمونیاک (هایپرآمونیمی) می‌شود. افزایش سطح آمونیاک بدن برای سیستم عصبی مرکزی سمی است و منجر به کما میشود.

همه این بیماریها به صورت اختلالات اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند اما نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز به صورت وابسته به X به ارث می‌رسد.

اختلالات متابولیسم کربوهیدرات ها:

در دو گروه عمده اختلالات مادرزادی متابولیسم کربوهیدرات‌ها را می توان بررسی نمود:

۱: اختلالات متابولیسم منوساکاریدها **۲:** اختلالات ذخیره گلیکوژن.

اختلالات متابولیسم منوساکاریدها: دو مثال از اختلالات متابولیسم مربوط به منوساکاریدها، عدم تحمل فروکتوز و گالاکتوزومی ارثی هستند.

گالاکتوزومی یک بیماری اتوزومی مغلوب است که ناشی از نقص آنزیم گلوکز ۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز بوده که آنزیم ضروری برای متابولیسم قند گالاکتوزِ خوراکی محسوب می‌شود.

نوزادان مبتلا به گالاکتوزومی با نارسایی رشد، استفراغ، خواب آلودگی، و زردی در هفته دوم تولد مشخص می‌شوند. درصورتیکه درمان انجام نگیرد، عوارضی شامل کاتاراکت (اب مروارید)، عقب ماندگی ذهنی، و سیروز کبدی بروز می‌کند.

عدم تحمل فروکتوز یک اختلال اتوزومی مغلوب ارثی ناشی از نقص آنزیم فروکتوز ۱- فسفات آلدولاز است.

اختلالات ذخیره گلیکوژن: در بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (GSDs)، گلیکوژن در مقادیر بسیار در ماهیچه قلبی و ماهیچه اسکلتی یا کبد به علت انواعی از اختلالات مادرزادیِ آنزیم‌های دخیل در تجزیه و سنتز گلیکوژن تجمع می یابد. علاوه بر این گلیکوژن به عنوان یک منبع ذخیره طبیعی گلوکز قابل دسترسی نیست چون مسیر متابولیکی آن مسدود شده است. این حالت می‌تواند به ناهنجاری‌های عصبی، هیپوگلیسمی وآسیب دیدن عمل کبد منجر شود.

می‌توان انواع مختلف این اختلالات را بر این اساس اینکه اصولاً کبد یا ماهیچه دخیل هستند، دسته بندی نمود. تمام شش نوع بیماری به صورت اختلال اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند. در عین حال مواردی از اختلالات مرتبط با فسفوریلاز کبدی به صورت وابسته به X به ارث می‌رسند.

اختلالات مربوط به ذخیره گلیکوژن که اساساً در ارتباط با کبد هستند شامل موارد زیر می‌باشند:

بیماری وُن ژیرکه[1] (GSD-1)

این بیماری در اثر نقص درآنزیم گلوکز ۶- فسفاتاز که مسئول تجزیه گلیکوژن جهت آزاد شدن گلوکز در کبد است، ایجاد می‌شود. نوزادان مبتلا به این بیماری، با تعریق، کبد بزرگ شده (هپاتومگالی) و سرعت زیاد ضربان قلب ناشی از هیپوگلیسمی، که بعد از ناشتا ماندن به مدت ۴-۳ ساعت اتفاق می‌افتد، تشخیص داده می‌شوند.

درمان: اجتناب از ناشتایی جهت حفظ غلظت قندخون و تغذیه مکرر.

بیماری کوری[2] (GSD-III)

بیماری کوری در اثر نقص در آنزیم آمیلو ۱ و ۶- گلوکوزیداز ایجاد می‌شود که نام دیگر آن آنزیم شاخه شکن است. نقص این آنزیم باعث تجمع گلیکوژن در کبد و بافت‌های دیگر به دلیل عدم توانایی برش اتصالات «شاخه‌ها» در پلیمر گلیکوژن می‌شود. نوزادان مبتلا، با ضعف عضلانی یا هپاتومگالی ناشی از تجمع گلیکوژن تشخیص داده می‌شوند. درمان به صورت اجتناب از هیپوگلیسمی به وسیله تغذیه مکرر و دوری از دوره‌های ناشتایی طولانی است.

بیماری آندرسون[3] (GSD-IV)

بیماری آندرسون در اثر نقص آنزیم شاخه ساز گلیکوژن ایجاد می‌شود. نقص این آنزیم باعث تشکیل گلیکوژنِ غیرطبیعی شامل زنجیره های طویل با شاخه‌های کم می‌شود که بوسیله آنزیم‌های طبیعی مسئول تجزیه گلیکوژن شکسته نمی‌شود. نوزادان بیمار، با عملکرد غیرطبیعی کبد و شل بودن عضلات در سال اول زندگی مشخص می‌شوند که عملکرد غیر عادی کبد به سرعت به سمت نقص کبدی پیشرفت می‌نماید. به جز امکان پیوند کبدی هیچ درمان موثری وجود ندارد.

نقص فسفوریلاز کبدی (GSD-VI)

---

[1] Von Gierke disease
[2] Cori disease
[3] Anderson disease

فسفوریلاز کبدی کمپلکس آنزیمی چند زیرواحدی است که زیرواحدهای آن توسط هر دو ژن وابسته به X و اتوزومی کد می‌شوند. نقص فسفوریلاز کبدی تجزیه گلیکوژن را مسدود می‌کند و سبب می‌شود تا کودک بیمار در دو سال اول زندگی با هیپوگلیسمی، هپاتومگالی و نارسایی رشد شناخته شود. درمان با تجویز کربوهیدرات‌ها است که باعث بهبود رشد می‌شوند.

بیماریهای ذخیره گلیکوژن که اساساً ماهیچه‌ها را مبتلا می‌کنند شامل موارد زیر هستند:

بیماری پمپه[1] (GSD-II)

کودکان مبتلا به بیماری پمپه معمولاً در چند ماه اول زندگی

خود با تأخیر در شاخص‌های عمده حرکتی ناشی از ضعف عضلانی و شلی (هیپوتونی) شناخته می‌شود. سپس قلب آنها بزرگ شده و به خاطر نقص قلبی در سال اول یا دوم می‌میرند. در عضلات ارادی و قلبی، گلیکوژن به علت نقص در آنزیم لیزوزومیِ α ۱ و ۴ گلوکوزیداز که برای شکستن گلیکوژن مورد نیاز است، افزایش می‌یابد.

بیماری مک آردل[2] (GSD-V)

افراد مبتلا به بیماری مک آردل با گرفتگی عضلات هنگام ورزش در دوران نوجوانی مشخص می‌شوند. این بیماری به علت نقص در آنزیم فسفوریلاز ماهیچه‌ای ایجاد می‌شود که این آنزیم برای تجزیه گلیکوژنِ ماهیچه‌ها ضروری است.

اختلالات متابولیسم استروئیدها:

[1] Pompe disease

[2] McArdle disease

اختلالات متابولیسم استروئیدها شامل تعـدادی اخـتلال مـادرزادی مغلـوب اتـوزومی در مسـیرهای بیوسنتز کورتیزول هستند.

این اختلالات ممکن است بدلیل نقص در هورمون آلدوسترون موجـب نرینگـی جنـین‌هـای مـاده همراه با از دست دادن املاح در نوزادان مونث و مذکر شود. علاوه بـر ایـن، نقـایص گیرنـده آنـدروژن باعث از دست رفتن نرینگی افرادی که از لحاظ کروموزومی نر هستندمیشود.

اختلالات متابولیسم چربی‌ها:

شایع‌ترین اختلال تک ژنی غالب اتـــــوزومی در جامعه غربی هایپرکلسترولمی فامیلی است و بـا افزایش بیماری زایی و مرگ و میر از طریق بیماری زودرس عروق کرونری همراه می‌باشد.

هیپرکلسترولمی فامیلی

افراد مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیـــــلی (FH) دارای سطح کلسـترول بـالایی بـوده و احتمـال زیادی برای ابتلا به بیماری زود هنگام عروق کرونری در آنها مشاهده می‌شود. افراد بیمار ممکن اسـت در کودکی و یا بزرگسالی به وسیله رسوب زیرجلدی چربی بنام گزانتوماتا[1] شناسایی شوند.

فقدان یا نقص عملکرد گیرنده‌های LDL باعث سطح بالای کلسترول در افـراد مبـتلا FH مـی-شود که منجر به افزایش سطح سنتز کلسترول می‌شود.

چهار نوع جهش در گیرندهٔ LDL شناخته شده است که عبارتند از:

۱. نقص یا کاهش بیوسنتز گیرنده
۲. کاهش یا نقص انتقال گیرنده از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی
۳. اتصال غیرطبیعی LDL با گیرنده
۴. ورود غیرطبیعی LDL توسط گیرنده

---

[1] Xanthomata

اختلالات ذخیره ای لیزوزوم ها:

کودکانی که با بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی به دنیا می‌آیند معمولا در هنگام تولد طبیعی می‌باشند اما با گذشت زمان اشکالاتی را در سلامتشان می‌توان مشاهده کرد.

موکوپلی ساکاریدوزها

کودکان مبتلا به یکی ازانواع موکوپلی ساکاریدوزها (MPSs) با علائم سیستم عصبی مرکزی یا اسکلتی و عروقی همراه با بدریخت شدن صورت شناسایی می‌شوند. این علائم به دلیل تجمع پیشرونده پلی ساکاریدهای سولفاتیدی (که گلیکوز آمنیوگلیکان‌ها نیز نامیده می‌شوند) می‌باشد که در اثر نقص در تجزیه زنجیره جانبی کربوهیدارتی موکوپلی ساکارید اسیدها به وجود می‌آید.

شش MPSs متفاوت شناسایی شده‌اند. تمام این اختلالات به

جز سندرُم هانتر[1] که وابسته به X است به صورت مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسند.

شدیدترین MPSs سندرُم هورلراست که کودکان مبتلا در سال اول زندگی خود با کدر شدن قرنیه، انحنای خاصی در انتهای ستون مهره‌ها و متعاقب آن رشد ضعیف، شناسایی می‌شوند. در سال دوم شنوایی خود را از دست می‌دهند و علایم بدریختی صورت رخ داده، طحال و کبد بزرگ شده و سختی مفاصل و تغییرات مهره ها را نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها همراه با عقب ماندگی ذهنی پیشرفت می‌کنند و در نهایت تا اواسط نوجوانی به علت ترکیبی از عفونت‌های دستگاه تنفسی و نقص قلبی می‌میرند.

این بیماری توسط نشان دادن کاهش فعالیت هیدرولاز لیزوزومی یعنی L-α ایدورونیداز مشخص می‌شود. اشکال آللی ملایم تر سندرُم هورلر که به علت تغییر سطح فعالیت باقیماندهٔ آنزیم ایدورونیداز

[1] Hunter syndrome

بوجود می‌آیند قبلاً به طور جداگانه تحت عنوان بیماری شیی[1] (MPS-IS) و هارلر/شییی (MPS-IH/S) تقسیم بندی شده‌اند.

سندرُم هانتر[2] (MPS-II)

افراد با جنسیت نر مبتلا به سندرُم هانتر معمولاً بین ۵-۲ سالگی

با از بین رفتن شنوایی، اسهال، سابقه عفونت های مکرر و رشد ضعیف شناسایی می‌شوند.

عقب ماندگی ذهنی و فیزیکی پیشرونده که معمولاً همراه با مرگ در سنین نوجوانی است وجود دارد.

تشخیص این بیماری با حضور مقادیر زیاد هپاران و درماتان سولفات در ادرار و نقص یا کاهش فعالیت آنزیم ایدورونات سولفات سولفاتاز در سرم یا گلبول‌های سفید خونی مشخص می‌شود.

سندرُم سن فیلیپو[3] (MPS-III)

شایعترین MPS سندرُم سن فیلیپو است. افراد بیمار در دومین سال زندگی خود با تغییرات اسکلتی و بدریخت شدن ملایم چهره و از دست دادن پیشرونده هوش توأم با مشکلات رفتاری مشخص می‌شوند که باعث تشنج و مرگ در اوایل دوران بزرگسالی می‌شود. بیماری از طریق سنجش میزان ترشح هپاران و کوندروئیتین سولفات در ادرار، و نقص یکی از چهار آنزیم دخیل در تجزیه هپاران سولفات تشخیص داده می‌شود.

سندرُم مورکیو[4] (MPS-IV)

کودکان مبتلا به سندرُم مورکیو در دومین یا سومین سال زندگی خود با ناهنجاریهای اسکلتی که شامل بدریختی قفسه سینه، قامت کوتاه و انحنای ستون مهره ها (کیفوسکلیوزیس) است مشخص

[1] Scheie disease
[2] Hunter syndrome
[3] Sanfilippo syndrome
[4] Morquio syndrome

می‌شوند. هوش این افراد طبیعی بوده و زندگی طولانی دارند. اما احتمال فشرده شدن نخاع به خاطر مشکلات اسکلتی پیشرونده وجود دارد. این بیماری از طریق شناسایی کراتان سولفات در ادرار و نقص آنزیم گالاکتوز امین-۶-سولفاتاز (MPS-IV A) یا B-گالاکتوزیداز (MPS-IV B) تشخیص داده می‌شود.

اسفنگولیپیدوزها (بیماریهای ناشی از ذخیره چربی):

عدم توانایی تجزیه اسفنگولیپیدها در اسفنگولیپیدوزها مطرح

است که باعث رسوب پیشرونده گلیکولیپیدها یا چربی اساساً در مغز، طحال وکبد می‌شود. درگیری سیستم عصبی مرکزی موجب عقب ماندگیِ ذهنیِ پیشرونده خواهد شد که معمولاً با تشنج همراه است و اغلب باعث مرگ در کودکی می‌شود.

حداقل ده نوعِ مختلف از اسفنگولیپیدوزها با نقص آنزیمی متفاوتی وجود دارد که بیماریهای تی ساکس[1]،نایمن پیک[2] گوشر[3] شایع‌ترین آنها هستند.

بیماری تی- ساکس

شناخته شده‌ترین اسفنگولیپیدوز، بیماری تی ساکس است. در این بیماران معمولاً به دلیل عفونت دستگاه تنفسی، مرگ تا ۳ سالگی روی می‌دهد.

تشخیص بیوشیمیایی بیماری تی ساکس با تعیین کاهش سطح هگزوز آمینیداز A سرم، گلبول های سفید خونی یا فیبروبلاستهای کشت شده انجام می‌گیرد.

بیماری گوشر

بیماری گوشر یک اسفنگولیپیدوز شایع است که دو نوع اصلی ازآن بر اساس سنِ شروع، وجود دارد:

---

[1] Tay-Sachs
[2] Niemann-pick
[3] Gaucher

۱) شایع‌ترین شکل بیماری گوشر نوع اول یا نوع بزرگسالی است که افراد بیمار با درد دست و پا، مفاصل یا تنه، حملات تب دار و تمایل به علائم پاتولوژیک تشخیص داده می شوند. در حالی که سیستم عصبی مرکزی درگیر نمی‌شود.

۲) نوع دوم یا بیماری گوشر نوزادان، ویژگی اصلی آن درگیری سیستم عصبی مرکزی است که به عفونت‌های مکرر ریوی و مرگ در سال دوم زندگی منتهی می‌شود. شناسایی این بیماری با کاهش فعالیت آنزیم گلوکوزیل سرامید β-گلوکوزیداز (سربروزیداز) در گلبول‌های سفید خونی یا فیبروبلاست-های کشت شده صورت می‌گیرد.

بیماری نایمن-پیک

کودکان مبتلا به بیماری نایمن-پیک با بزرگی کبد و طحال، نارسایی رشد و احتمالاً لکه قرمز گیلاسی در ماکولای چشم شناسایی می‌شوند. عقب ماندگیِ تکوینی تا انتهای سال اول زندگی به سرعت پیشروی کرده و تا ۴ سالگی موجب مرگ می‌شود. ویژگی خاصی بنام سلول‌های اسفنجی در اثر تجمع اسفنگومیلین در مغز استخوان ایجاد می‌شود. تشخیص بیماری با نشان دادن نقص آنزیم اسفنگومیلیناز انجام می‌گیرد.

اختلالات متابولیسم پورین / پیریمیدین:

نقرس نوعی بیماری در انسان است که اساساً مربوط به اختلالات متابولیسم پورین‌ها است. تورم، ترد شدن و درد مفاصل به علت پاسخ‌های التهابی بدن به رسوب کریستال‌های نمک اسید اوریک ایجاد می‌شوند. در بیشتر موارد علت بیماری نتیجه ترکیب عوامل محیطی و ژنتیکی است.

سندرُم لش نیهان[1]

[1] Lesch-Nyhan syndrome

سندرُم لش نیهان اختلال متابولیسم پوریني ناتوان کننده است. این اختلالِ وابسته به X، به علت نقص آنزیم هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز که موجب کاهش میزان فسفوریبوزیل پیروفسفات می‌شود بوجود می‌آید. فسفو ریبوزیل پیروفسفات (PRPP)، ماده شیمیایی محدودکننده سرعت واکنش سنتز پورین‌ها است. افزایش آن موجب افزایش سرعت سنتز پورین‌ها و در نتیجه باعث تجمع مقادیر زیاد اسید اوریک و برخی متابولیت‌های پیش‌ساز می‌شود. اثر اصلی آن روی سیستم عصبی مرکزی است که باعث انقباضات ناگهانی، حرکات کنترل نشده، عقب ماندگی ذهنی، و خودآزاریِ وسواسی می‌شود.

بیماری های نقص ایمنی ناشی از نقایص متابولیسم پورین ها

دو اختلال نقص ایمنی ارثی از نا هنجاری مادزادی متابولیسم پورین ها منشا می‌گیرند.

نقص آدنوزین دِ آمیناز: در حدود نیمی ازکودکان مبتلا به شکلِ اتوزومیِ مغلوب نقص ایمنیِ مرکب شدید[1] که دچارنقص درعملکرد سلول‌های B یا T هستند در آنزیم آدنوزین دآمیناز دارای نقص هستند.کودکان مبتلا به این بیماری در اولین سال زندگی خود با عفونت‌های مکرر ویروسی و باکتریایی شناسایی می‌شوند و در صورتی‌که درمان نشوند به علت غلبه عفونت در سال اول زندگی خواهند مرد.

نقص پورین نوکلئوزید فسفوریلاز: مشخص شده است که در بعضی از کودکان مستعد ابتلا به عفونت‌های ویروسی شدید، نقص در عملکردِ سلول‌های T مشاهده شده است. نقص در آنزیم پورین نوکلئوزید فسفوریلاز وجود دارد.

اختلالات متابولیسم پورفیرین:

[1] Severe combined immunodeficiency

تمام این ناهنجاری‌ها به جز پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی که یک ناهنجاری اتوزومی مغلوب می‌باشد، بقیه به صورت غالب اتوزومی به ارث می‌رسند. دلیل این امر این است که این آنزیم ها محدودکننده سرعت هستند، پس عدم کفایت هاپلوئیدی موجب بیماری بالینی می‌شود.

پروتوپورفیری اریتروپوئیتیک (EPP) به علت نقص آنزیم فرو شلاتاز می باشد که مسئول قرار دادن آهن فریک به داخل پیش ساز پورفیرین برای تشکیل هم می‌باشد. افراد بیمار به نور حساس هستند و برخی مواقع بیماری کبدی مزمن در آنها ایجاد می‌شود.

اختلالات اسیدهای آلی:

دو ناهنجاری مغلوب اتوزومی اسیدهای آلی ۱) متیل مالونیک اسیدمی[1] (MMA) و ۲) پروپیونیک اسیدمی[2] (PPA) به ترتیب به علت نقص در آنزیم های متیل مالونیل- کوآموتاز و پروپیونیل-کوآ کربوکسیلاز ایجاد می‌شوند.

اختلالات متابولیسم مس:

دو ناهنجاری مادرزادی متابولیسم مس عبارتند از:

۱) بیماری مِنکس (Menkes)

بیماری مِنکس یک ناهنجاری وابسته به X است که پسرهای بیمار در چند ماه اول زندگی خود با مشکلات تغذیه ای، استفراغ، و افزایش کم وزن شناسایی می‌شوند. اغلب این اشخاص به دلیل عفونت های تنفسی مکرر تا سه سالگی می‌میرند. داشتن موهای فاقد رنگدانه، مجعد و ترد ویژگی مشخص آنها است که به راحتی می‌شکنند. در این بیماران میزان مس و سرولوپلاسمین سرم بسیار پائین است. روشن شده است که این ژن کدکننده یک پروتئین ATPase انتقال دهنده کاتیون مس می‌باشد.

[1] Methylmalonic academia
[2] Propionic academia

۲) بیماری ویلسون (Wilson)

افراد مبتلا به بیماری مغلوب اتوزومی ویلسون اغلب در دوران کودکی یا اوایل نوجوانی با تشنج و علائم عصبی غیرطبیعی مشخص می‌شوند. علائم لازم برای تشخیص این بیماری شامل: سطح بالای مس در کبد، کاهش غلظت سرمی پروتئین حامل مس یعنی سرولوپلاسمین، و اختلال در تست دریافت مس می‌باشد. محصول ژن بیماری ویلسون پروتئین ناقل کاتیون ATPase را کد می‌کند که در انتقال مس از سلول‌های کبدی به مجرای صفراوی دچار اختلال است.

اختلالات پروکسیزوم:

آنزیم‌های ماتریکس پروکسی زوم‌ها در پلی ریبوزوم‌ها سنتز شده وارد سیتوزول می‌شوند و به پروکسی زوم‌ها انتقال می‌یابند.

دو گروه اصلی از اختلالات پروکسی زوم عبارتند از:

۱) ناهنجاری های بیوژنزی پروکسی زوم‌ها مثل سندرُم زل‌ویگر که در آن تعداد پروکسی‌زوم‌های تمام سلول‌ها به شدت کم میشود.

۲) نقایص جداگانه تک آنزیمی پروکسی زوم‌ها مثل آدرنولوکودیستروفی وابسته به X.

سندرُم زِل‌ویگر

می‌توان با سطوح افزایش یافته اسیدهای چرب زنجیره – بلند در پلاسما بیماری راتشخیص داد. ژن سندرُم زل‌ویگر پروتئینی را کد می‌کند که در تشکیل پروکسی زوم نقش دارد.

علاوه بر سندرُم زل‌ویگر، اخیراً مشخص شده است که سندرُم اسمیتز– لملی– اپیتز[1] در اثر یک ناهنجاری مادرزادی در بیوسنتز کلسترول ایجاد می‌شود و با سندرُم بدریختی همراه است.

بیماری‌های میتوکندریایی:

[1] Smith-Lemli-Optiz

mtDNA حلقوی دو رشته ای کوچک می باشد که ۵۵۲۳ کدون و کلاً ۳۷ محصول ژنی را کد می‌کند. نوکلئوتیدهای گوانین و سیتوزین به شکل نا هماهنگ بین دو رشته mtDNA توزیع شده اند و رشته غنی از سیتوزین را رشته سبک (L) ورشته غنی از گوانین را رشته سنگین (H) می-نامند.

فرایندهای همانندسازی و نسخه برداری توسط یک توالی ۱۱۲۲ جفت نوکلئوتیدی از mtDNA بنام حلقه D کنترل می‌شود.

به خاطر اینکه بیشتر پروتئین‌های میتوکندریایی از قبیل زیرواحدهای دخیل در انتقال الکترون، توسط ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند، توارث آنها اغلب به صورت مغلوب اتوزومی است. همانند بیماری‌های متابولیک مغلوب اتوزومی دیگر، ناهنجاری‌های ناشی از جهش در این ژن‌ها یکدست هستند. اما ناهنجاری‌های ناشی از جهش‌های mtDNA به دلیل پدیده هتروپلاسمی تنوع زیادی را دارا هستند.

بیماری صرع میوکلونیک و رشته های قرمز غیر یکدست[1] (MERRF)

این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۷۳ توصیف شد و چون توسط رنگ آمیزی سه رنگی گومری رسوبات غیرطبیعی میتوکندری عضله به صورت «قرمز غیریکنواخت» دیده

می‌شد اینگونه نام گرفت.

این بیماری از طریق مادر به ارث می‌رسد. علائم معمول بیماری شامل، صرع میوکلونیک پیشرونده، آسیب عضلانی و با جنون پیشروی کننده می‌باشد. این بیماری معمولاً با تحلیل بینایی همراه است. بررسی مغز پس از مرگ، تخریب نورونی وسیعی را آشکار می‌کند. MERRF به علت یک جهش نقطه‌ای در ژن کدکننده tRNAیِ لیزین است.

[1] Myoclonic epilepsy and ragged red fiber

آنسفالومیوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و رخدادهای شبه-سکته ای[1] (MELAS)

این بیماری بسیار متغیر که هم اکنون یکی از شایع ترین اختلالات میتوکندری است برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ شناسایی شد. قد کوتاه احتمالاً یکی از اختصاصات است، اما رخدادهای شبه سکته‌ای، این ناهنجاری خاص میتوکندری را متمایز می‌کند.

یکی از ویژگیهای معمول MELAS بروز دیابت شیرین نوع ۲ می باشد و هم چنین از دست دادن شنوایی حسی- عصبی نیز احتمال دارد اتفاق افتد (که تحت عنوان دیابت و ناشنوایی که از مادر به ارث می رسند شناخته شده اند [MIDD]).

تخریب عصبی، آتاکسی و رتینیت پیگمنتوزا[2] (NARP)

اولین ویژگی که در این بیماری ظاهر می‌شود شب کوری است و امکان دارد در سال‌های بعدی علائم عصبی نیز ظاهر شوند.

دراغلب مواردِ بیماری جهش در ناحیه کدکننده زیرواحد ششم ATPase ایجاد میشود. این تغییر را معمولاً جهش NARPمی نامند.

بیماری لِی (Leigh disease)

این بیماری از طریق خصوصیات آسیب شناسی عصبی آن شناسایی می‌شود. درفرم شدید مرگ در دوران نوزادی یا اوایل کودکی رخ می‌دهد. در اصل یکی از اشکال بیماری لِی، شکل شدید NARP است.

[1] Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes
[2] Neurodegeneration, Ataxia and Retinitis Pigmentosa

دربرخی ازافراد مبتلا نقص سیتوکروم C مشاهده شده است که برخـی از آنهـا دارای جهـش در ژن هسته ای $SURF_1$ هستند. این موارد از الگوی وراثت مغلوب اتوزومی پیروی می‌کنند. پـس بیمـاری لِی از نظر ژنتیکی هتروژن است.

آسیب عصبی بینایی ارثی لِبر[1]

اولین بیماری انسانی شناخته شده ناشی از جهش نقطه‌ای mtRNA آسیب عصـبی بینـایی ارثـی لبر (LHON) است و در حدود ۱۲ جهش متفاوت هم اکنون درمورد آن شناسایی شده‌اند.

سندرُم بارت (Barth syndrome)

نام دیگراین بیماری، آسیب عضلانی قلبی- اسکلتی وابسته به X است و بیمـاران مبـتلا از طریـق علائم زیر شناخته می‌شوند: آسـیب عضـله قلبـی اتسـاعی مـادرزادی (شـامل فیبروالاسـتوز آنـدوکارد)، میوپاتی عمومی کندی، رشد میتوکندری‌های غیرمعمول کـه دارای نقـص در کـاردیولیپین هسـتند در بافتهای زیادی مشاهده می شوند، و عضله اسکلتی میزان چربی زیادی را نشان می‌دهد.

[1] Leber Hereditary Optic Neuropathy

فصل ۹: ژنتیک سرطان

سرطان‌ها بیماری‌های ژنتیکی سلول‌های سوماتیک محسوب می‌شوند و علت اصلی آنها نقص در تقسیم طبیعی سلول و یا از دست رفتن مرگ برنامه ریزی شده سلول است. اما برخی از سرطان‌ها هستند که به علت به ارث بردن یک جهش در سلول‌های جنسی ایجاد می‌شوند و به شکل یک صفت مندلی به ارث می‌رسند.

تجمع جهش‌های سوماتیکی و وراثتی در ژن‌های پروتواُنکوژن یا سرکوبگر تومور[1] باعث ایجاد سرطان می‌شوند.

تفاوت بین عوامل ژنتیکی و محیطی در سرطان:

اُنکوژن ها

دراصل اُنکوژن‌ها نسخه‌های تغییریافتهٔ برخی از ژن‌های طبیعی هستند (پرتو- اُنکوژن‌ها) که در حالت طبیعی نقش مهمی در مسیرهای رشد و تمایز سلول‌ها ایفا می‌کنند.

سلول‌های طبیعی پستانداران حاوی توالی‌هایی است که با برخی از اُنکوژن‌های ویروسی تشابه دارند و از این جهت به آنها پروتواُنکوژن یا اُنکوژن‌های سلولی گفته میشود. البته پروتواُنکوژن‌ها، ژن-های سالم و طبیعی هستند، و اُنکوژن سلولی (C-onc) به ژن جهش یافته آنها گفته می‌شود که همانند اُنکوژن‌های ویروسی (V-onc) خصوصیات اُنکوژنی و

سرطانزائی از خود نشان می‌دهند.

شناسایی اُنکوژن ها:

اکثر اُنکوژن‌ها درنتیجه دو نوع پدیده سیتوژنتیکی شناسایی شده‌اند.

۱. نقاط شکست کروموزومی در محل جابجایی‌ها که دربعضی سرطان‌ها مشاهده می‌شوند.

[1] Tumor Suppressor Genes

۲. مینوت های مضاعف[۱] و یا نواحی HSR[۲] هستند.

شناسایی اُنکوژن ها در محل نقاط شکست در جابجایی های کروموزومی:

اختلالات کروموزومی به میزان زیادی در بدخیمی‌ها مشاهده می‌شوند. در این موارد جابجایی‌های کروموزومی باعث ایجاد ژن‌های کایمرا[۳] می‌شوند که در آن‌ها فعالیت بیوشیمیایی و یا سطح فعالیت پروتو- اُنکوژن دچار تغییر می‌شود.

مثال‌های زیادی از هر دو مورد بالا وجود دارد. لوسمی میلوئید مزمن (CML) یک مثال از ژن های کامیرا بوده و لمفوم بورکیت نیز مثالی از تغییر سطح فعالیت پروتواُنکوژن‌ها است.

لومسی میلوئید مزمن[۴]

برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ در شهر فیلادلفیا محققین یک ساختار کروموزومی ناهنجار را در خون افراد مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (CML) شناسایی کردند. به همین دلیل کروموزوم ناهنجار را کروموزوم فیلادلفیا یا ph^1 نامیده شد.

کروموزوم ph^1 در واقع کروموزوم شماره ۲۲ است که در بخش انتهایی بازوی q یک قطعه از آن با ناحیه ای از بازوی بلند p

کروموزوم ۹ جابجا شده است [t(9;22)(q34;q11)].

در نتیجه این جابجائی، اُنکوژن سلولی ABL[۵] از کروموزوم ۹

به ناحیه‌ای از کروموزوم ۲۲ حامل ژن BCR[۶] است، انتقال می‌یابد. در نتیجه یک رونوشت کایمرا ایجاد می‌شود که توالی‌های هر دو ژن در آن نسخه‌برداری می‌شود. در نتیجه

[1] Double minute
[2] Homogeneously staining regions
[3] Chimeric genes
[4] Chronic myeloid leukemia
[5] Abelson
[6] Break point cluster Region

ترجمه این رونوشت یک پروتئین ترکیبی ایجاد می‌شود که انتهای آمینی آن متعلق به BCR و انتهای کربوکسیِ آن مربوط به ABL بوده و هم چنین دارای فعالیت اُنکوژنی است.

لنفوم بورکیت

این بیماری یک نوع نئوپلازی غیرطبیعی است که استخوان‌های فک و گونه را درگیر می‌کند و در کودکان آفریقائی مشاهده می‌شود.

در اکثر افراد بیمار (حدود ۹۰٪) اُنکوژن C-MYC از کروموزوم ۸ با ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (H) واقع بر روی کروموزوم ۱۴ جابجا می‌شود.

در موارد نادرتر اُنکوژن MYC با بخش‌هایی از کروموزوم‌های ۲ و ۲۲ جابه‌جا می‌شود که کدکننده ژن‌های زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا هستند. در نتیجهٔ این جابجائی، ژن MYC تحت کنترل پروموتر ژن ایمونوگلوبین قرار می‌گیرد و بیان آن تا میزان ۱۰ برابر و یا بیشتر افزایش می یابد.

تکثیر و مضاعف شدن اُنکوژن ها:

در نتیجهٔ تکثیر ژنی احتمال دارد برخی از اُنکوژن‌ها چندین تا

چند صد برابر تکثیر شوند و در نتیجه تعداد انکوپروتئین‌ها در سلول افزایش خواهد یافت. بروز تکثیر ژنی در سلول‌های پستانداران را می توان از طریق مشاهده قطعات کروموزومی اضافه به نام مینوت مضاعف (Double minute) و یا نواحی کروموزومی به نام HSR تشخیص داد. این حالت را تقریباً در ۱۰٪ کل تومورها می توان تشخیص داد که معمولاً در ابتدای دوره سرطانی شدن مشاهده نمی‌شوند.

تکثیر برخی از پروتواُنکوژن‌های خاص همیشه در برخی انواع تومورها مشاهده می‌شود و این حالت به فراوانی در مورد ژنهای خانواده MYC مشاهده می‌شود.

یکی از خصوصیات حدود ۲۰٪ از کارسینوماهای سینه، تکثیر اُنکوژن‌های MYC، ERB-B2 و سایکلین D1 است.

شناسایی اُنکوژنها با واسطه مطالعات انتقال DNA:

خانواده ژن‌های RAS در انسان شامل سه ژن بسیار مشابه به هم شاملِ H-RAS، K-RAS و N-RAS هستند. جهش‌های نقطه ای تا میزان زیادی خصوصیات اُنکوژنی پروتئین‌های RAS را افزایش می‌دهند.

ژن‌های خانواده RAS نقش مهمی را در مسیر انتقال پیام RAS-MAPK ایفا می‌کنند و از دلایل بروز نورفیبروماتوز نوع ۱ است.

عملکرد اُنکوژن‌ها:

از دست رفتن عملکرد طبیعی اُنکوژن ها و محصولات پروتئینی آنها ویژگی بسیاری از سرطان‌ها در سطح سلولی است که توسط مسیرهای انتقال پیام[1] سبب کنترل رشد، تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند.

پروتواُنکوژن‌ها از طریق سه مسیر کلی در مسیرهای انتقال پیام شرکت دارند. اولین مسیر به وسیله فسفوریلاسیون آمینواسیدهای سرین، ترئونین و تیروزین روی بعضی پروتئین‌های خاص از طریق انتقال گروه فسفات از ATP، پیش می‌رود.

مسیر دوم پروتواُنکوژن‌های خانواده RAS هستند که در طی آن GTPaseها به عنوان سوئیچ های مولکولی عمل می‌کنند و از طریق تبدیل گوانوزین تری فسفات به دی فسفات و بر عکس (GDP-GTP) پیام ها را از سطح بیرونی سلولی دریافت می‌کنند و به تیروزین کینازها و یا سرین/ ترئونین کینازهای وابسته به آنها ارسال می‌کنند.

[1] Signal transduction

سومین دسته، پروتئین های هســـــته‌ای هستـــــند که کنترل

فرآیندهایی از قبیلِ چرخه سلولی، همانندسازی DNA و بیان ژنها را انجام می‌دهند.

انواع اُنکوژن ها:

فاکتورهای رشد

خروج سلول از فاز G_0 و ورود آن به چرخه سلولی تحت کنترل عواملی به نام فـاکتور رشـد[1] اسـت. شناخته شده ترین فاکتور رشد اُنکوژن v-SIS است که زیرواحد β از فاکتور رشد مشتق از پلاکـت‌هـا (PDGF) را کد می‌کند.

در سرطان‌های معده و ملانومای بدخیم، اُنکوژن‌هـای HST و INT-2 کـه شـباهت زیـادی بـا فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) دارند تکثیر می‌شوند.

گیرنده های فاکتور رشد

اغلب اُنکوژن‌ها، گیرنده های فاکتور رشد را کد می‌کنند که دارای فعالیت تیروزین کینازی بـوده و اغلب دامنهٔ تیروزین کینازیِ آنها بدون کنترل فعال است و همیشه سیگنال رشد ایجاد می‌کند.

تاکنون بیشتر از ۴۰ نوع تیروزین کیناز تشخیص داده شده اند که بـه دو دسـته کلـی تقسـیم مـی شوند: ۱) تیروزین کینازهایی که در غشای سلول قرار دارند (تیروزین کینازهای گیرنده فـاکتور رشـد)؛ و ۲) انواعی که در سیتوپلاسم قرار دارند (تیروزین کینازهای غیرگیرنده ای).

به عنوان مثال از تیروزین کینازها، می‌تـــوان ERB-B را نام

برد که گیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) را کد می‌کند. جهش، نوآرائی و تکثیر ژنی ERB-B2 باعث می شود تا بدون احتیاج به لیگاند مناسب فعالیت داشته باشد. این حالت در سرطان معـده، پانکراس و تخمدان مشاهده می شـــــود. ERB-B2 همولوگِ ERB-B است.

[1] Growth factors

جهش در اُنکوژن KIT در سندرُم وراثتی تومورهای استرومال معده- روده ای مشاهده می‌شود. این اُنکوژن در نتیجه جابجائی فعال نمی‌شود (برخلاف وضعیت لنفوم بورکیت) بلکه جهش‌های نقطه-ای باعث فعال شدن آن می‌شوند.

عوامل انتقال دهنده پیام در درون سلول‌ها

دو گروه متفاوت از این فاکتور ها شناسایی شده اند:

۱) پروتئین‌هایی که فعالیت گوانوزین تری فسفاتازی دارند.

۲) سرین/ ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی.

پروتئین های دارای فعالیت گوانوزین تری فسفاتازی (GTPase):

این پروتئین‌ها اغلب به قسمت درونی غشاء سلولی متصل می‌شوند و برای فعال شدن نیاز دارند که به GTP متصل شوند. این پروتئین‌ها بدلیل داشتن خاصیتِ GTP- آزی، با تبدیل GTP به GDP، غیر فعال می‌شوند. جهش‌هایی که در ژن‌های Ras رخ می‌دهد باعث می‌شود، فعالیتِ GTP- آزی، پروتئین را غیرفعال نکند و بنابراین پروتئین‌های GTPase به حالت فعال باقی می-مانند.

سرین- ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی

انتقال پیام به صورت طبیعی در سلول به وسیلهٔ محصول اُنکوژن RAF کنترل می‌شود.

پروتئین‌های هسته‌ای متصل شونده به DNA

اُنکوژن‌های FOS، JUN و ERB-A پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که فاکتورهای نسخه‌برداری بوده و با سرکوب یا فعال کردن توالی‌های بخصوصی موجب فعال یا غیرفعال شدن بعضی ژن‌ها می‌شوند.

اجزای چرخهٔ سلولی

انکوپروتئین‌های MYC و MYB موجب پیشرفت سلول از فاز G_1 به S سیکل سلولی می‌شوند. تولید بیش از حد این پروتئین‌ها باعث می‌شود تا سلول‌ها استراحت مناسبی در فاز G_1 نداشته باشند و بدون تاخیر وارد فاز S شوند و به این علت تقسیم و تکثیر این سلول ها زیاد می‌شود.

اختلال در فعالیت فاکتورهای رشد، GTPaseها، گیرنده‌های فاکتور رشد، پروتئین‌های هسته‌ای و از دست رفتن فعالیت کنترلی CDKها موجب ترانسفورم شدن و تقسیم غیر قابل کنترل سلول می‌شود. البته برخی از تومورها نیز به دلیل فقدان عملکرد عوامل دخیل در کنترل مرگ برنامه ریزی شده سلول یا apoptosis ایجاد می‌شوند.

فعال شدن اُنکوژنِ bcl-2 همراه با از دست رفتن فعالیت آپوپتوزی در بعضی انواع خاص لنفوم‌ها مشاهده می‌شود.

انتقال پیام و فاکوماتوز

فاکوماتوز به سه بیماری گفته می‌شود که در آنها توده‌های خوش خیم زیادی مشاهده می‌شود: نوروفیبروماتوز، توبروز اسکلروزیس و بیماری ون هیپل لیندا[1] . اخیراً سندرُم گورلین، بیماری کودِن[2]، FAP[3] ، سندرُم Peutz-Jegher نیز به این لیست اضافه شده‌اند.

امروزه روشن شده است که ژن‌های مسئول بیماری‌های ذکر شده در مسیرهای انتقال پیام نقش ایفا می‌کنند که محصول این ژن‌ها یک پروتئین سرکوبگر تومور است.

ژنهای سرکوبگر تومور:

برخی ژن‌ها در سلول موجب سرکوب فعالیت‌های توموری می‌شوند، و دراثرِ از دست رفتن این ژن‌ها یا توقف عملکردشان بدخیمی‌هایی در سلول ایجاد می‌شوند. قابل ذکراست که این ژن‌ها به شکل مغلوب اثر می‌کنند.

---

[1] Von Hippel-Lindau
[2] Cowden
[3] Familial a denomatous polyposis

رتینوبلاستوما:

یک تومور نادر، بدخیم و مخصوص کودکان، رتینوبلاستوما (Rb) است که در سلول‌های شبکیه چشم به وجود می‌آید. رتینوبلاستوما ممکن است به شکل تک گیر (حالت غیر وراثتی) و یا به حالت خانوادگی (حالت وراثتی) به وجود آید، این بیماری به صورت غالب اتوزومی به ارث می‌رسد و اغلب هر دو چشم را درگیر می‌کند.

شکل غیروراثتی بیماری فقط در یک چشم بروز می‌کند. علاوه بر این حالت وراثتی در سنینِ پائین تر ظاهر می‌شود.

فرضیه دوضربه ای (Two-hit)

فرضیه نادسون بر این مبتنی است که افرادی که دارای پیشینه قبلی خانوادگی هستند، یک نسخه از آلل جهش یافته را به ارث می برند که در همه سلول‌های بدن آنها وجود دارد. این مدل از جهش‌ها را جهش ردهٔ زاینده[1] می‌گویند. نادسون فرض کرد که سلول‌هایی که آلل دوم آنها به حالت خودبخودی و یا در نتیجه عوامل محیطی دچار جهش شوند عامل بروز تومور چشمی می‌شوند.

با وجود اینکه حالت وراثتی، توارثِ غالب اتوزومی است اما در سطح مولکولی، توارث بیماری به صورت مغلوب است، چون برای از دست دادن عملکرد یک ژن سرکوبگر تومور باید در هر دو آلل آن جهش اتفاق افتد.

مطالعات سیتوژنتیکی دقیق نشان میدهد که یک حذف بسیار کوچک در بازوی بلند یکی از کروموزوم های بعضی از این کودکان مشاهده می‌شود. منطقه همپوشانی نواحی حذف شده مربوط به 13q14 است.

[1] Germline mutation

مطالعات لینکاژی به کمک آنزیم پلی مورفیک استراز D کـه قـبلاً موقعیـت آن در نزدیکی ناحیه حذف شده ثابت شده بود نشان می دهد که لوکـوس بیمـاری بـا ایـن آنزیم پیوستگی دارد.

از دست رفتن هتروزیگوتی

آنالیز توالی‌های DNA در این ناحیه از کروموزوم ۱۳ نشان می‌دهد که این اشـخاص یـک آلـل را در محل لوکوس مربوط به بیماری در نمونه های توموری از دست داده اند کـه ایـن حالـت را از دسـت رفتن هتروزیگوتی[1] یا LOH می‌گویند.

LOH از طریق مکانیسم‌های مختلفی ممکن است رخ دهد:

۱) عدم تفرق صحیح در میتوز

۲) حذف ناحیه‌ای از کروموزوم که حاوی آلل سالم است

۳) وقوع یک کراسینگ اور بین دو آلل که باعث تولید دو آلل ناسالم می‌شود.

رتینوبلاستومای خانوادگی از نظـر کلاسـیک بنـام یـک بیمـاری غالـب اتـوزومی مشخص می‌شود که معمولاً ژن‌های سرکوبگر تومور چنین حالت را نشان می دهند.

ژن‌های سرکوبگر تومور بر عکس اُنکوژن‌ها، گروهی از ژن‌های سلول هستند که همیشه از رشـد و تکثیر غیرطبیعی و بی رویه سلول ها جلوگیری می‌کنند. به همین دلیل جهـش در ژن‌های سرکوبگر تومور از نوعِ «از دست رفتن عملکرد[2]» هستند.

از ژن RB1 یک رونوشت ۴/۷ کیلوبازی ایجاد می‌شود که یـک پـروتئین هسـته‌ای بـه وزن ۱۱۰ کیلو دالتون به نام $p110^{RB}$ را کد می‌کند. این پروتئین بـه DNA متصـل شـده و موجـب تنظـیم چرخه سلولی می‌شود.

---

[1] Loss of hetrozygosity
[2] Loss of function

پروتئین $p110^{RB}$، بطور معمول به فاکتور نسخه برداری E2F-1 متصل شده و مانعِ عمل آن می‌شود. بدینوسیله پروتئین مذکور، ژنِ هدف را خاموش می‌کند.

در زمان تقسیم فسفریلاسیون پروتئین $p110^{RB}$، بیان ژن را در ژن‌های تقسیم به راه می‌اندازد. هنگامی که $p110^{RB}$ در وضعیت هایپرفسفریله قرار دارد به آسانی با E2F-1 برهمکنش نمی‌کند و به همین علت سلول به آسانی می تواند وارد مرحله S شود.

پروتئین p53:

پروتئین p53 اولین بار بنام پروتئین میزبان شناسایی شد که به آنتی ژن T متصل می شود. آنتی ژن T اُنکوژن ترانسفورم کنندهٔ ویروس SV40 است. ژن p53 در اکثر سرطان‌ها دچار جهش می-شود. در حدود ۲۰ تا ۲۵٪ از سرطان‌های سینه، ۵۰٪ از سرطان‌های مثانه، کولون و ریه دارای ژن جهش یافتهٔ p53 هستند. در سرطان‌های مختلف اغلب جهش‌های مختلفی در این ژن اتفاق می‌افتد اما اکثر جهش‌ها در ناحیه حفاظت شده

این ژن و بین اگزون‌های ۵ تا ۱۰ اتفاق می‌افتند.

p53 یکی از فاکتورهای مهم در فعال کردن آپوپتوز است که به همین دلیل به آن عنوان **محافظ ژنوم** داده شده است. p53 یک پروتئین چند زیرواحدی است که به عنوان یکی از نقاط کنترلی چرخه سلول در انتهای G_1 و قبل از ورود به مرحله S نقش دارد.

p53 با سایر فاکتورهای پروتئینی از قبیل سایکلین‌ها و p21 برهمکنش دارد و از تخریب و آسیب های DNA جلوگیری می‌کند.

سندرُم Li-Fraumeni :

. خانواده‌هایی که دارای این سندرُم غالب اتوزومی هستند استعداد فراوانی برای ابتلا به طیف وسیعی از بدخیمی ها را دارند و اغلب بیماری در سنین پائین خود را نشان می‌دهد. از قبیل بدخیمی-های سارکوما، کارسینومای غدد فوق کلیه و سرطان سینه. جهش در ژن p53 مشاهده می‌شود.

اپی ژنتیک و سرطان:

اپی ژنتیک تغییرات قابل وراثتی است که بدون ایجاد هر گونه تغییری در کدهای ژنتیکی به ارث می رسند.

متیلاسیون DNA یک پدیده اپی ژنتیکی است. مکانیسم غیرفعال شدن یکی از کروموزوم های X و نقش گذاری ژنومی (Genomic imprinting) نیز در اثر متیلاسیون ایجاد می‌شود.

متیلاسیون DNA موجب عدم بیان ژنها و سبب پایداری ژنوم می‌شود، این حالت در نواحی هتروکروماتین که توالی‌های تکراری زیادی در آنها مشاهده می‌شود، بیشتر دیده می‌شود و به این ترتیب متیلاسیون می‌تواند موجب ممانعت از نوترکیبی و به هم خوردن تنظیم اپی ژنتیکی مناطق مجاور شود.

در سال ۱۹۸۳ متوجه شدند که ژنوم سلولهای سرطانی در مقایسه با سلولهای نرمال، هایپومتیله است و قسمت بیشتر از این هایپومتیلاسیون در مناطق DNAیِ تکراری وجود دارند. از دست رفتن نقش گذاری های ژنومی[1] (LOI) می‌تواند موجب شود تا ژن‌هایی که در حالت عادی خاموش هستند فعال شده و بیان شوند. در موارد سرطان احتمال دارد ژن‌هایی بیان شوند که حضور محصول پروتئینیِ آنها موجب رشد سلول می‌شود. به نظر می‌رسد شدت این فرایند که در ابتدای دوره سرطانی شدن یک سلول رخ می‌دهد ارتباط مستقیمی با انواع سرطان‌ها دارد.

LOI و به دنبال آن خروج برخی ژن‌ها از حالت غیرفعال می‌تواند به فعال شدن اُنکوژن‌ها منجر شود و به همین دلیل احتمال بروز سرطان را افزایش می‌دهد.

[1] Loss of imprinting

همانطور که هایپومتیلاسیون می‌تواند باعث فعال شدن اُنکوژن‌ها شود، هایپرمتیلاسیون نیز در مواردی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان می‌شود. در این حالت افزایش متیلاسیون DNA می تواند موجب خاموش شدن ژن‌های سرکوبگر تومور شود.

در سلول‌های سوماتیک، اغلب نواحی CpG غیرمتیله هستند و در اثر هایپرمتیلاسیون‌های غیر طبیعی، این مناطق متیله می‌شوند. پدیده هایپو استیلاسیونِ هیستون‌ها باعث تغییر ساختار کروماتین می‌شود و بیان ژن را متوقف می‌سازد.

طول تلومر و سرطان:

DNA در مناطقِ تلومر به شکل توالی‌های تکراری است و از توالی های پشت سرهم TTAGGG تشکیل یافته است. در سلول‌های انسانی تلومر اغلب حدود ۱۰ تا ۱۵ کیلو جفت باز طول دارد و در تمام طول خود به پروتئین‌های خاصی متصل است.

آنزیم تلومراز در سلول‌های در حال تقسیم بیان می‌شود که در این سلول‌ها آنزیم مذکور می‌تواند موجب افزایش طول تلومر شود. سپس با کاهش تقسیم، ژنِ تلومراز خاموش می‌شود. طول تلومر، با طول عمر سلول ارتباط دارند. لذا اکثر سلول‌ها پس از مدتی که برای آن‌ها تعریف شده است، می‌میرند و مجدداً بازسازی می‌شوند. در انتهای تلومر حدود ۱۵۰ الی ۲۰۰ نوکلئوتید به حالت تک رشته ای وجود دارند. از محل این قسمت تک رشته ای و از انتهای '۳ آن افزایش طول تلومر رخ می‌دهد.

هنگامی که طول تلومر به میزان خاصی برسد، توانائی حفاظتی خود را از دست می‌دهد و دلیل اصلی ناپایداری کروموزومی و ژنومی کاهش طول تلومر است که در این حالت سلول از بین می‌رود.

یکی از مشخصات اصلی بسیاری از سندرُم های پیریِ زودرس مثل آتاکسی تلانژیکتازی و سایر بیماری‌های شکست کروموزومی کوتاهتر شدن تلومرها است. در همه این بیماری ها امکان بروز

سرطان در سنین پائین هم وجـــــود دارد. احتمال می‌رود در ایـن بیمـاری هـا سـرعت کوتـاه شـدن تلومرها بیشتر از حالت عادی باشد به این دلیل سلول‌ها زودتر پیر می‌شوند.

نکته با اهمیت در مورد تلومرها این است که سلول‌های سرطانی به مقـدار زیـادی ژن تلومراز را بیان می‌کنند، به این دلیل توانایی زنده ماندن آنها افزایش پیدا می‌کند.

سلول‌های سرطانی دارای تلومر کوتاهتری هستند و فعال شدن تلومراز موجب بازسـازی تلومرهـای این سلول‌ها می‌شود تا ناپایداری ژنومی و پیری زودرس در آنها رخ ندهد.

فصل ۱۰: اصول ژنتیک پایه

مفاهیم اصلی:

فنوتیپ (Phenotype) و ژنوتیپ (Genotype)

هر صفت (ویژگی) ظاهری که بتواند به ارث برسد مثلاً رنگ چشم، شکل برگ یا یک بیمارث ارثی مثل فیبروز کیستی، هرکدام یک فنوتیپ هستند.

الگویی از ژن‌ها، که مسئول یک فنوتیپ خاص در یک فرد هستند ژنوتیپ(Genotype) نامیده می‌شود.

به اشکال مختلف یک ژن، **آلل** می‌گویند.

نژادهای آمیزشی خالص[1]

این مسأله در مورد جاندارانی صادق است که در آنها در طی چندین نسل فنوتیپ خاصی به صورت مادرزادی یکسان باقی می‌ماند.

صفات غالب[2] و مغلوب

در یک گونه، ممکن است افراد برای یک صفت ارثی، فنوتیپ‌های مختلفی داشته باشند. در هیبریدهای حاصل از دو فرد با فنوتیپ‌های مختلف ممکن است تنها یک فنوتیپ مشاهده شود. صفتی که اثر آلل دیگر را می‌پوشاند، صفت غالب و صفتی که توسط آلل غالب پوشانده می‌شود را صفت مغلوب می‌گویند.

آمیزش منوهیبریدی

---

[1] Pure-breeding lines
[2] Dominance

مندل دو گیاهِ خالص را با یکدیگر آمیزش داد. یکی از آنها دارای گلبرگهای بنفش و دیگری دارای گلبرگ‌های سفید بود. دورگه‌های حاصل از این آمیزش نسل F1 (نسل اول) نامیده می‌شدند که همگی گل‌های بنفش داشتند. بنابراین بنفش بر سفید غالب است سپس مندل برای تولید نسل F2 (نسل دوم) به این گیاهان اجازهٔ خودلقاحی داد. در نسل حاصل بعضی گیاهان دارای گل‌های سفید و بعضی دیگر دارای گل‌های بنفش بودند. نسبت گیاهان گل بنفش به گل سفید تقریباً ۳:۱ بود. در آمیزش میان گیاهانی که در رنگ دانه، شکل غلاف و سایر فنوتیپ ها تفاوت داشتند نیز الگوی یکسانی مشاهده شد. همیشه فنوتیپ‌های مغلوب، در نسل دوم ظاهر می‌شوند و تقریبا ۱/۴ گیاهان را تشکیل می‌دهند.

به عقیده او افراد خالص گیاهان گل بنفش، حامل دو نسخه از ژن V برای رنگیزه بنفش می‌باشند. گیاهان گل سفید نیز حامل دو نسخه از نوع دیگرِ این ژن هستند، v، که رمزکننده رنگ سفید است. افراد واجد دو نسخهٔ یکسان از یک ژن را هموزیگوت می نامیم و هیبریدهایی از F1 که دو نسخه مختلف از ژن مربوط به رنگیزه را به ارث می برند، Vv، را هتروزیگوت می‌نامیم. چون بنفش بر سفید غالب است گل‌های گیاهان F1 بنفش شدند. هرگاه گیاهان F1 خودلقاحی کنند، سه نوع ژنوتیپ مختلف ممکن است به وجود آید: VV، Vv و vv. این ژنوتیپ‌ها به نسبت ۱:۲:۱ پیش‌بینی می‌شوند و به این ترتیب نسبت فنوتیپی ۳:۱ در نسل دوم بروز می کند (۱ سفید: ۳ بنفش).

جدول ۱۹: نسل حاصل از خودلقاحی F1 در گیاه نخود

نسبت	فنوتیپ (رنگ گلبرگ)	ژنوتیپ
۱	بنفش	VV
۲	بنفش	Vv
۱	سفید	vv

ژنها به واسطه فرایندی موسوم به جهش (Mutation) تغییر می یابند. فرم های متفاوت یک ژن را آلل(Allele) می‌نامیم.

شناسایی هتروزیگوتها:

نسبت فنوتیپی ۳:۱ ممکن است به نسبت ۱:۱ تغییر یابد. این نسبت وقتی ایجاد می شود که یکی از افراد F1 با والد مغلوب هموزیگوت خود آمیزش کند. F1 هتروزیگوت فقط مـی توانـد دو نـوع گامـت تولید کند که یک دسته حامل آلل غالب و دیگری حامل آلل مغلوب می‌باشد. والدی با فنوتیـپ مغلـوب می‌تواند گامت‌هایی با آلل‌های مغلوب تولید کند و بنابراین فرزندان حاصل از آمیزش به نسبت مسـاوی، دارای فنوتیپ‌های غالب و مغلوب هستند و نسبت فنوتیپی ۱:۱ را بوجود می‌آورند.

این نوع آمیزش به **تست کراس (Test cross)** معـروف اسـت و در مـواقعی کـه لازم اسـت تعیین شود کدام شخص هتروزیگوت است، مفید می‌باشد.

تغییرات نسبت ۳:۱

همیشه نسبت منوهیبریدی ساده ۳:۱ در مواردی که تنها یک ژن مسئول ایجاد فنوتیپی ویژه اسـت، مشاهده نمی‌شود. این امر ممکن است به واسطه چند عامل باشد:

غالبیت نسبی یا ناقص

در مواردی، نسل F1 فنوتیپ حدواسط بین دو والد را دارد. یک مثال در این مورد وراثت رنگ گلبرگها در گل میمون است. وقتی که گیاهان گل سفید خالص و گل قرمز خالص آمیزش داده می شوند، نسل F1 به جای گلبرگ‌های سفید یا قرمز دارای گلبرگ‌های صورتی است. در نسل F2 نیز هر سه نوع گیاه دیده می‌شود. نسبت فنوتیپی ۱:۲:۱ به وضوح با نسبت ۳:۱ فرق می‌کند.

جدول ۲۰: وراثت رنگ گلبرگ در گل میمون

نسبت	فنوتیپ (رنگ گلبرگ)	ژنوتیپ
۱	گلبرگ سفید	rr
۲	گلبرگ ارغوانی	Rr
۱	گلبرگ قرمز	RR

تفاوت اینجاست که هتروزیگوتهای Rr صورتی هستند، بنابراین نسبت فنوتیپ‌ها تغییر کرده است. به عبارت دیگر هریک از سه نوع ژنوتیپ RR، Rr و rr فنوتیپ‌های مخصوص به خود را بروز می-دهند. به ارث رسیدن، رنگ صورتی در گل‌های میمون، غالبیت ناقص می‌گویند.

هم بارزی[1] نیز شبیه غالبیت ناقص است با این تفاوت که فرد هتروزیگوت ویژگی‌های هر دو آلل را بروز می‌دهد. مثال‌هایی از این مورد به فراوانی در وراثت گروه‌های خونی به چشم می‌خورد. در انسان گروه خونی MN تحت کنترل لوکوسی با دو آلل N و M است. هرگاه پدر گروه خونی M و مادر فنوتیپ N داشته باشد (ژنوتیپ پدر MM و مادر NN) تمام فرزندان ژنوتیپ و فنوتیپ

[1] Co-dominance

MN خواهند داشت. بنابراین هر نوع ژنوتیپ، فنوتیپ اختصاصی خود را بروز می‌دهد. نسبت فنوتیپی ۱:۲:۱ تغییریافته نسبت فنوتیپی ۳:۱ است.

آلل‌هایی که بوسیله روش‌های ملکولی مثل واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR)، یا ساترن بلات از هم تمایز داده می‌شوند نیز هم بارز هستند.

آلل‌های کشنده

بعضی افراد حامل آلل‌هایی هستند که حیات آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بیشتر موارد هموزیگوت‌های مغلوب زنده نمی‌مانند، اما هتروزیگوت‌ها ممکن است یک دوره زندگی طبیعی داشته باشند. برای شناسایی هتروزیگوت‌ها به فنوتیپ‌های قابل مشاهده نیاز داریم.

بهترین مثال شناخته شده وراثت رنگ موی زرد در موش‌ها است. تنوع رنگ می‌تواند در سویه‌هایی از موش‌ها با رنگ‌های متفاوت رخ دهد، به عنوان نمونه در موش سیاه، رنگ پوششی زرد بر رنگ پوششی سیاه غالب است. موش‌های BB سیاه هستند و موش‌های BB^y زرد می‌باشند. وقتی که دو موش زرد جفت گیری کنند، انتظار می‌رود فرزندانی با نسبتی که در جدول مربوطه نشان داده شده، به وجود بیایند، حال آنکه B^yB^y کشنده است و هر موشی با این ژنوتیپ در رحم می‌میرد. از این رو فرزندانی که از این آمیزش زنده متولد می‌شوند به نسبت‌های موجود در این جدول می‌باشند. می بینیم که نسبت فنوتیپی ۳:۱ به نسبت ۲:۱ تغییر یافته است.

جدول ۲۱: وراثت مورد انتظار از رنگ پوششی زرد در آمیزش موشهای BB^y X BB^y.

نسبت	فنوتیپ (رنگ پوششی)	ژنوتیپ
۱	پوشش سیاه	BB
۲	پوشش زرد	BB^y
۱	سقط می‌شوند.	B^yB^y

در رابطه با تأثیر بر قابلیت حیات، آلل B^y مغلوب است اما در رابطه با رنگ مو غالب است. مهم این است که شما این تفاوت را تشخیص دهید. کاملاً طبیعی است که یک ژن دو فنوتیپ مختلف را ایجاد کند و آللی که در یک فنوتیـــــپ، غالب است ممکن است برای دیگری مغلوب باشد. در این مورد که آلل‌ها وقتی هموزیگوت باشند کشـــــنده هستند اما وقتی هتروزیگوت باشند به صورت غالب عمل می‌کنند.

ژن‌هایی که در فرآیندهای تکوینی دخالت دارند اغلب دارای آلل‌های کشنده هستند. با حضـور یـک آلل جهش یافته و هم راستا با ایجاد تغییرات ویژه در حیوان، رشد و نمو تغییر می‌کند، اما وقتـی دو آلـل جهش یافته وجود داشته باشند، رشد و نمو بسیار غیرعادی می‌شود و مرگ را به دنبـال خواهـد داشـت. این مرگ ممکن است در رحم صورت گیرد یا زمان زندگی را از حد مورد انتظـار کوتـاهتر کنـد. همـان طور که در چند مورد در انسان مثل بیماری تی–ساکس، سندرُم هانتینگتون یا کم خـونی سـلول داسـی شکل دیده شده است.

ممکن است یک هموزیگوتِ آللِ کشنده، کاملاً امکان آمیزش را از دست ندهد، اما به ندرت دیده می‌شود. یک مثال از این مورد بال‌های کوتاه[1] در مگس میوه است که توسط یک آلل مغلوب (vg) ایجاد می‌شود. آلل‌هایی که به این صورت اثر می‌کنند، نیمه-کشنده[2] نامیده می‌شوند.

آلل‌های چندگانه:

برای بعضی صفات فقط دو آلل شناخته شده است، ولی برای اکثریت صفات، تعداد زیادی آلل یافت شده است. به عنوان مثال، می‌توان ژن بتا-گلوبین انسانی را نام برد که یک جهش خاص در کدون ۶ آن به ایجاد آللی منجر می‌شود که سندرُم کم خونی داسی شکل ارثی را به دنبال دارد. در صورتی که جهش در چند جایگاه دیگر در ژنوم باعث سندرُم دیگری به نام بتا-تالاسمی می‌شود. اگرچه این جهش‌ها تغییراتی در یک ژن ایجاد می‌کنند، ولی در کدون‌های مختلف صورت می‌گیرند. پروتئین‌های حاصله دارای بتا-گلوبین‌های مختلف با تغییرات جداگانه‌ای در توالی اسیدهای آمینه هستند. بنابراین هریک به طور متفاوت عمل می‌کنند.

مثال معروف از آلل‌های چندگانه سیستم گروه خونی ABO انسانی است. در اینجا یک ژن خاص آنزیمی را رمز می کند که مسئول افزودن یک قطعه قندی به گلیکوپروتئین ویژه‌ای بر روی غشای گلبول‌های قرمز خون است. سه آلل مختلف از این ژن شناخته شده‌اند. یکی از آنها آنزیمی را رمز می-کند که یک ملکول N-استیل-گالاکتوزآمین به گلیکوپروتئین اضافه می‌کند، و نتیجه آن گروه خونی A است. آلل دوم موجب سنتز آنزیمی می‌شود که به جای N-استیل-گالاکتوزآمین یک ملکول گالاکتوز به گلیکوپروتئین اضافه می‌کند و نتیجه آن گروه خونی B است. آلل سوم، آنزیم غیرفعالی را رمز می‌کند که نمی تواند قندی را به گلیکوپروتئین بیفزاید و گروه خونی O را نتیجه می‌دهد. هر سه آلل توسط جهش از یک نیای مشترک ایجاد می‌شوند.

[1] Vestigial
[2] Semi-lethals

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی که تعیین کننده میزان تناسب اندامهای دهنده برای پیوندها است، مثالی از یک سیستم چندآللی پیچیده می‌باشد.

آمیزش دی هیبریدی:

هنگامی که دو لوکوس در یک آمیزش، هم زمان بررسی می‌شوند، فنوتیپی ۹:۳:۳:۱ در نسل دوم پیش بینی می‌شود. این نسبت حاصل ترکیب دو نسبت ۳:۱ است. برای رسیدن به نسبت ۹:۳:۳:۱ لازم است که دو ژن باهم در یک مسیر بیوشیمیایی درگیر نبوده و بر روی یک کروموزوم قرار نداشته باشند.

هرگاه یک فرد از افراد نسل F_1 با والد مغلوب آمیزش کند، نسبت فنوتیپی ۱:۱:۱:۱ به دست می‌آید. تعداد فراوانی دسته‌های فنوتیپی حاصل از آمیزش‌ها را با هر تعداد ژن در نظر گرفته شده می‌توان از رابطه $(۳:۱)^n$ محاسبه کرد که در آن n تعداد ژن‌های مورد نظر است.

قوانین مندل

دو قانون اساسی، انتقال ژنتیکی را در یوکاریوت‌ها پی‌ریزی می‌کند. این قوانین مستقیماً از آزمایش‌های مندل نتیجه‌گیری شده اند. آلل‌های یک لوکوس از هم جدا شده و هریک وارد یک گامت می‌شوند (اصل تفکیک یا قانون اول مندل) و آلل‌های مربوط به دو لوکوس مختلف به طور مستقل از هم در گامتوژنز تفکیک می‌شوند (اصل جور شدن مستقل صفات یا قانون دوم مندل).

حل کردن مسائل

هنگام بررسی داده‌های به دست آمده از آمیزش‌های این نوع،

نخست به دنبال نسبت فنوتیپی باشید که بیشترین تناسب را با اطلاعات شما داشته باشد.

هرگاه تعداد ژن‌های هتروزیگوت، n باشد:

تعداد انواع گامتها: 2^n

تعداد انواع فنوتیپ‌ها: 2^n

تعداد انواع ژنوتیپ‌ها: 3^n

بعنوان مثال از آمیزش افرادی با ژنوتیپ AabbCcddEe ۸ نوع گامت، ۸ نوع فنوتیپ، و ۲۷ نوع ژنوتیپ ایجاد می‌شوند.

اپی ستازی[1]:

اپی‌ستازی یک شکل از تاثیر متقابل ژن است که در آن یک ژن بر روی فنوتیپ ژن غیر آللی دیگر تاثیر می‌گذارد. بنابراین هرگاه دو ژن در یک ژنوتیپ موجود باشند و ژنی تحت تاثیر ژنی دیگرقرارگیرد، اپی‌ستازی رخ می‌دهد. هر ژنی که اثر ژن غیرآلل دیگررا بپوشاند، نسبت به آن ژن اپی‌ستاتیک[2] است و ژنی که پوشانده می‌شود را هیپوستاتیک[3] می‌نامند.

اپی‌ستازی را نباید با غالبیت اشتباه نمود. غالبیت یا بارز بودن، منع آللی درون لوکوس می‌باشد و نشان دهنده این است که آللی اثر آلل دیگـــــــــــر را (آلل همردیف خود را) درهمان لوکوس می-پوشاند.

همانطورکه میدانیم در دی‌هیبریدیسم، نسبت فنوتیپی ۹:۳:۳:۱ است که در اثر اپی‌ستازی، این نسبت کاهش می‌یابد. درواقع با رخ دادن اپی‌ستازی نسبت‌ها از حالت مندلی خارج شده و کمتر از چهار فنوتیپ مشاهده می‌شود.

علت اپی‌ستازی:

ژن‌ها، مسئول ساخت پروتئین‌های بدن و از جمله آنزیم‌ها هستند. این آنزیم‌ها نقش کاتالیز کننـــــده را در واکنش‌های بیوشیمیایی بر عهده دارند، به عبارتی نقش آنها سهولت انجام

[1] Epistasis
[2] Epistatic
[3] Hypostatic

واکنشهاست. واکنش‌های بیوشـــــــیمیایی نیز پله‌پله صورت می‌گیرند و در آن مواد مختلف به همدیگر تبدیل می‌شوند و در پایان، فراورده نهایی ازهرمسیربیوشیمیایی بدست می‌آید.

۱) اپی‌ستازی غالب[1] (۱۲:۳:۱): هرگاه ژن غالبی مانند A بتواند اثر ژن غالب غیر همردیف خود مانند B را بپوشاند در F2 نسبت ۱۲:۳:۱ بوجود می‌آید.

۲) اپی‌ستازی مغلوب[2] (۹:۳:٤): هرگاه ژنوتیـــــــپ خالص مغلوب مانند aa مانع فعالیت لوکوس B باشد در اصطلاح گفته می‌شود که ژن a نسبت به B اپی‌ستازی مغلوب است.

۳) اپی‌ستازی دو ژن با اثر افزایشی[3] (۹:۳:٤): اگر حالت غالبیت چه در حالت خالـــــص (هموزیگوتی) و چه در حالت ناخالص (هتروزیگوتی) در یکی از لوکوس‌های A و B سبب پیدایش فنوتیپ مشابهی شود، نســـــــبت‌ها در F2، ۹:۶:۱ می‌گردد.

٤) اپی‌ستازی دو ژن غالب بدون اثر افزایشی[4] (۱۵:۱): وجود یک ژن غالب در ژنوتیـــــــپ دی‌هیبرید، فنوتیپ بخصوصی را ایجاد می‌کند و این ژن‌ها اثر افزایشی ندارند. به عبارت دیگر تنها وجود یک آلل غالب در ژنوتیپ فرد، سبب بروز حداکثر صفت می‌شود.

۵) اپی‌ستازی ژن‌های با اثر مکمل (۹:۷): هرگاه آلل‌های غالب A و B با هم در یک ژنوتیپ موجود باشند به علت اثر تکمیلی باعث ایجاد فنوتیپ معـــــینی می‌شوند. در صورتیکه ژنوتیپ‌های A-bb، -aaB و aabb هر کدام یک نوع فنوتیپ دیگر را ظاهر می‌کنند.

٦) همکاری ژن غالب و مغلوب[5] (۱۳:۳): هرگاه فنوتیپی خواه با حضور یک ژنوتیپ غالـــب و خواه در حضور ژنوتیپ

مغلوب ظاهر شود، در F2 منحصرا دو فنوتیپ دیده می‌شود.

---

[1] Dominant Epistasis
[2] Recessive Epistasis
[3] Genes Cumulative Effect
[4] Duplicate Dominance Epistasis
[5] Dominant and Recessive Interaction

پیوستگی ژنتیکی:

پیوستگی را می‌توان به صورت تمایل آلل‌های نزدیک هم، بر روی یک کروموزوم در انتقال با یکدیگر به صورت یک واحد دست نخورده در طی میوز تعریف کرد. تجزیه و تحلیل پیوستگی ژنتیکی، شیوه‌ای از نقشه برداری ژنهاست که از مطالعات بر روی خانواده‌ها برای تعیین اینکه آیا دو ژن هنگام انتقال از یک نسل به نسل بعدی پیوستگی نشان می‌دهند (یعنی پیوسته‌اند) یا خیر، استفاده می‌کند. نقشه برداری با تجزیه و تحلیل پیوستگی ژنتیکی با نقشه برداری به کمک شیوه‌های فیزیکی تفاوت دارد.

از این جهت که نقشه‌برداری فیزیکی متکی بر داشتن یک روش آزمایشگاهی جهت تعیین محل یک ژن توسط FISH یا به کمک هیبریدسازی سلول‌های پیکری است. در مقابل، تجزیه و تحلیل پیوستگی، روش بسیار مهم و پر قدرتی در ژنتیک پزشکی می‌باشد. زیرا تنها شیـــــوه‌ای است که نقشه‌برداری از ژن‌های صرفاً قابل شناسایی به صورت صفات فنوتیپی (شامل ژن‌های بیماری) را مقدور می‌سازد.

اندازه گیری فاصله ژنتیکی

فاصله ژنتیکی را بر حسب واحدهایی به نام سانتی مورگان (CM) اندازه می‌گیرند و به صورت فاصله ژنتیکی که بطور متوسط در یک درصد موارد نوترکیبی روی آن رخ می‌دهد، تعریف می‌شود. برای مثال اگر در یک خانـــــــواده‌ای در بین فرزندان در دو جایگاه ژنی ۸۰ درصد غیر نوترکیبی (والدینی) و ۲۰ درصد نوترکیبی وجود داشته باشد، می‌توان تخمین زد که فاصله بین این دو جایگاه از نظر ژنتیکی، تقریبا ۲۰ سانتی مورگان می‌باشد.

نقشه‌های پیوستگی ژنتیکی

نقشه‌های پیوستگی تعداد زیادی از جایگاه‌های ژنی، حتی نقشه‌های پیوستگی کروموزومهای کامل، از طریق ترکیب کردن اندازه‌گیری‌های فاصله ژنتیکی دو جایگاه ژنی دارای پیوستگی نزدیک ایجاد شده‌اند. فرض کنید دو جایگاه ژنی B و A با فاصله‌ای حدود ۱۰ سانتی مورگان پیوسته هستند. با این اطلاعات اینک می‌توانیم شروع به ساختن یک نقشه ژنتیکی برای کروموزومی که جایگاه‌های B و A روی آن هستند کنیم. می‌توان جایگاه‌های دیگری را به نقشه پیوستگی اضافه کرد، به شرطی که فواصل آنها از جایگاه‌های B و A قابل اندازه گیری باشد.

به عنوان مثال، جایگاه سوم C را در نظر بگیرید که از جایگاه A به اندازه ۱۲ سانتی مورگان و از جایگاه B به اندازه ۵ سانتی مورگان فاصله دارد. فقط با همین اطلاعات دو نقطه‌ای، می‌توان از طریق مشاهده ترتیب سه جایگاه ژنی را نسبت به یکدیگر تعیین کرد .

تجزیه و تحلیل پیوستگی چند نقطه‌ای

روش دیگر برای تعیین ترتیب سه جایگاه، در نظر گرفتن تمام داده‌ها با هم است نه هر یک از تبادلات دو نقطه‌ای بطور جداگانه که به این روند تجزیه و تحلیل چند نقطه‌ای می‌گویند. اصل تجزیه و تحلیل چند نقطه‌ای، تعیین ترتیب نشانگرها با به حداقل رساندن تعداد تبادلات متعدد آشکار است. به ویژه در مطالعات نقشه‌برداری بسیار پیچیده، شامل دهها جایگاه نشانگر، تجزیه و تحلیل چند نقطه‌ای می‌تواند حمایت آماری قوی در مورد صحیح بودن ترتیب خاصی از نشانگرها فراهم کند. آنگاه می‌توان نقشه‌های ایجاد شده از طریق تجزیه و تحلیل چند نقطه‌ای را به عنوان چارچوب‌هایی برای ایجاد اطلاعات تشخیصی جهت استفاده در مشاوره ژنتیکی استفاده کرد.

آمیزشهای سه فاکتوری

مزیت اصلی آمیزش‌های سه فاکتوری این است که بر اساس آن می‌توان ترتیب و فاصله درست ژن‌ها را نسبت به هم تعیین کرد، که در مثال زیر توضیح داده می‌شود. برای سهولت کار، در این مثال آلل‌هایی که با حروف بزرگ نوشته شده‌اند بر آلل‌هایی که با حروف کوچک نوشته شده‌اند کاملاً غالب هستند و سه ژن از روی آلل‌های غالب خود به سادگی نام گذاری می‌شوند.

یک فرد هتروزیـــــگوت برای سه ژن Aa، Nn و Rr با والد مغلوب هموزیگوت aa، nn، و rr آمیزش می‌دهیم. فراوانی فرزندان با فنوتیپ‌های مختلف در جدول ۲۳ داده شده است.

جدول ۲۲: فنوتیپ فرزندان تولید شده از آمیزش بین فردیِ هتروزیگوت برای سه ژن با فردی هموزیگوت مغلوب برای همان ژن‌ها

کلاس	فراوانی	فنوتیپ‌های فرزندان
والدی		
۱	۲۴۷	A N R
۲	۳۵۷	a n r
نوترکیب		
۳	۵۲	A N r
٤	۴۹	a n R
٥	۹۰	A n r
٦	۹۲	a N R
۷	۶	A n R
۸	۷	a N r
	۱۰۰۰	کل

اگر بین این ژن‌ها هیچ گونه پیوستگی وجود نداشته باشد، فراوانی تمام هشت گروه فرزندی باید مساوی باشد. می‌بینیم که این گونه نیست دسته‌های ۱ و ۲ بیانگر فرزندان حاصل از گامت‌هایی هستند که در آنها نوترکیبی بین هیچ یک از سه ژن روی نداده است. اینها گامتهای والدی (والدینی) هستند زیرا ترکیب والدی آلل‌های سه ژن را حفظ کرده اند. دسته های ۳ و ۴ نماینده فرزندان حاصل از گامت‌هایی هستند که در آنها نوترکیبی بین ژن‌های N و R رخ داده است. دسته‌های ۵ و ۶ نشان

دهنده نوترکیبی میان ژنهای A و N هستند. دسته‌های ۷ و ۸ از همه مهمتر هستند زیرا آنها نماینده گامت‌هایی هستند که در آنها نوترکیبی در دو فاصله اتفاق افتاده است (بین A و N و نیز بین N و R). چنین رخدادی را کراس اور مضاعف می‌نامند. دسته های ۷ و ۸ فراوانی کمتری نسبت به دسته-های دیگر دارند، زیرا برای وقوع نوترکیبی در آنها به دو رویداد مستقل نیاز است. از دو دسته از فرزندان با کمترین فراوانی در تست کراس‌هایی از این گونه می‌توان برای شناسایی ژن که در بین دو ژن دیگر واقع شده است، استفاده کرد. در این مورد ژن میانی، N است.

برای تعیین نقشه‌ای میان ژن‌ها، شمردن تمام مواردی که در آنها نوترکیبی روی داده است لازم است.

(i) برای تعیین فاصله نقشه‌ای بین A وN:

جمع کردن تعداد فرزندان دسته‌های ۵ و ۶ (نوترکیبی بین A و N) و فرزندان در دسته‌های ۷ و ۸ (کراس اور مضاعف) که یکی از آنها بین A و N است.

مجموع این تعداد را به صورت نوترکیبی بیان کنید.

[(۹۰+۹۲+۶+۷) x ۱۰۰] / ۱۰۰۰ = ٪۱۹/۵ یا ۱۹/۵ cM

(ii) برای تعیین فاصله نقشه‌ای بین N و R:

با همان منطقی که برای فاصله بین A و N مورد استفاده قرار گرفت، فاصله بین ژن‌های N و Rمی‌شود:

[(۵۲+۴۹+۶+۷) x ۱۰۰] / ۱۰۰۰ = ٪۱۱/۴ یا ۱۱/۴ cM

(iii) برای تعیین فاصله نقشه ای بین A وR:

در اینجا لازم است کل نوترکیبی ها را باهم جمع کنیم:

$$[(۴۹+۵۲+۹۲+۹۰+۶+۷+۶+۷) \times ۱۰۰] / ۱۰۰۰ = ٪۳۰/۹ \text{ یا } ۳۰/۹ \text{ cM}$$

توجه کنید که فاصله A تا R برابر با مجموع فواصل AN و NR است و یک کراسینگ اور مضاعف دارد.

$$A \leftarrow ۹/۳۰CM \rightarrow R$$

$$A \leftrightarrow N \leftrightarrow R$$

آمیزش‌های سه لوکوسی به دلیل مشـــــخص کردن کراسینگ اورهای مضاعف، در مقایسه با آمیزش‌های دو لوکوسی بسیار دقیق‌ترند و هرچه وقوع نوترکیبی بیشتری تشخیص داده شود میزان فراوانی نوترکیبی بیشتر می‌شود. فراوانی نوترکیبی نه فقط معرف وقوع کراسینگ اور بوده، بلکه عاملی برای معیار فیزیکی و تعیین فاصله واقعی بین دو ژن محسوب می‌شود.

تداخل

کراسینگ اور در کیاسماها رخ می‌دهد. کیاسماها ساختار فیزیکی هستند که دو کروماتید را درگیر می‌کنند. تعجبی ندارد که حضور یک کیاسما در یک ناحیه کروموزومیِ ویژه می‌تواند احتمال تشکیل کیاسماهای دیگر در نزدیکی خود را کاهش دهد. این امر می‌تواند منجر به کاهش تعداد کراس اورهای مضاعف مشاهده شده، گردد. در مثال قبلی فراوانی کراس اورهای سادهٔ مضاعف شده بین A وN و بین N وR قادر به پیشگویی تعداد کراس اور های مضاعف مورد انتظار می‌باشیم.

کراس اورهای ساده بین A و N = ۱۹۵

کراس اورهای ساده بین N و R = ۱۱۴

تعداد کراس اور های مضاعف پیش بینی شده:

$$(۱۹۵/۱۰۰۰) \times (۱۱۴/۱۰۰۰) \times ۱۰۰۰ = ۲۲/۳$$

عدد به دست آمده بزرگتر از عدد مشاهده شده، ۱۳، است که بیانگر **تداخل کروماتیدی مثبت** در این منطقه است. میزان تداخل با **ضریب انطباق S** محاسبه می‌شود که برابر تعداد کراس اورهای مضاعف مشاهده شده تقسیم بر تعداد کراس اورهای مضاعف مورد انتظار است. پس در این مثال ضریب انطباق برابراست با:

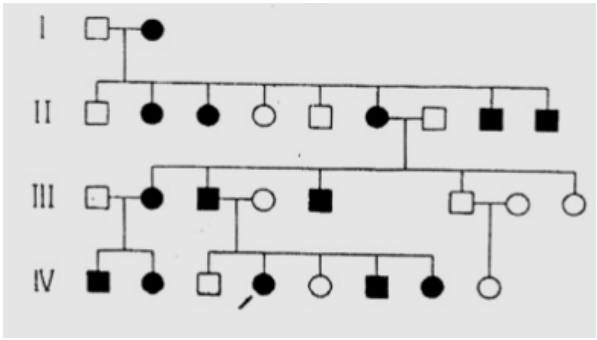
$$S= 13 / 22.3= 0.58$$

فصل ۱۱: الگوهای وراثت

وراثت اتوزومال غالب:

وراثت اتوزومی غالب صفتی است که بصورت هتروزیگوت بروز می‌کند و یک صفت یا بیماری با توارث غالب را می‌توان در نسل‌های متوالی یک خانواده ردیابی نمود.

این الگوی توارثی را انتقال عمودی (Vertical) نیز می نامند و هر جا انتقال صفت از جنس مذکر به مذکر (یعنی از پدر به پسر) مشاهده شود، اثبات می‌شود.



شکل ۲٤: یک شجره نامهٔ اتوزوم غالب

پلیوتروپی به حالتی گفته می‌شود که ژنی دو یا چند اثر فنوتیپی مشخص و مختلف ایجاد کند.

جهش در LMNA می‌تواند بیماری‌های دیستروفی عضلانی ایمری–دریفوس[1]، نوعی دیستروفی عضلانی دست و پا، نوعی بیماری شارکوت–ماری–توت، کاردیومیوپاتی اتساعی، لیپودیستروفی جزئی خانوادگیِ نوع دونیگان، دیس پلازی آرواره و دست و پا، و نیز بیماری بسیار نادرِ پورفیریِ هاچینسون–گیلفورد می‌شود.

[1] Emery-Dreifuss

جهش ها در ژن فـــــــیلامین A در ایجاد انواع مجزایی از بیماری‌های بدشکلی وابسـته بـه X غالب نظیر سندرُم گوشی- کامی- انگشتی، سـندرُم مِلنیـک نیـدلز[1] و دیـس پـلازی فرونتومتافیزیـال[2] دخالت دارد.

خصوصیات بالینی اختلالات اتوزومی غالب ممکن است از یک شخص بـه شـخص دیگـر حتـی در یک خانـــواده، حالـت هـای گونـاگونی داشـته باشـــــــد. ایـن تفـاوت بـین افـراد را بیـان متغیـر (Variable Expression) می‌نامند.

ممکن است در بعضی افرادِ هتروزیگوت که دارای جهش‌هایی هستند که منجـــــر بـه اخـتلالات اتوزومی غالب می‌شوند هیچ خصوصیت غیرطبیعی از نظر بالینی بروز نکنـد که به ایـن حالـت کـاهش نفوذ یا نفوذ ناقص می‌گویند که اصطلاحاً «پرش از یک نسل» (Skipping a genetation) نیـز نامیده می‌شود.

هم‌بارزی برای دو صفت آللی که هر دو در حالت هتروزیگوت بیان می‌شوند، گفته مـی‌شـود. مثـال هم‌بارزی، گروه خونی AB است.

ظهور ناگهانی یک بیـــــماری که حاصل اشتـباه در حین انتقال

ژن است جهش جدید نامیده می شود. در بعـــــــضی موارد جهش‌های جدیدِ غالب با افزایش سـن پدر مرتبط هستند.

وراثت اتوزومی مغلوب:

امکان ردیابی صفات و بیماری‌های اتوزومیِ مغلوب در خانواده وجود ندارد. بـه ایـن حالـت «انتقـال افقی[3]» می‌گویند.

هرچه فراوانی صفت مغلوب کمتر باشد، فراوانی هم خونی در بین والدین افراد بیمار بیشتر است.

---

[1] Melnick Needles
[2] Frontometaphyseal
[3] Horizontal transmission

اگر فردی که نسبت به یک اختلال اتوزومی مغلوب، هموزیگوت است با فردی ناقل همان بیماری ازدواج کند، در نتیجه فرزندان او۵۰٪ شانس ابتلا به بیماری دارند. گفته می شـــــود چنـین شـجره‌ای غالبیت کاذب (Pseudo dominance) نشان می‌دهد.

ناهمگونی جایگاه ژنی[1]:

یک بیماری با الگوی وراثتیِ مشخص، ممکن است در اثر جهش در بیش از یک جایگاه ژنی بوجـود آید که به این حالت ناهمگونی جایگاه ژنی می‌گویند.

به اختلالات دارای فنوتیپ مشابه که نتیجه جهش جایگاه های ژنتیکی متفـاوتی هسـتند ژنـوکپی[2] می‌گویند.

فنوتیپ هایی که شبیه فنوتیپ های حاصل از اختلالات ژنتیکی هستند اما در اثـر مداخلـهٔ عوامـل محیطی ایجاد می شوند فنوکپی[3] نام دارند.

ناهمگونی در سطح آللی هم می تواند روی دهد. در بیشتراختلالات تک ژنـی مثـل بتـا-تالاسـمی تعداد زیادی جهش شناخته شده‌اند که مسئول بیماری هستند. افرادی وجود دارند که دو جهش مختلـف را در یک جایگاه ژنی دارند. این افراد هتروزیگوت های مرکب[4] نیز نامیده می‌شـوند ایـن پدیـده حـالتی بنام ناهمگونی جهشی را بوجود می‌آورد.

توارث وابسته به X مغلوب:

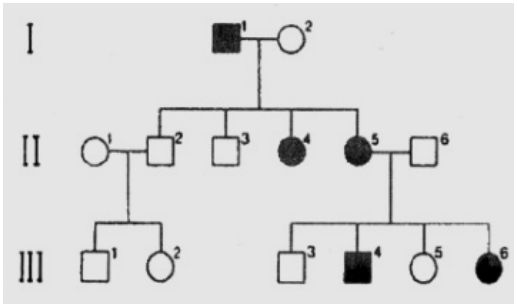
یک صفت وابسته به X مغلوب از طریق ژنی که بر روی کروموزوم X قرار دارد تعیین مـی‌شـود و معمولاً فقط در مردها بروز می‌کند.

---

[1] Locus heterogeneity
[2] Genocopy
[3] Phenocopy
[4] Compound heterozygote

مرد حاوی آلل جهش یافته بر روی تک کروموزوم X خود، نسبت به آن آلل همی زیگوت[1] گفته می‌شود.

این نوع شجره‌های با توارث وابسته به X مغلوب، الگوی انتقال «مورب[2]» یا «حرکت اسبی[3]» را نشان می‌دهند.



شکل ۲۵: الگوی شجره‌نامه‌ایِ وابسته به جنس مغلوب نظیر هموفیلیِ A

به جز در حالت استثنایی، هترودیزومیِ تک والدی[4] یک مرد نمی تواند یک صفت وابسته به X را به پسرانش منتقل نماید.

نکته: گاهی احتمال دارد یک زن علائم یک صفت مغلوب وابسته به X را نشان دهد. برای وقوع این پدیده چند توجیه وجود دارد:

۱. هموزیگوت شدن نسبت به بیماری مغلوب وابسته به X

۲. غیرفعال شدن یک طرفهٔ کروموزوم X: کروموزوم X فعال در بیشتر سلول‌های زنِ هتروزیگوت ممکن است حاوی آلل جهش یافته باشد، در این صورت، یک زنِ ناقل برخی از علائم بیماری را نشان خواهد داد و اصطلاحاً هتروزیگوت بروز دهنده و یا ناقل بروزدهنده[5] گفته می‌شود.

---

[1] Hemizygous
[2] Diagonal
[3] Knight's move
[4] Uniparental heterodisomy
[5] Manifesting heterozygouse

۳. زنی که ناقل جهش وابسته به X مغلوب است در صورتیـــکه

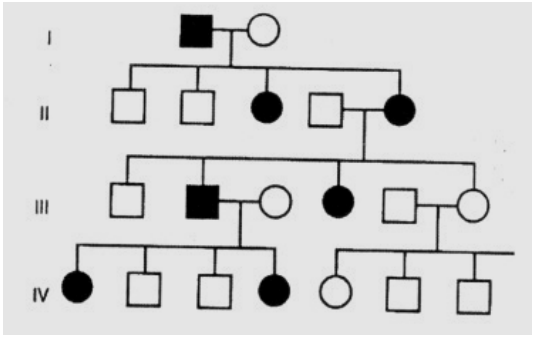
فقط یک کروموزوم X داشته باشد (سندرُم ترنر) می تواند بیماری را بروز دهد.

۴. زنانی که حاوی جابه جایی کروموزومی بین کروموزوم X و یک اتوزوم هستند، ممکن اسـت بـه یک اختلال وابسته به X مغلوب مبتلا شوند. اگر شکست کروموزومی هنگام جابـه‌جـایی باعـث نقـص یک ژن بر روی کروموزوم X شود، آنگاه زن به بیماری مبتلا می‌شود. علت ایـن پدیـده آن اسـت کـه کروموزوم X دخیل در جابه‌جاییِ ترجیحاً فعال باقی می‌ماند تا دیزومیِ ژن‌های اتوزومی را حفظ کند.

وراثت وابسته به X غالب:

در یک صفت وابسته به X غالب مرد مبتلا صفت را به تمام دخترانش منتقل می‌کند امـا بـه هـیچ یک از پسرانش منتقـــل نمی‌کند. بنابراین، در خانواده‌هایی با اختلال وابسته به X غالب تعداد زیـادی زن مبتلا وجود دارد و هیچ گونه انتقال مستقیم از مرد به مرد دیده نمی‌شود.

نمونه‌هایی از این اختلالات که کشـنده نیـز هسـتند شـامل سـندرُم رِت[1] و هتروتـوپی گرهـیِ دور بطنی[2]، راشیتیسم مقاوم به ویتامین D و ناهنجاریِ incontinentia pigmemti می‌باشند.



شکل ۲۶: الگوی شجره‌ایِ وابسته به جنسِ غالب

وراثت وابسته به Y یا هولاندریک:

[1] Rett
[2] Periventicular nodular heterotopia

در این نوع توارث صفت از پدر به تمام پسران منتقل می‌شود. یعنی فقط مردان بیمار می‌شوند.

آنتی‌ژن سازگاری بافتی H-Y و ژن‌های دخیل در اسپرم زایی بر روی کروموزوم Y واقع هستند و بنابراین وراثت هولاندریک دارند. در صورت حذف ژن‌های دخیل در اسپرم سازی، ناباروری مردان به علت «فقدان اسپرم در منی[1]» اتفاق می‌افتد.

وابستگی جزئی به جنس:

وقوع این پدیده به دلیل وجود ژنهایی است که بر روی بخشی از کروموزوم X قرار دارند که دارای همولوژی با Y هستند و بنابراین از پدیده غیرفعال شدن X نیز فرار می‌کنند. در هنگام میوز، جفت شدن کروموزوم های Y و X از قسمت انتهایی و همولوگ بازوهای کوتاه آنها اتفاق می افتد که به آن منطقه ناحیه اتوزومی کاذب[2] می‌گویند. در اثر وقوع کراسینگ اور ممکن است یک ژن از کروموزوم X به Y و یا برعکس انتقال یابد، در نتیجه ممکن است صفت از مرد به مرد منتقل شود. **این نوع انتقال صفت شبیه الگوی اتوزومی غالب است.**

برخی از صفات اتوزومی در یک جنس بیشتر از جنس دیگر بروز می‌کنند. این پدیده را تأثیر جنسیت[3] می‌نامند. نقرس و طاسیِ قبل از پیری[4]) نمونه‌هایی از صفات اتوزومی غالب تحت تاثیر جنسیت هستند که هر دو در مردها بیشتر از زنان بروز می‌کنند.

صفات محدود به جنس به بروز صفات ویژه فقط در افراد یک جنس اطلاق می‌شود.

روش شناسایی الگوی وراثت یک اختلال ژنتیکی:

برای تشخیص اینکه یک صفت یا اختلال به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد مشاهده سه ویژگی ضروری است: ۱- این صفت باید هر دو جنس را به یک نسبت دخیل کند. ۲- باید به نسل بعد

---

[1] Azoospermia
[2] Pseudoautosomal region
[3] Sex influence
[4] Presenile baldness

منتقل شود. ۳- همه اشکال انتقال صفت بین دو جنس یعنی مرد به مرد، زن به زن، مرد به زن و زن به مرد باید مشاهده شود.

وجود الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب با سه ویژگی مشخص می‌شود: ۱- زنان و مردان به یک نسبت مبتلا می‌شوند، ۲- مبتلایان معمولاً تنها در یک نسل دیده می شوند، ۳- والدین می توانند خویشاوند یعنی هم خون باشند.

برای تأیید وراثت وابسته به X غالب سه ویژگی ضروری وجود دارد: ۱- زنان و مردان به بیماری مبتلا می‌شوند اما فراوانی زنان مبتلا بیشتر از مردان مبتلاست. ۲- شدت بیماری در زنان مبتلا کمتر از مردان مبتلاست. ۳- اگر چه زنان مبتلا اختلال را به افراد هر دو جنس نسل بعدی منتقل می کنند، مردان مبتلا فقط می توانند اختلال را به دختران خود انتقال دهند.

الگوی وراثتی وابسته به X مغلوب با سه ویژگی مشخص می شود: ۱- صفت یا اختلال تقریباً همیشه مردان را مبتلا می‌کند. ۲- اختلالات وابسته به X مغلوب توسط زنان سالم ناقل به پسران آنها منتقل می‌شوند. ۳- انتقال صفت از مرد به مرد اصلا دیده نمی‌شود، یعنی مرد مبتلا نمی-تواند صفت یا ناهنجاری را به پسرانش منتقل کند.

دو ویژگی اصلی برای تشخیص الگوی وراثت وابسته به Y وجود دارد: ۱- فقط مردان را مبتلا می کند. ۲- مردان مبتلا الزاماً اختلال را به پسران خود مبتلا می کنند.

اگر تعداد کمی ژن علت بروز بعضی بیماری‌ها شوند بحث وراثت الیگوژنیک (Oligogenic) مطرح می شود که نمونه های آن شامل موارد زیر است:

وراثت دو ژنی:

اختلال نتیجهٔ اثرات افزایشی جهش های هتروزیگوت در دو جایگاه ژنی متفاوت است که به آن وراثت دوژنی[1] می‌گویند.

وراثت سه‌آللی:

سندرُم باردت–بیدل (Bardet-Biedl) نوعی بدشکلی نادر است. نوعی از این ناهنجاری تنها در حالتی بروز می‌کند که فرد نسبت به جهش در یک جایگاه ژنی هموزیگوت و نسبت به جهش در جایگاه ژنی دیگر هتروزیگوت باشد، که این حالت را وراثت سه آللی می‌گویند.

سبقت (پیش‌دستی):

در برخی صفات یا اختلالات اتوزومیِ غالب مانند تحلیل عضلانی میوتونیک، شروع بیماری در فرزندان نسبت به والدین در سن کم تری اتفاق می‌افتد یا اینکه شدت بیماری در نسل‌های متوالی روند افزایشی دارد، این پدیده را پیش‌دستی[2] می‌گویند.

تعدادی از بیماری‌ها مانند بیماری هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک در اثر گسترش توالی‌های تکراری سه تاییِ ناپایدار اتفاق می‌افتند. گسترش توالی سه تایی CTG در انتهای ترجمه نشوندهٔ 3' (3'-UTR) در ژن دیستروفی میوتونیک که اغلب در میوز مادری اتفاق می افتد، عامل نوع شدید دیستروفی میوتونیک در زمان تولد است و معمولاً فقط هنگامی که ژن از مادر به فرزند منتقل می شود، اتفاق می‌افتد.

گسترش توالی CAG در انتهای 5' ژن بیماری هانتینگتون در میوز پدری، مسئول افزایش خطر ابتلا به این بیماری در دوره جوانی است و ژن آن از پدر به فرزند منتقل می‌شود.

دیزومی تک والدی:

[1] Digenic inheritance
[2] Anticipation

در بعضی افراد هر دو همولوگ یک جفت کروموزوم از یک والد دریافت شده است که به این پدیده دیزومی تک والدی[1] می گویند.

اگر شخصی در اثر خطا در میوز II، دو نسخه از یک همولوگ را از یک والد دریافت کند آن را ایزودیزومیِ تک والدی می‌گویند.

اگر شخصی در اثر خطا در میوز I دو همولوگ مختلف را از یک والد دریافت کند آن را هترودیزومیِ تک والدی می‌گویند.

دیزومی تک والدی پدری در مورد کروموزوم ۱۵ ممکن است باعث سندرُم پرادر–ویلی یا آنجلمن شود و در مورد کروموزوم ۱۱ در نسبتی از موارد منجر به نوعی بیماری رشد بیش از حد بنام سندرُم بِک‌ویت– وایدمن[2] می شود.

اثر «والد منشاء[3]» را نقش‌گذاری ژنومی[4] می‌گویند و احتمالاً متیلاسیون DNA مکانیسم اصلی آن است که توسط آن بیان ژن تغییر می‌یابد.

متیلاسیون، نوعی نقش‌گذاری ژنومی است که در حین عبور از مرحله گامت زایی بر روی توالی-های DNA انجام می شود. در هر صورت بخش کوچکی از ژنوم انسان در معرض این پدیده است.

حداقل در ۸۰ ژن انسانی تاکنون پدیده نقش‌گذاری ژنومی مشاهده شده است و مناطقی که تحت اثر این پدیده هستند، نواحی با متیلاسیون متفاوت[5] (DMRs) نام دارند.

DMRها مجموعه‌ای از مناطق تنظیمی نقشه گذاری[6] (ICRs) هستند که در محدوده تحت نقش‌گذاری بیان ژنها را کنترل می‌کند.

سندرُم پرادر– ویلی (PWS):

[1] Uniparental disomy
[2] Beck with- Wiedemann
[3] Parent of origin
[4] Genomic Imprinting
[5] Differentially methylated regions
[6] Imprinting control regions

سندرُم پرادر– ویلی به ازای یک در بیست هزار تولد مشـــــاهده

می‌شود و دارای علائمی چون قامت کوتاه، چاقی، هیپوگنادیسم و مشکل یادگیری می‌باشد.

در حدود ۶۰–۵۰ درصد مبتلایان به PWS درناحیهٔ پروکیسمال بازوی بلند کروموزوم ۱۵ یک حذف ایجاد شده است که این ناحیه تقریباً ۲Mb طول داشته و دربین ناحیهٔ15q11-q13 قرار گرفته است که با ابزارهای سیتوژنتیکی معمول، قابل تشخیص هستند. در ۱۵٪ موارد دیگر با استفاده از روش (FISH) می توان یک حذف خارج از حد تفکیک میکروسکوپ را مشاهده نمود.

معمولاً کروموزومِ دارای حذف، همیشه همولوگی است که از پدر به ارث رسیده است. در ۳۰–۲۵٪ باقی مانده، افراد مبتلا به PWS دارای حذف کروموزومی نیستند، و در آنها دیزومیِ تک والدیِ مادری رویداده است. این امر از لحاظ عملکرد، معادل حذف در کروموزوم ۱۵ مشتق ازوالد پدر است.

سندرُم آنجلمن (Angelman Syndrome):

سندرُم آنجلمن تقریباً به ازای یک از پانزده هزار تولد دیـــــده می‌شود و دارای علائمی چون صرع، مشکلات شدید یادگیری، راه رفتن ناپایدار و یک چهره خندان است.

در حدود ۷۰ درصد افراد مبتلا به AS دچار حذف در منطقه 15q11-q13 هستند که این منطقه در PWS نیز دچار حذف شده است. **ولی در این سندرُم، همولوگی که از مادر به ارث رسیده است دچار حذف شده است.**

در ۵٪ دیگر افراد مبتلا، بیماری به علت دیزومیِ تک والدی پدری ایجاد شده است.

علائم AS برخلاف PWS، در اثر حذف فقط یک ژن UBE3A بروز می‌کند. در ۱۰٪ دیگر افراد مبتلا به سندرُم AS، جهش‌هایی در ژن UBE3A مشاهده شده است.UBE3A یکی از ژن‌های یوبی‌کیتین است که منحصراً از همولوگ مادری کروموزوم ۱۵ در مغز بیان می‌شود.

تقریباً ۵٪ افراد مبتلا به AS وحدود ۲٪ افراد مبتلا به PWS در خود ICR دچار اختلال هستند. این مبتلایان از نظر فنوتیپی علائم خفیف تری دارند و برخلاف سه گروه دیگر بیماران، احتمال تکرار بیماری در آنها بالاست.

نقص مولکولی تقریباً در ۱۰٪ از موارد AS مشاهده نشده است.

سندرُم بیک ویت– وایدمن (BWS):

BWS یک بیماری بالینی ناهمگن است که خصوصیت آن رشد زیاد می‌باشد.

نقش‌گذاری ژنومی، موزائیسم سلول‌های سوماتیک و ژن‌های چندگانهٔ همگی در ناحیه‌ای به طول ۱Mb در منطقهٔ 11p15 هستند.

سندرُم راسل–سیلور (RSS):

این سندرُم عکس سندرُم BWS است به علت اینکه عقب

افتادگی رشد در پیش و پس از تولد مشاهده شده است. این بیماری در ۱۰٪ موارد بعلت دیزومی تک والدی روی داده است و این کروموزوم در معرض نقش گذاریِ ژنومی قرارگرفته است. افزایش متیلاسیونِ ژنِ IGF2 واقع در منطقهٔ ۱۱p۱۵ باعث رشد بیش از میزان طبیعی می‌شود.

وراثت میتوکندریایی:

میتوکندری‌ها و DNAی آن‌ها همیشه از طریق اووسیت و از والد مادر به ارث می‌رسند. نسبت به DNAی هسته‌ای میزان جهش‌های خودبه‌خودی در DNAی میتوکندری بیشتر روی می‌دهد و وقوع بیشتر جهش در DNAی میتوکندریایی به عنوان مکانیسمی برای ایجاد اثرات سوماتیک در دورهٔ پیری شناخته شده است.

DNAی میتوکندریایی در میتوکندریهای مختلف در اکثر افراد مشابه است به آن معناکه هموپلاسمی[1] است.

اگر جهش در DNAی میتوکندری فردی رخ دهد در ابتدا دو جمعیت از DNAی میتوکندریایی مشاهده می‌شود که به آن هتروپلاسمی[2] می‌گوییم.

اغلب پروتئین‌ها در میتوکندری توسط ژن‌های موجود در هسته کد می‌شوند. جهش در این ژن‌ها برعملکرد زنجیره تنفسی میتوکندری‌ها اثر مخربی دارد. مانند ژن‌هایی که پروتئین‌های درونی سیستم سیتوکروم C (COX) را بیان می‌کنند و دارای توارث اتوزومال مغلوب هستند، ژن G4.5 (TAZ) که از نوع وابسته به X است و سندرُم بارت (فیبروالاستوز آندوکاردینال) را در افراد مذکر موجب می‌شود.

نکته: شجره‌نامه‌های وراثت میتوکندریایی از الگوی اتوزومال مغلوب پیروی می‌کنند. در این شجره‌نامه‌ها در تمام نسل‌ها، در افراد مذکر و مونث، بیماری مشاهده می‌شود.

[1] Homoplasmy
[2] Heteroplasmy

فصل۱۲: وراثت تک ژنی

تا امروز بیش از ۱۰۰۰۰ بیماری و صفت تک ژنی شناسایی شده است. اغلب این بیماری ها بسیار نادر هستند ولی در مجموع حدود ۱ تا ۲٪ تمامی جمعیت را درگیر می‌کنند.

بیماری هانتینگتون:

در بیماری هانتینگتون(HD)، که تحت عنوان کره هانتینگتون هم شناخته می شود، نورونهای سیستم اعصاب مرکزی به تدریج می میرند و به همین دلیل این بیماری هیچ درمان و یا بهبودی ندارد، شیوع آن در اکثر نقاط جهان حدود ۱ در ۱۰۰۰۰ است، البته در برخی مناطق مانند تاسمانی و دریاچه ماراکایبو در ونزوئلا فراوانی بیماری بسیار بیشتر است.

به طور کلی بیماری HD مربوط به سنین میانسالی و پیری است، البته بیماری ممکن است در هر سنی بروز پیدا کند، حتی نوع نادری از بیماری مخصوص افراد جوان است.

علائم بالینی

در فرم معمولی HD که در سنین میانسالی تا پیـــــری بروز می‌کند، بیماری با سرعت کمی پیشرفت می کند و به تدریج فراموشی، مشکلات ذهنی و هوشیاری و به دنبال آن مشکلات روانی و یا حتی جنون ایجاد می شود.

میانگین سن بروز حدود ۴۰ سالگی و میانگین دوره بیماری حدود ۱۵ سال است. کره (Chorea) شایعترین ناهنجاری است که در این بیماری خودنمائی می‌کند، در این وضعیت بیمار حرکات غیرارادی و ریتمیک خاصی را بر روی اعضا صورت مانند پلک‌ها و لب و همچنین دست و پای خود نشان می-دهد. با پیشرفت بیماری راه رفتن و تکلم بیمار نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

وضعیت ژنتیکی

زمانی که بیماری HD توصیف گردید، گفته شده که به صورت اتوزومی غالب به ارث می رسد، سن بروز آن متغیر، نفوذ ناکامل بوده و میزان وقوع جهش بسیار کم است.

علاوه بر این اشاره شده است که بیماری حالت انتظار ژنتیکی (Anticipation) دارد و در نسل های بعدی در سن کمتر و با شدت بیشتر بروز می‌کند. مخصوصاً زمانی که توسط مردان انتقال می‌یابد.

جداسازی و تعیین محل ژن بیماری هانتینگتون

ژن HD از اولین ژن‌هایی بود که بوسیله آنالیز پیوستگی محل آن مشخص شد، در سال ۱۹۸۳ با استفاده از یک مارکر پلی مورفیک به نام G8 که محل آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ است مشخص شد که ژن HD در موقعیتی بسیار نزدیک به این مارکر قرار دارد و به اصطلاح مارکر G8 به ژن HD لینک شده است.

نکته: افراد هتروزیگوت و هموزیگوت هردو به یک اندازه بیماری را نشان می‌دهند و این موضوع برخلاف بسیاری از بیماری‌های اتوزومی غالب است، زیرا در آنها افراد هموزیگوت با شدت بیشتری به بیماری دچار می‌شوند.

این ژن حاوی یک توالی تکراری از توالی های سه نوکلئوتیدی CAG است که در قسمت 5' آن قرار گرفته‌اند (توالی پلی گلوتامیک). mRNA این ژن یک پروتئین با وزن حدود ۳۵۰ کیلودالتون به نام هانتینگتون را کد می کند (همچنین محصول این ژن را IT15 نیز می نامند). هانتینگتون در بسیاری از سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی و همچنین سایر بافت ها بیان می‌شود ولی هنوز عملکرد آن به درستی معلوم نیست. یک نقش احتمالی این ژن (که هنوز کاملاً اثبات نشده) این است که در فرایند مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) نقش ایفا می‌کند.

نوع جهش در بیماری هانتینگتون

تقریباً تمامی افرادی که به بیماری HD مبتلا هستند، ناحیه تکرارهای سه نوکلئوتیـدی CAG در آنها گسترش یافته است. این نوع از جهش (گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی) تنها مکانیسـم جهـش زایی بود که نخستین بار در انسان گزارش شد، برخلاف سایر انواع جهش ها که در آغاز در گونه هـایی چون موش و مگس سرکه یافت و گزارش می شد.

بر پایه تعداد تکرارهای CAG در ژن هانتینگتون چهار نوع آلل مختلف را طبقه بندی کرده اند.

آلل نرمال:

این آلل حاوی حداکثر ۲۶ تکرار سه نوکلئوتیدی CAG و کمتر بـوده، پایـدار اسـت و سـبب بـروز بیماری نمی‌شود.

آلل جهش زا:

تعداد تکرارها در این آلل بین ۲۷ تا ۳۵ می باشد، البته این آلل سبب بروز بیماری نمی‌شود ولی ایـن قابلیت را دارد که در طی تقسیم میوز تعداد تکرارهای آن کاهش و یا افزایش داشته باشد، در نتیجه این آلل قابل جهش جایگاهی برای بروز جهش‌های بیمای زا است. افرادی که بیمار هستند معمولاً پدر آنها حامل آلل جهش زا است. البته شواهدی وجود دارد که نشان می دهد معمولاً هاپلوتیپ‌هـای خاصـی از مارکرها همیشه در کنار ژن بیماری وجود دارد، یعنی احتمال می‌رود که حضور این مارکرها در نزدیکـی ژن سبب ناپایدار شدن آن بشوند.

آلل های با قدرت نفوذ کم:

گروه سوم شامل آلل‌هایی می‌شود که تعداد تکرار آنها ۳۶ تا ۳۹ می باشد، ایـن آلـل‌هـا در مـواردی سبب بروز بیماری در سنین بالا می‌شوند و گاهی اوقات نیز فاقد قدرت نفوذ بوده و بیماری ایجاد نمـی-شود.

آلل بیماری:

آخرین دسته مربوط به آلل‌هایی است که تعداد ۴۰ و یا بیشتر از تکرارهای CAG را دارند. این ژن‌ها مطمئناً سبب بیماری می‌شوند، البته در مواردی بیماری ممکن است در دهه هفتم و یا هشتم زندگی بروز کند. رابطه مستقیمی بین تعداد تکرارها و بروز بیماری وجود دارد به طوری که میانگین سن بروز بیماری برای افرادی که به ترتیب آلل های با تکرار ۴۰، ۴۵ و ۵۰ را دارند، ۵۷، ۳۷ و ۲۶ سالگی است. بیشتر افرادی که بیمار هستند تعداد تکرارهای آنها بین ۳۶ تا ۵۰ است، همچنین برخی افراد جوان بیمار ممکن است تعداد تکرار بیشتر از ۵۵ داشته باشند.

ارتباط بین جنسیت والد حامل و انتقال بیماری

در حالت اتوزومی غالب بدون توجه به اینکه والد مبتلا مرد است یا زن، احتمال بروز بیماری به هریک از بچه ها ۵۰٪ است. در مورد بیماری هانتینگتون به دلیلی که هنوز کاملاً معلوم نیست ناپایداری ژنوم در طول اسپرماتوژنز بیشتر از اووژنز است. در این بیماری زمانی که مردان آلل بیماری را انتقال می دهند شدت بیماری افزایش می یابد. افزایش یافتن شدت بیماری در نسل‌های متوالی را حالت انتظار یا **anticipation** می نامند. جوانانی که به شدت بیمار هستند در اغلب موارد آلل بیماری را از پدر نه چندان بیمار خود به ارث برده اند.

دیستروفی میوتونیک:

دیستروفی میوتونیک (MD) شایع ترین نوع از دیستروفی عضلانی است که در افراد بزرگسال دیده می شود و میزان بروز آن حدود ۱ در ۸۰۰۰ است.

بیماری MD خصوصیات مشترک زیادی با بیماری هانتینگتون دارد. به عنوان مثال هر دو بیماری اتوزومی غالب بوده و پدیده تشدید بیماری (Anticipation) نیز دیده می شود. در بیماری MD فرم زودرس بیماری که معمولاً حالت مادرزادی دارد، توسط مادر انتقال می یابد و این برخلاف HD زودرسی است که توسط پدر منتقل می شود.

علائم بالینی

برخلاف سایر دیستروفی های عضلانی، بیمـــاری MD تنها به

سیستم عصـبی- عضـلانی (Neuromuscular) خلاصـه نمـی‌شـود. افـراد بیمـار معمـولاً در بزرگسالی دچار ضعف و میوتونی می‌شوند. میوتونی در اصطلاح بـه حـالتی گفتـه مـی‌شـود کـه زمـان برگشت به حالت عادی و خروج از حالت انقباض در عضله طولانی شود و پـس از هـر انقبـاض عضـله مدت زمانی را به حالت اسپاسم باقی می ماند.

به طور کلی هر چقدر سن بروز بیماری زودتر باشد، شدت علائم آن نیز افزایش مـی‌یابـد. در حالـت مادرزادی بچه های مبتلا دارای هیپوتونی، تالیپس (پای چمبره ای) و مشکلات تنفسی هستند کـه مـی تواند زندگی آنها را با مخاطره روبرو کند.

وضعیت ژنتیکی بیماری

بیماری توارث اتوزومی غالب دارد و شدت بیمـــــــاری در طی نسل‌های متمادی شدیدتر می شـود. همانطور که قبلاً هم گفته شد این پدیده تشدید یا anticipation نامیده می شود.

ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ در دیستروفی میوتونی

در افراد سالم تکرارهای CTG که در ناحیه '3 ژن DMPK قرار دارند شامل ۳۷ تکرار هسـتند. افراد بیمار در این ناحیه حداقل ۵۰ تکرار CTG دارند. ارتباط مستقیمی بین تعداد تکرارهـای CTG و شدت بیماری وجود دارد. برخی مواقع تعداد این تکرارها به بیش از ۲۰۰۰ می رسد. موارد شدید بیمـاری که به صورت مادرزادی بروز می کنند تعداد تکرار بالائی دارند و معمولاً این تکرارها را از مـادر بـه ارث برده اند. در مورد این ژن، در میوز زنان ناپایداری بیشتری برای گسترش تعداد تکرارها وجود دارد.

در بیشتر موارد جهش اصلی و شروع گسترش توالی های سـه نوکلئوتیـدی در میـوز مـردان اتفـاق می‌افتد ولی میزان این گسترش ها بسیار کم است. یک دلیل احتمالی برای این پدیده این است کـه در

میوز مردها (اسپرماتوژنز) اسپرم های بالغ توانائی تحمل تعداد تکرارهـای پـائین را دارنـد ولـی تخمـک برخلاف اسپرم توانائی نگه داشتن تعداد بالائی از تکرارها را در خود داراست. به همین دلیل موارد شدید مادرزادی معمولاً از طریق مادر به ارث می رسند.

پروتئین کیناز دیستروفی میوتونی

ثابت شده است که RNAی این ژن حاوی افـزایش تکرارهـای CUG در هسـته سـلول تجمـع می‌کند و پس از اتصال به یک پروتئین متصل شونده به CUG ، عملکـرد جدیـدی را بـه دسـت مـی آورد. همچنین مشخص شده است که افزایش سطح CUG-BP[1] در هسته سلول سبب بـروز تـداخل با تعدادی از ژن‌ها می شود که در واقع این ژنها مسئول بروز MD هستند.

دیستروفی میوتونی نوع ۲:

برخی خانواده ها علائم کمایش مشابهی نظیر دیسـتروفی میوتـونی را نشـان مـی دهنـد ولـی ژن DMPK فاقد تکرارهای گسترش یافته CTG است. نشان داده شده است که این بیماری بـه ناحیـه 3q21 لینک شده است. معمولاً این نوع از بیماری را PROMM[2] می نامنـد و امـروزه بـرای تمـایز آنها از نوع ۱ بیماری MD آنها را MD نوع ۲ نیز می نامند. علت اصلی بیماری گسـترش تکرارهـای چهار نوکلئوتیدی CCTG در اینترون شماره ۱ از ژن ZNF9 است. اغلب خانواده هـای آلمـانی تبـار که این بیماری را نشان می دهند مورد بررسی قرار گرفته اند و اعتقاد بـر ایـن اسـت کـه یـک جهـش بنیانگذار حدود ۲۰۰ تا ۵۰۰ نسل قبل در اجداد این افراد رخ داده است.

نوروفیبروماتوز:

[1] CUG binding protein
[2] Proximal myotonic myopathy

نوروفیبروماتوز[۱] (NF) یکی از شایع ترین و شناخته شده ترین بیماریها حتی در بین مردم عادی است.

دو نوع اصلی از نوروفیبروماتوز وجوددارد که NF1 و NF2 نامیده می شوند. هر دو بیماری خصوصاً NF2 را می توان جزء سندرم های سرطان وراثتی (خانوادگی) طبقه بندی کرد.

NF1 شیوع بالاتری نسبت به NF2 و میزان بروز آن حدود ۱ در ۳۰۰۰ است. NF2 نیز با فراوانی ۱ در ۳۵۰۰۰ بروز می کند و شیوع آن در کل جمعیت حدود ۱ در ۲۰۰/۰۰۰ است.

علائم بالینی

بارزترین صفت مشخصه NF1 وجود پیگمان‌های خـــاصی بر

روی پوست است که تحت عنوان لکه های شیرقهوه‌ای، CAL (Cafe-au-lait) شناخته می-شوند و در اثر رشد آهسته آنها زائده های گوشتی نرم کوچک موسوم به نوروفیبروما ایجاد می شود. لکه های شیرقهوه ای در دوره کودکی ظاهر می‌شوند و سپس تا زمان بلوغ تعداد و اندازه آنها بیشتر و بزرگتر می شود. در زمان کودکی برای تشخیص بیماری حداقل وجود ۶ لکه CAF با قطر حداقل ۵ میلی لیتر لازم است و همچنین باید ناحیه زیربغل آنها حالت خال خالی داشته باشد.

نوروفیبروماها تومورهای خوش خیمی هستند که بر روی پوست رشد می‌کنند. این ها معمولاً در اواخر دوران کودکی شروع به رشد می‌کنند و با افزایش سن تعداد آنها نیز بیشتر می‌شود.

سایر تظاهرات بالینی NF1 شامل پوست خال خالی (خصوصاً در زیر بغل)، ماکروسفالی و سر نسبتاً بزرگ و گره های لیش[۲] می باشد. گره‌های لیش در واقع توده‌های هامارتوم[۳] عنبیه هستند. یک علامت دیگر که در یک سوم کودکان مبتلا ایجاد می‌شود، تأخیر در یادگیری مسائل غیرکلامی است. اغلب افرادی که به NF1 مبتلا هستند، معمولاً زندگی خوبی دارند و به ندرت بواسطه بیماری خود

---

[1] Neurofibromatosis

[۲] Lish nodules

[۳] Hamar tomata

دچار رنج و عذاب می‌شوند، اما با این وجود تعداد کمی از بیماران ممکن است به حالاتی همچون صرع، اسکولیوز[۱] و تومورهای سیستم اعصب مرکزی دچار شوند.

وضعیت ژنتیکی

NF1 توارث اتوزومی غالب داشته و تقریباً در سن ۵ سالگی نفوذ کامل دارد. بیان بیماری بسیار متغیر است به صورتی که افراد مبتلا در یک خانواده ممکن است عوارض بسیار متفاوتی داشته باشند. علائم بیماری در دوقلوهای یکسان معمولاً بسیار شبیه است، برهمین اساس احتمال می رود دلیل تفاوت بیان بیماری در افراد یک خانواده وجود ژنهای تغییردهنده دیگری باشد که در این افراد متفاوت است. حدود ۵۰٪ موارد NF1 بر اثر جهش های جدید ایجاد می شوند، با این حساب نرخ وقوع جهش در این ژن حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰ گامت تخمین زده می‌شود که این مقدار نزدیک به ۱۰۰ برابر بیشتر از میانگین وقوع جهش در یک لوکوس در هر نسل است.

تعیین موقعیت ژن نوروفیبروماتوز ۱

در سال ۱۹۸۷ با استفاده از مارکرهای DNA پلی مورفیک و بررسی تعداد زیادی خانواده های دارای بیماری NF1، محققین توانستند محل ژن بیماری بر روی کروموزوم ۱۷ را مشخص کنند، این ژن در موقعیتی بسیار نزدیک به سانترومر کروموزوم ۱۷ قرار دارد. تعیین دقیق تر محل ژن با استفاده از آنالیز لینکاژ مشخص کرد که محل دقیق ژن روی بازوی بلند و در نزدیکی سانترومر است.

محصول ژن نوروفیبروماتوز ۱

ژن نوروفیبروماتین به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

نوروفیبروماتوز ۲

---

[۱] Scoliosis

در بیماری NF2 هم لکه های شیر قهوه ای و هم نوروفیبروماتا ایجاد می شود ولی میزان بروز این علائم بسیار کمتر از حالت NF1 است. مهمترین صفت مشخصه این بیماری ایجاد تومورهایی با منشاء عصب هشتم مغزی در اوایل دوره بلوغ است. این تومورها را سابقاً نوروما‌ی آکوستیک می-نامیدند ولی امروزه اصطلاح شوانومای بطنی[1] ترجیح داده می‌شود.

علاوه بر موارد فوق طیف وسیعی از انواع تومورهای سیستم اعصاب مرکزی نیز ممکن است ایجاد شود. با این وجود تقریباً نیمی از افراد بیمار بدون هیچگونه نشانه‌ای باقی می مانند. در مواردی شوانومای محیطی (Peripheral) و نخاعی (Spinal) نیز ایجاد می شود که این حالات را شوانوماتوز می‌نامند. یکی از علائمی که فقط در NF2 وجود دارد و در NF1 دیده نمی‌شود، آب مروارید است، البته این عارضه معمولاً خفیف بوده و نیازی به درمان ندارد.

لوکوس NF2 بر روی کروموزوم 22q وجود دارد محل این ژن در سال ۱۹۸۷ با استفاده از آنالیز لینکاژی شناسایی شد. ژن بیماری NF2 در سال ۱۹۹۳ کلون شد و آنرا **ژن شوانومین** (Shewanomin) نامیدند. این ژن حدود ۱۱۰kbp داشته و ۱۷ اگزون طول دارد. محصول پروتئینی آن را گاهی اوقات تحت عنوان مرلین (Merlin) نیز می شناسند و گمان بر این است که این پروتئین بخشی از اسکلت سلولی بوده و همچنین نقش مهارکنندگی تومور دارد.

سندرم مارفان:

سندرم مارفان در واقع بیماری بافت پیوندی رشته‌ای[2] است و این افراد در ژن فیبریلین نوع ۱ (FBN1) که یک گلیکوپروتئین را کد می‌کند نقص دارند. افراد بیمار در مقایسه با سایر افراد خانواده خود قد بلندتری دارند و مفاصل آنها انعطاف پذیر است. نسبت فاصله بین دستها در حالت کشیده به قد از ۱/۰۵ بیشتر است و همچنین نسبت نیمه فوقانی به نیمه تحتانی بدن کاهش یافته است و تغییر شکل ناحیه سینه و قوز از دیگر علائم بیماری است.

[1] Vestibular schuannomas
[2] Fibrous connective tissue

وضعیت ژنتیکی

توارث MFS به صورت اتوزومی غالب بوده و اکثر موارد ژن مسئول بیماری FBN1 واقع در ناحیه 15q21 است، این ژن نسبتاً بزرگ ۶۵ اگزون دارد و ناحیه ای حدود ۲۰۰kb را به خود اختصاص داده است. این ناحیه به پنج منطقه یا دامنه (Domain) مشخص تقسیم می شود. اولین دامنه تقریباً ۷۵٪ کل ژن را پوشش می دهد و حاوی ۴۶ توالی تکرار شده فاکتور رشد اپیدرمی است. بیشتر این جهش ها بدمعنی (Missense) هستند و سبب تأثیر منفی-غالب (Dominant-negative) در بیان ژن می شوند به نحوی که میزان فیبریلین در ماتریکس خارج سلولی به اندازه ۳۵٪ میزان طبیعی کاهش می یابد.

سیستیک فیبروزیس:

بیماری سیستیک فیبروزیس (CF) اولین بار در سال ۱۹۳۶ به صورت کامل شناسایی شد در آن زمان به دلیل تجمع مقدار زیادی موکوس در لوله های تنفسی که منجر به بسته شدن و یا عفونت ثانویه آنها می شد بیماری را موکو ویسیدوز[1] نامیدند.

با استفاده از آنتی بیوتیک ها و فیزیوتراپی امروزه متوسط عمر افراد بیمار به ۳۰ سال رسیده است در حالی که در سال ۱۹۵۵ این میزان ۵ سال بود، با وجود این میزان بهبودی در شرایط بیماران، هنوز CF یکی از عمده ترین بیماریهایی است که سبب مرگ و میر در دوره کودکی و یا اوایل بلوغ می‌شود.

CF یکی از شایعترین بیماری ها در افرادی است که اصالت آنها از غرب اروپا است. میزان بروز بیماری در این گروهها بین ۱ در ۲۰۰۰ تا ۱ در ۳۰۰۰ متغیر است.

علائم بالینی

[1] Mucoviscidosis

اندامی که در بیماران CF بیشتر از سایر اندامها مبتلا می شود، ریه و پانکراس است و بیماری مزمن ریه و به دنبال آن عفونت‌های مکرر و مربوط به تغییرات فیبروزی در ریه می شود و به دنبال آن نقایص قلبی بروز می‌کند، این حالت را وضعیت Cor pulmodale می‌نامند. زمانی که این عارضه رخ می‌دهد تنها راه زنده ماندن بیمار انجام پیوند ریه و قلب است. در ۸۵ درصد افراد مبتلا به CF فعالیت پانکراس مختل شده است و ترشح آنزیم ها کاهش یافته است، دلیل این امر مسدود شدن مجاری پانکراس بر اثر ترشح مایعات غلیظ و چسبناک است. این موضوع سبب جذب ناقص مواد غذایی در دستگاه گوارش شده و میزان چربی موجود در مدفوع بالا می رود، این عارضه CF را به راحتی می توان با استفاده از آنزیم هایی خوراکی پانکراس جبران کرد.

تقریباً تمامی مردانی که CF دارند، عقیم هستند و دلیل آن فقدان مادرزادی و دوطرفه مجاری دفران (CBAVD) است. امروزه گروهی از بیماران شناسایی شده اند که سایر علائم به صورت بسیار خفیف در آنها وجود دارد و تنها عارضه عمده آنها ناباروری در اثر CBAVD است.

وضعیت ژنتیگی

CF توارث اتوزومی مغلوب دارد. با وجود اینکه سایر بیماریهای اتوزومی مغلوب مانند هِموکروماتوز (افزایش آهن در بافت ها) فراوانی بیشتری نسبت به CF دارند ولی بیماری CF شایع‌ترین و خطرناکترین بیماری اتوزومی مغلوب در کودکان نواحی اروپای غربی است. توضیح احتمالی بروز بالای این بیماری می‌تواند در اثر وجود چندین لوکوس CF، نرخ بالای جهش، meiotic drive و یا برتری هتروزیگوت ها باشد. احتمالاً برتری هتروزیگوت ها به خاطر بیماری های بالکتریایی بوده است، این باکتری ها احتمالاً در محیط‌های حاوی نمک بالا نمی‌توانند رشد کنند و به همین دلیل افراد هتروزیگوت برای CF شانس بیشتری برای زنده ماندن دارند.

ایزوله کردن و تعیین موقعیت ژن CF

لوکوس CF بر روی کروموزوم 7q31 قرار دارد و این موضوع در سال ۱۹۸۵ بواسطه آنالیز لینکاژی با استفاده از یک آنزیم پلی مورف به نام پارا اکساناز (para oxanase) تشخیص داده شد. مدت کوتاهی پس از این موضوع نشان داده شد که دو مارکر پلی مورفیک به نامهای MET و D7S8 نیز در موقعیتی نزدیک به لوکوس CF و در طرفین آن قرار دارند. فاصله میان این دو مارکر به منظور یافتن نواحی HTF یا جزایر CpG (که در نزدیکی ناحیه '۵ بسیاری از ژنها قرار دارند) مورد بررسی و تحقیق قرار گرفت. این امر سبب شناسایی تعداد زیادی مارکر جدید شد که همگی آنها به ژن CF لینک بودند و میزان نوترکیبی در آنها کمتر از ۱٪ بود.

پروتئین CFTR

ساختار پروتئینی CFTR حاوی ۱۴۸۰ آمینواسید بوده و وزن مولکولی آن ۱۶۸ کیلودالتون است. اعتقاد بر این است که این پروتئین حاوی دو منطقه ترانس ممبران[1] بوده و به غشاء سلولی متصل است، همچنین این پروتئین حاوی دو منطقه اتصالی به (NFB)[2] و یک ناحیه تنظیمی (ناحیه R) است که توسط پروتئین کیناز A فسفریله می‌شود.

CFTR یک کانال کلرید (Cl^-) از نوع ABC است، فسفریله شدن دامنه R و به دنبال آن اتصال نواحی NFB به ATP سبب فعال شدن آن شده و کانال باز می‌شود و یون‌های کلرید را به سمت خارج سلولی هدایت می کند، این عمل بر کانال سدیم سلولهای اپیتلیال تأثیر منفی گذاشته و مانع از جذب یونهای سدیم خارج سلولی می‌شود. تأثیر کلی این برهمکنش ها کاهش سطح سدیم کلرید (NaCl) در داخل سلول است که نهایتاً باعث می شود تا سلول ها در وضعیت بهتری موکوس ترشح کنند.

[1] Transmembrane
[2] Nucleotide binding fold

جهش های ژن CFTR

اولین جهش که در این ژن شناسایی شد حذف سه نوکلئوتید مجاور هم است که سبب حذف کدون ۵۰۸ می شوند و در نتیجه آن یک اسیدآمینه فنیل آلانین از ساختار پروتئین حذف می شود. این جهش را تحت عنوان $\triangle F_{508}$ نامگذاری کرده اند ($\triangle$ برای حذف و F برای فنیل آلانین). تقریباً ۷۰٪ کل جهش های موجود در این ژن مربوط به این کدون حذف شده است و در کشور دانمارک ۸۸٪ کل موارد را شامل می شود. جهش $\triangle F_{508}$ را به سادگی می توان با استفاده از PCR شناسایی کرد.

دیستروفی عضلانی دوشِن:

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) شایع ترین و شدیدترین نوع دیستروفی عضلانی است. یک بیماری مشابه با DMD که خفیف تر از آن است، دیستروفی عضلانی بکر (Becker) است که هر دو بیماری در اثر جهش در یک ژن رخ می دهند. میزان بروز بیماری های DMD و BMD به ترتیب حدود ۱ در ۳۵۰۰ و ۱ در ۲۰۰۰۰ تولد پسر است. هیچ درمان موفقی برای این دو نوع بیماری وجود ندارد.

علائم بیماری

پسرانی که به DMD مبتلا هستند بین سن ۳ تا ۵ سالگی دچار ضعف عضلانی می شوند و به تدریج حرکت آنها دچار مشکل می شود، توانائی دویدن را از دست می دهند و پس از مدتی بلند شدن از روی زمین در این بیماران الگوی خاصی به خود می‌گیرد، در واقع بیماران بوسیله گرفتن پاها و زانوهای خود از آنها بالا می روند (نشانه Gower). اکثر افراد بیمار در سن ۱۱ سالگی در اکثر عضلات حرکتی خود ضعف دارند و نیازمند صندلی چرخ دار هستند. در نهایت در سن حدود ۱۸ سالگی در اثر گرفتگی مفاصل، ضعف شدید و مشکلات قلبی و تنفسی می‌میرند.

پسران مبتلا به DMD به دلیل تجـــــــمع چربی در محل بافت‌های عضلانی، ساق پای آنها چاق می شود.

این وضعیت را هیپرتروفی کاذب می گویند (زیرا فیبرهای ماهیچه‌ای تحلیل رفته و به جای آنها چربی جمع می شود)، برهمین اساس DMD را گاهی به عنوان دیستروفی عضلانی هیپرتروفیک کاذب نیز می‌شناسند. علاوه بر این حدود یک سوم افراد بیمار به صورت خفیفی دچار مشکلات ذهنی و یادگیری هم هستند و میانگین IQ در تمامی بیماران ۸۳ است.

در BMD نیز علائم تا حد زیادی شبیه موارد فوق است ولی شدت آن کمتر و دوره بروز آن طولانی تر است. میانگین سن بروز ۱۱ سالگی است و در برخی موارد بیماری پس از سنین بلوغ شروع می شود. طول عمر بیمار تقریباً همانند حالت عادی است. برخی بیماران که حاوی جهش هایی در ژن DMD/BMD خود هستند ممکن است تا دهه پنجم و یا ششم زندگی خود بدون علامت باقی بمانند.

وضعیت ژنتیکی

BMD و DMD هر دو وراثت وابسته به X مغلوب دارند، پسرانی که DMD دارند به ندرت به سن باروری می رسند. بر همین اساس سازگاری (Fitness) ژنتیکی این بیماری صفر است. نرخ بروز جهش تقریباً برابر با میزان بروز بیماری تقسیم بر ۳ است یعنی نرخ وقوع جهش ۱ در ۱۰۰۰۰ است. این رقم یکی از بالاترین فراوانی های جهش شناخته شده است.

ایزوله کردن ژن DMD

ایزوله کردن ژن DMD (دیستروفین) یک مثال بسیار مناسب از روش کلونینگ مکانی (Positional cloning) است. با مشاهده زنانی که تا حدودی علائم DMD را نشان می دادند و حاوی یک جابجایی متوازن X- اتوزوم بودند و محل شکستگی کروموزوم X در موقعیت Xp21 بود، موقعیت قرارگیری ژن DMD مشخص شد. علت بیماری این زنان غیرفعال شدن تصادفی یکی

از Xها در بافت های مختلف است. به دلیل وقوع جابجایی منطقی به نظر می رسد کـه سـلولهایی کـه X سالم آنها غیرفعال شده است دوام بیشتری دارند و زنده می مانند، برآیند کلی این اتفـاق ایـن اسـت که در بیشتر بافت های بدن X سالم غیرفعال می شود و X حاوی جابجـایی (کـه ژن دیسـتروفین آن قطع شده است) فعال باقی می‌ماند، به همین خاطر علائم بیماری در این افراد ظاهـــــر می‌شود.

ژن دیستروفین بزرگترین ژنی است که تاکنون در انسان شناسایی شده اسـت و حدود ۲/۳Mb از DNA ژنومی را به خود اختصاص داده است که از این میزان تنهـا ۱٤kb آن به رونوشت mRNA وارد می شـود. ایـن ژن حـاوی ۷۹ اگـزون بـوده و رونویسی آن نه تنها در سلولهای عضلانی بلکه در مغز نیز انجام می شـود، بیـان ژن در مغز دلیل وجود مشکلات یادگیری را توجیه می کند. همچـــــنین انـدازه بـزرگ این ژن می‌تواند دلیل وقوع بالای جهش در آن را توضیح دهد.

محصول پروتئینی ژن دیستروفین

ژن DMD یک پروتئین با وزن مولکولی ۴۲۷ کیلودالتون به نام دیستروفین را کد می کند. محـل قرار گیری این پروتئین در نزدیکی غشاء عضلات است و در آنجا به اکتین داخل سلول و لامینین هـای خارج سلولی متصل می شود. نبود دیستروفین سبب دژنره شدن تدریجی سلول های عضلانی می‌شـود. برای تشخیص حضور دیستروفین در سلول های عضله می توان از روش های ایمونوفلورسانت اسـتفاده کرد. میزان کمتر از ۳٪ نشان دهنده DMD است. در بیماری BMD معمولاً میزان دیسـتروفین بـه صورت کمّی دچار تغییر نمی شود بلکه کیفیت و عملکرد پروتئین دچار تغییر شده است.

دیستروفین از طریق انتهای C-ترمینال خـود بـه یـک کمـپلکس گلیکـوپروتئین در غشـاء سـلول عضلانی متصل می شود. این کمـپلکس گلیکـوپروتئین از چنـدین زیرواحـد تشـکیل شـده اسـت کـه ناهنجاری هریک از این زیرواحدها سبب ایجاد بیماری های نادر عضلانی مـی شـود و شـامل حـالات زیادی از دیستروفی عضلانی مادرزادی هستند که معمولاً توراث اتوزومی مغلوب دارند.

هموفیلی:

دو نوع عمده هموفیلی A و هموفیلی B وجود دارد. نوع A یکی از شدیدترین و شایع ترین بیماریهای وراثتی انعقاد خون است و میزان بروز آن حدود ۱ در ۵۰۰۰ است. این بیماری بر اثر نقص فاکتور VIII ایجاد می شود. فاکتور VIII به همراه فاکتور IX یک نقش اساسی در فعال سازی پروترومبین و تبدیل آن به ترومبین برعهده دارند. پس از این مرحله ترومبین باعث می‌شود تا فیبرینوژن به فیبرین تبدیل شده و پس از آن خون لخته می‌شود. وجود هموفیلی اولین بار در کتاب قوانین یهودیان Talmud تشخیص داده شده است و مشاهده شده که فراوانی مردان بیمار بسیار بیشتر از زنان است.

هموفیلی B حدود ۱ در ۴۰۰۰۰ پسر متولد شده را درگیر می‌کند و در اثر نقص در فاکتور IX ایجاد می شود، این بیماری همچنین به عنوان بیماری کریسمس شناسایی می شود و نوع A را هموفیلی کلاسیک می نامند.

علائم بالینی

علائم بالینی در هر دو نوع هموفیلی مشابه هستند و از خونریزی‌های خفیف به دنبال زخم ها و جراحی ها تا هموراژ خودبخودی به داخل مفاصل و عضلات متغیر است. درجه شدت بیماری ارتباط مستقیمی با میزان کاهش فعالیت فاکتور VIII و یا IX دارد. سطوح فعالیت کمتر از ۱٪ با خونریزی های شدید از لحظه تولد افراد همراه هستند. خونریزی به درون مفاصل سبب تورم و دردناک شدن آنها می‌شود و در صورت تکرار این وضعیت، بیمار به آرتروپاتی پیشرونده مبتلا خواهد شد که سبب ناتوانی شدید او می‌شود.

وضعیت ژنتیکی

هر دو فرم هموفیلی توارث وابسته به X مغلوب دارند و هر دو لوکوس در فاصله نزدیکی نسبت به یکدیگر و در انتهای بازوی بلند کروموزوم X قرار گرفته‌اند.

هموفیلی A

ژن فاکتور VIII نسبتاً ژن بزرگی بوده و حدود ۱۸۶kb طول دارد. همچنین این ژن از ۲۶ اگزون تشکیل شده و یک mRNA به طور ۹kb را رونویسی می‌کند. در حدود ۵٪ از کل موارد موتاسیون-های ژن فاکتور VIII به صورتی هستند که منجر به قطع کامل بیان ژن می‌شوند. علاوه بر این، صدها نوع جهش بدمعنی، بی معنی و تغییر در چارچوب در این ژن شناسایی شده است. علاوه بر این نوع جدیدی از جهش به نام flip inversion در سال ۱۹۹۳ در هموفیلی A شناسایی شده است. این واژگونی در ۵۰٪ موارد شدید هموفیلی دیده می‌شود، در این حالت فاکتور VIII کمتر از ۱٪ حالت طبیعی فعالیت دارد.

این واژگونی در اثر کراسینگ اور بین یک ژن کوچک بنام ژن A که در درون اینترون ۲۲ ژن فاکتور VIII قرار دارد و نسخه دیگری از همین ژن که در نزدیکی تلومر کروموزوم X قرار دارد ایجاد می‌شود. این واژگونی سبب قطع شدن ژن فاکتور VIII و فعالیت بسیار کم آن می‌شود. این واژگونی را به سادگی می توان توسط PCR شناسایی کرد ولی سایر جهش‌ها نیازمند بررسی های پیچیده‌تری هستند.

همانند ژن DMD اکثر جهش های نقطه ای در اسپرماتوژنز و در طول میوزِ مرد رخ می‌دهند در حالیکه حذف توالی‌های ژن فاکتور VIII در اووژنز (میوز زن) رخ می‌دهند. احتمالاً دلیل این امر این است که کروموزوم X مردها در طول میوز با هیچ همولوگی جفت نمی‌شود و به همین خاطر احتمال وقوع کراسینگ اور درون کروموزومی در آن بالا می‌رود.

با توجه به اینکه ژن فاکتور VIII در زنان بیان تک آللی دارد (یکی از آلل ها غیرفعال می شود)، برخی زنان ناقل ژن جهش یافته ممکن است نسبت به حالت عادی قدرت انعقاد خون کمتری داشته

باشند. تشخیص ناقلین با استفاده از بررسی میزان فعالیت انعقادی خون نسبت به سطح آنتی ژن های فاکتور VIII انجام می‌شود. البته آنالیز لینکاژ جایگزین این روش شده است که در آن از مارکرهای پلی مورفیک درون ژنی استفاده می‌شود. گاهی اوقات در خانواده‌هایی که هموفیلی A شدید دارند تشخیص پیش از تولد توصیه می‌شود. در این گونه مواقع بررسی جهش‌ها و یا آنالیز لنیکاژ صورت می گیرد.

هموفیلی B

ژن کدکننده فاکتور IX حدود ۳۴kb طول و هشت اگزون دارد. بیش از ۸۰۰ جهش نقطه ای مختلف تاکنون در آن شناسایی شده است همچنین در مواردی حذف و دخول توالی ها گزارش شده است. آنالیز یک ناحیه ۲/۲kb از ژن می تواند تا حد ۹۶٪ از کل جهش ها را پوشش دهد. سایر جهش ها را نیز می توان با تعیین توالی مابقی ژن شناسایی کرد.

یک واریانت نادر از بیماری به نام هموفیلی B لیدن (Leyden) خصوصیاتی متفاوت از بیماری اصلی دارد و بیان بیماری وابسته به سن است. در دوران کودکی بیماری بسیار شدید است و سطح فاکتور IX کمتر از ۱٪ حالت طبیعی است. پس از بلوغ این میزان افزایش یافته و به ۵۰٪ می رسد، در این حالت بیمار هیچ گونه علائم بالینی ندارد. احتمالاً هموفیلی B لیدن بر اثر جهش در پروموتر ژن فاکتور IX رخ می دهد.

فصل۱۳: وراثتِ چند ژنی

ناهنجاری‌های زیادی وجود دارند که تجمع خانوادگی را نشان می‌دهند، اما نمی توان آنها را در هیچ کدام از الگوهای توارث مندلی جای داد.

برای اینکه عوامل زیاد ژنتیکی و محیطی در ایجاد این اختلالات دخالت دارند به آنها وراثت چندعاملی (Multifactorial) می‌گویند.

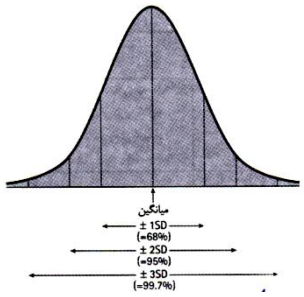
۳ میلیارد جفت باز موجود در هر فرد ۹۹/۹٪ با هم یکسان هستند. همچنین این به آن معنی می باشد که بصورت میانگین افراد موجود روی کره زمین نسبت به هم از لحاظ ژنتیکی ۰/۱٪ متفاوتند وعلت اینکه چرا برخی از افراد احتمال زیادی نسبت به بیماری خاص یا نسبت به سلامتی در مقایسه با افراد دیگر جمعیت دارند، در این ۰/۱٪ نهفته است.

وراثت چندژنی یا کمّی (Quantitative) شامل به ارث رسیدن و بیان یک فنوتیپ خاص توسط چند ژن واقع شده در جایگاههای متفاوت است که هرکدام یک اثر افزایشی اندک اعمال می نمایند. «افزایشی[۱]» بدین معنی که اثرات این ژنها جمع پذیر هستند یعنی هیچ یک از ژنها نسبت به دیگری غالب یا مغلوب نیستند.

هرچه تعداد لوکوس ها بیشتر باشد، توزیع انواع فنوتیپ ها بصورت افزاینده‌ای شبیه منحنی نرمال می‌شود، و این تاییدی بر این نظریه است که صفتی مانند قد با تعداد زیادی ژن در لوکوس‌های متفاوت که دارای اثر افزایشی است، تنظیم می‌شود.

---

۱ Additive



شکل ۲۷: منحنی توزیع نرمال

در صورتیکه صفتی بدون تأثیرپذیری خارجی وراثت چندژنی خالص را نشان دهد، مقادیر زاده های آنها، توزیع یکنواختی در اطراف میانگین مقادیر والدینشان نشان خواهد داد.

بر اساس مدل استعداد/آستانه، تمام عوامل محیطی و ژنتیکی که باعث ایجاد یک اختلال چندعاملی می‌شوند، یک واحد تحت عنوان Liability و یا استعداد در نظر گرفته می‌شوند.

Liability تمام افراد یک جمعیت متغیر پیوسته‌ای را ایجاد می‌کند که هم در جمعیت عمومی و هم در خویشاوندان فرد مبتلا توزیع طبیعی خواهد داشت. با اینحال، منحنی این خویشاوندان به سمت راست جابه جا می شود و میزان این جابه‌جایی، با نزدیکی روابط خویشاوندی به فرد مبتلا، ارتباط مستقیم دارد.

جدول ۲۳: درجه های خویشاوندی

خویشاوندی	نسبت ژن‌های مشترک
درجه اول والدین خواهر و برادرها بچه‌ها	۱/۲
درجه دوم دائی‌ها، خاله‌ها، عموها و عمه‌ها برادرزاده‌ها و خواهرزاده‌ها پدر بزرگ‌ها و مادر بزرگ‌ها نوه‌ها خواهر و برادرهای ناتنی	۱/۴
درجه سوم دائی‌زاده‌ها- خاله‌زاده‌ها- عموزاده‌ها- عمه‌زاده‌ها پدر و مادرِ پدر بزرگ و مادر بزرگ نتیجه‌ها	۱/۸

اثرات مدل آستانه/استعداد

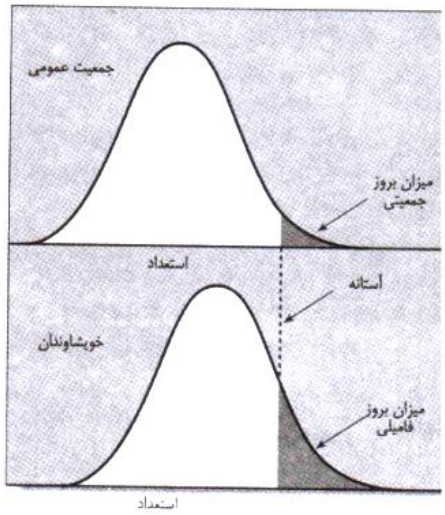
۱- میزان بروز بیماری در خویشاوندان بیمارانی که به شدت مبتلا شده‌اند بیشتر است شاید به این دلیل که آنها انحراف بیشتری در طول منحنی استعداد دارند.

۲- خطر ابتلا در بین خویشاوندان نزدیک بیمار بیشتر است و در خویشاوندان دورتر به سرعت کاهـــــش می‌یابد.

۳- اگر بیش از یک خویشاوند نزدیک مبتلا باشد، خطر ابتلا خویشاوندان دیگر افزایش می-یابد.

۴- اگر بیماری در افراد جنس خاصی شایعتر باشد، و فرد مبتلا از جنـسی باشـــــــد که کمتر مبتلا می‌شود خویشاوندان او احتمال ابتلای بیشـــــتری نسبت به خویشاوندان فرد مبتلا از همان جنس را خواهند داشت.

۵- ریسک وقوع مجدد برای خویشاوندان درجه اول (یعنی خواهر و برادر و فرزندان) با جذر میزان بروز در جمعیت برآورد می شود. بنابراین، اگر میزان بروز 1/100 باشد، خـــــطر ابتلای خواهر و برادرها و فرزندان تقریباً برابر 1/32 یا ۳٪ خواهد بود.



شکل ۲۸: منحنی های فرضی استعداد در جمعیت عمومی و در خویشاوندان برای یک اختلال ارثی که در آن مستعد کننده های ژنتیکی چمد عاملی

وراثت پذیری (Heritability)

وراثت‌پذیری نسبتی از واریانس فنوتیپی کل بیماری است که در اثر واریانس ژنتیکی پدید می‌آید. هرچه میزان وراثت پذیری بیشتر باشد نقش عوامل ژنتیکی بیشتر خواهد بود.

اگر مشخص شود یک منطقه کروموزومی در ایجاد استعداد دخالت دارد، مرحله بعدی کوچکتر کردن منطقه با روش «تعیین نقشه دقیق[1]» است. در قویترین روش، از تعیین نقشه با عدم تعادل پیوستگی[2] (LD) برای تهیه هاپلوتیپ ها استفاده می‌شود و **این عمل بوسیله تعیین ژنوتیپ SNPهای واقع در درون آن ناحیه انجام می‌گیرد.**

مطالعات همبستگی(Association studies)

مطالعات همبستگی (همراهی) بیماری با مقایسه میزان بروز یک واریانت خاص در بیماران مبتلا و میزان بروز در گروه کنترلِ کاملاً مشابه انجام می‌شود که معمولاً این روش را مطالعات «مورد-شاهد» (Case-control) می نامند.

اگر میزان بروز در دو گروه به اندازه کافی متفاوت باشد، این تفاوت شواهدی برای همراهی مثبت یا منفی به دست می دهد.

در سیستم HLA، یکی از قویترین همبستگی ها، همراهی بین اسپوندیلیت انکیلوزینگ[3] و آلل B27 است. این همراهی تقریباً در ۹۰٪ تمام بیماران و تنها در ۵٪ کنترل ها دیده می‌شود.

قدرت یک همراهی HLA، با نسبت خطر ایجاد بیماری در افرادی که این آنتی ژن را دارند به خطر ایجاد بیماری در افرادی که فاقد این آنتی ژن هستند مشخص می شود. این نسبت را **نسبت احتمال** (Odds ratio) می‌گویند که شاخصی از فراوانی وقوع بیماری در افراد حاوی یک مارکر خاص نسبت به افراد فاقد آن مارکر است.

---

[1] Fine mapping
[2] Linkage disequilibrum
[3] Ankylosing spondylitis

اگر شواهد گویای یک همراهی قوی باشد، بیانگر آن است که آللی که توسط لوکوس مارکر کد می شود مستقیماً در ایجاد بیماری نقش دارد (یعنی لوکوس مستعدکننده) یا اینکه لوکوس مارکر در عدم تعادل پیوستگی با یک لوکوس مستعدکننده بسیار نزدیک به آن است.

تخمین زده می شود تا ۱۰ میلیون SNP در ژنوم انسان وجود داشته باشد، SNPهای زیادی در عدم تعادل پیوستگی بوده، بنابراین با هم به ارث می‌رسند.

نواحی که SNPها به هم متصل هستند هاپلوتیپ نامیده می‌شوند. یک SNP منفرد را می توان به عنوان «نشانه»(Tags) یک هاپلوتیپ انتخاب کرد که آنها را SNPهای نشانه (Tag SNPs) می‌نامند. پروژه بین المللی HapMap هاپلوتیپ های جمعیت های مختلف را تعیین می‌کند.

فصل ۱۴: ژنتیک جمعیت

تنوع ژنتیکی:

منشا اختلافات بین گونه‌ها، جهش‌ها هستند. به دو دلیل جهش‌ها در جمعیت پایدار می‌شوند:

انتخاب طبیعی و شانس

انتخاب طبیعی، آلل‌های نادرتر را در جمعیت حفظ می‌کند ولی در بعضی موارد نیز تغییر در فراوانی آلل‌ها به رانش ژنتیکی[1] مربوط می‌شود.

تکامل نئوداروینی: ترکیبی از ژنتیک جمعیت و انتخاب طبیعی است. چنانچه آلل‌های مغلوب، نادر باشند کمتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند. هتروزیگوت‌ها از آلل‌های مغلوب حمایت می‌کنند. چنانچه روند انتخابی بر علیه هتروزیگوت‌ها باشد، آلل‌های کمیاب حذف می‌شوند.

بنابراین: انتخاب به جای صفات فنوتیپی، بر روی آلل‌ها عمل می‌کند.

گونه و گونه‌زایی:

گونه‌های مختلف تبادل ژنتیکی ندارند. این امر مهم‌ترین اصل در گونه‌زایی است.

Deme: یک جمعیت بومی که با هم آمیزش دارند و از جمعیت جغرافیایی متمایز می‌شوند.

انتخاب طبیعی:

شرایط محیطی بر اندازهٔ جمعیت فشار وارد کرده و افراد یک

گونه را وادار به رقابت بر سر منابع محدود می‌کند. لذا در نتیجهٔ انتخاب طبیعی آلل‌های مناسب برای بقای گونه‌ها، در جمعیت فراوان می‌شوند.

---

[1] Genetic drift

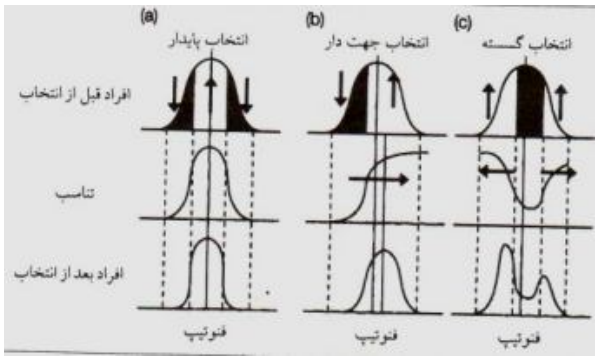
نکته: انتخاب طبیعی بر روی تنوع تاثیر می‌گذارد، اگر تنوعی وجود نداشته باشد، انتخاب طبیعی نیز بی تاثیر است.

انواع انتخاب:

۱) **انتخاب پایدار:** فنوتیپ‌هایی را که دارای انحراف زیاد هستند را حذف می‌کند.

۲) **انتخاب جهت‌دار:** یک حالت بهینهٔ جدیـــــد را انتخاب می‌کند و بر علیه افرادی که در یک انتهای نمودار قرار دارند عمل می‌کند. باعث می‌شود تا صفت میانگین به سمت یک اُپتیموم جدید تغییر کند. جابجایی صفات وقتی صورت می‌گیرد که دو گونه با هم رقابت می‌کنند.

۳) **انتخاب گسسته:** این انتخاب بر علیه فنوتیپ اصلی عمل می‌کند و معمولاً دو اُپتیمومِ انتهای توزیع را حفـظ می‌کند. این انتخاب می‌تواند خود را بصورت تفاوت جنس نشان دهد. این نوع انتخاب دو نوع فنوتیپ مجزا را در یک جمعیت انتخاب می‌کند.



شکل ۲۹: انواع انتخاب طبیعی

انتخاب جنسی

نرها پتانسیل تولید مثلی بیشتری نسبت به ماده‌ها داشته و در بسیاری از گونه‌ها شانس بیشتری برای موفقیت دارند. **رقابت بین جنسی**، عبارت است از رقابت بین افراد یک جنس که یک نوع رقابت مهاجمانه است.

ژن‌ها/ DNAی خودخواه

اگر بخشی از ژنوم، بتواند خود را در حین تقسیم و لقاح، به نسل بعد منتقل کند شانس بیشتری برای بقا دارد. این قطعه، می‌تواند یک ژن مفید و یا حتی یک ژن مضر باشد. این ژن را ژنِ خودخواه می‌نامند. این ژن می‌تواند بین خویشاوندان توزیع شود که این نوع انتقال، **گزینش خویشاوندی** نامیده می‌شود.

ترانسپوزون‌ها (عناصر متحرک) که در ژنوم قدرت جابجایی دارند، از جمله قطعاتِ خودخواهِ DNA هستند.

تعادل هاردی– واینبرگ:

اصل پایه‌ای ژنتیک جمعیت، قانـــــــــونِ تعـــادل هاردی – واینبرگ است. لازم است بتوانیم با استفاده از ارقام مربوط به بروز یک بیماری ارثی یا منفعت ژنتیکی دیگر، فراوانی ژنوتیپهای خاص را تعیین کنیم و از آنها فراوانی آللـــهای خاص مسئول ژنوتیپهای مختلف را استنباط کنیم. اگر جمعیتی برخی از خصوصیات را داشته باشد یک رابطـــــه ساده ریاضی به نام قانون هاردی – واینبرگ، برای محاسبه ژنوتیپ‌ها از روی فراوانی آلل‌های وجود دارد .

خصوصیات یک جمعیت متعادل:

- تمام افراد جمعیت بایستی از نظر تولید مثل باهم یکسان باشند.
- جمعیت باید از تعداد زیادی افراد تشکیل شده باشد.
- آمیزش به صورت تصادفی باشد.
- نباید مهاجرت به درون یا به بیرون جمعیت صورت بگیرد.
- بایستی جهش در حالت تعادل باشد.

نقص هر کدام از شروط بالا می‌تواند باعث تغییر فراوانی ژنها و لذا بهم خوردن تعادل ژنتیکی گردد.

خصوصیات قانون تعادل:

خاصیت اول قانون تعادل

فراوانی سه ژنوتیپِ AA، Aa، و aa به صـــــورت بسط دو جمـــلهای $(p+q)^2= p^2 + q^2 + 2pq$ نشان داده می‌شـــود. p فراوانیِ آلل A و q فراوانی آلل a در گنجنهٔ ژنی است. ترکیب آلل‌ها به صورت تصـــــادفی بوده و ژنوتیپ‌های حاصل تصادفی هستند. احتمال ایجاد ژنوتیپ AA برابر p^2 ، aa برابر q^2 و Aa برابر 2pq است.

خاصیت دوم قانون تعادل

درصد ژنوتیپ‌ها از نسلی به نسل بعد تغییر نمی‌کند. یعنی هرگاه در جمعیتی که ژنوتیپ‌های AA ، Aa، و aa با نسبت‌های $p^2: 2pq: q^2$ وجـــــود دارند، لقاح تصادفی صورت بگیرد، فروانی ژنوتیپ‌ها در نسل بعـــــدی به صورت درصدهای نسبی ثابت خواهد ماند.

نتایج قانون تعادل

اگر توان دوم فراوانی ژنوتیپی هتروزیگوت‌ها در یک جمعیت برابر چهار برابر حاصل ضرب فراوانی دو ژنوتیپ هموزیگوت، در جمعیت باشد، در این حالت می‌گوییم که جمعیت‌ها به صورت متعادل است. در یک جمعیت بزرگ که آمیزش‌ها به صورت تصادفی انجام می‌شود، و تمام ژنوتیپ‌ها از نظر قدرت زنده ماندن یکسان هستند، فراوانی ژنی در یک نســـــل بستگی به فراوانی ژنی و نه فراوانی ژنوتیپی نسل قبل دارد. جمعیتی که دارای این خاصیت باشد، اصطلاحاً گویند در حالت تعادل[1] است. طبق قانون هاردی – واینبرگ اگر یک جمعیت در حال تعادل نباشد، فقط یک نسل آمیزش، کافی است که آن را به حالت تعادل در آورد .

کاربرد قانون تعادل

---

[1] equilibrium

کاربرد اصلی قانون هاردی – واینبرگ در ژنتیک پزشکی در مشاوره ژنتیکی برای اختلالات اتوزومی مغلوب است. در مورد بیماری فنیل کتونوریا، فروانی هموزیگوت‌های مبتلا در جمعیت را می‌توان دقیقاً تعیین کرد، زیرا بیماری از طریق برنامه‌های غربالگری در نوزادان شناسایی می‌شود. افراد هتروزیگوت ناقلان خاموش هستند و اندازه‌گیری مستقیم میزان بروز آنها در جمعیت از روی فنوتیپ‌ها غیر ممکن است. قانون تعـــــادل هاردی – واینبرگ، برآورد فراوانی هتروزیگوت‌ها و استفاده از آن-ها برای مشاوره ژنتیکی را مقدور می‌سازد .

عواملی که تعادل هاردی – واینبرگ را بهم می‌زنند:

در دنیای واقعی ژنتیک پزشکی شامل جمعیت‌های انسانی و آلل‌های بیماری، خصوصیات جامعه متعادل صدق نمی‌کنند ژنوتیپ‌های موجود در یک جمعیت ممکن است در تعادل هاردی – واینبرگ نباشند. از عوامل بر هم زننـــــــده تعادل می‌توان آمیزش‌های غیر تصادم را نام برد که شامل آمیزش‌های خویشاوندی و غیر خویشاوندی است. از طرف دیگر بعضی باعث تغییر فراوانی ژن‌هایی می‌شوند که شامل موارد زیر هستند:

مهاجرت

میزان تغییر فراوانی ژنی در جمعیتی که مهاجرت در آن صورت می‌گیرد بستگی به میزان مهاجرت و تفاوت بین فراوانی‌های ژنومی بومی‌ها و مهاجرین دارد .

جهش

اگر ژن جدیدی در اثر جهش در یک جمعیت بوجود آید احتمال بقای این ژن بسیار کم است ولی عاملی که باعث تغییر فراوانی در اثر جهش می‌شود، فراوان بودن جهش است .

گزینش

یکی از مهمترین عوامل تغییرات فراوانیِ ژن‌ها قدرت باروری حاملین آن است. انواع مکانیزم‌هایی که قدرت باروری یک ژنوتیپ را تغییر می‌دهد، گزینش نام دارد .

رانش یا دریفت

رانش ژنتیکی به علت اینکه جوامع از نظر اندازه محدود هستند، ایجاد می‌شود. بطوری‌که خطای نمونه‌ای سبب تغییرات فراوانی آنی می‌شود. جهش‌های خنثی یا جهش‌های برگشتی بیشتر تحت تاثیر رانش ژنتیکی هستند و انتخاب طبیعی بر روی آن‌ها تاثیر کمتری می‌گذارد.

دریفت می‌تواند جمعیت‌هایی که اختلافات جزئی دارند را کامل متمایز کند.

اصل هاردی– واینبرگ:

بدون اینکه تعداد نسل‌های مورد مطالعه، در نظر گرفته شود، فراوانی نسبی آلل هاردر یک ژن همیشه ثابت است. تعداد افرادی که ژنوتیپ‌های متفاوت دارند توسط کاهش یا افزایش جمعیت تغییر می یابد. این در حالی است که فراوانی نسبی آنها همواره ثابت است.

اگر فراوانی نسبی هر ژنوتیپ با فراوانی p^2، $2pq$، q^2 تغییری نکند می توان نتیجه گرفت که جمعیت برای آن ژنوتیپ خاص دارای تعادل هاردی– واینبرگ است.

این مطالب در مورد جمعیت «ایده آل» صحیح است. جمعیت «ایده آل»، جمعیتی بزرگ است که در آن تمامی ازدواج ها تصادفی‌اند و هیچ جهش جدید و یا انتخابی به سود یا بر علیه یک ژنوتیپ خاص وجود ندارد.

در اختلالات ژنتیکی، عوامل زیادی توسط اثر بر توزیع ژن‌ها در جمعیت یا توسط تغییر فراوانی ژنها، تعادل هاردی– واینبرگ را بر هم می زنند. این عوامل عبارتند از: ۱– ازدواج های غیرتصادفی ۲– جهش ۳– انتخاب ۴– کوچک بودن جمعیت ۵– جریان ژنی (مهاجرت)

ازدواج تصادفی[1] یا پان میکسی[2] به همسر گزینی بدون دخالت ژنوتیپ او گفته می‌شود.

ازدواج غیرتصادفی با دو مکانیسم افزایش فراوانی هموزیگوت‌های مبتلا را موجب می‌شود: ازدواج انتخابی[3] و هم خونی[4].

در یک جامعه شیوع هم خونی منجر به افزایش نسبی فراوانی هموزیگوت‌های مبتلا شده و فراوانی نسبی هتروزیگوت‌ها را کاهش می‌دهد.

اگرچه جهش‌ها به مقدار گوناگون در تمام لوکوس‌ها اتفاق می‌افتند ولی معمولاً با از بین رفتن آلل‌های جهش یافتهٔ متاثر از کاهش سازگاری[5] افراد مبتلا، اثر این جهش‌ها خنثی می‌شود.

در جمعیت «ایده آل» انتخابی به نفع یا بر علیه یک ژنوتیپ خاص مشاهده نمی‌شود. اما احتمالاً، برای صفات زیان آور، انتخابِ منفی روی می‌دهد و مبتلایان سازگاری تولیدمثلی کمی نشان می‌دهند.

پدیدهٔ انتخاب توسط افزایش سازگاری در افراد، می تواند در جهت عکس نیز عمل نماید.

در تعدادی از اختلالات اتوزومال مغلوب، هتروزیگوت ها در قیاس با هموزیگوت‌های غیرمبتلا، افزایشی را در سازگاری نشان می‌دهند. این رویداد برتری هتروزیگوتی[6] یا Overdominance گفته می شود که در تعادل هاردی-واینبرگ ایجاد اختلال می‌کند.

رانش ژنتیکی تصادفی

در جمعیت کوچکی با نوسان آماری تصادفی، یک آلل می‌تواند به صورت تصادفی به تعداد زیادی از فرزندان انتقال یابد، که این امر باعث تغییر بسیاری در فراوانی آلل از یک نسل به نسل بعد می‌شود، و باعث اختلال تعادل هاردی- واینبرگ می شود. این پدیده را رانش ژنتیکی تصادفی می نامند. اگر آللی کاملاً از بین برود گفته می شود منقرض شده است و آلل دیگر در حال تثبیت شدن است.

---

[1] Random mating
[2] Panmixis
[3] Assortative mating
[4] Consanguinity
[5] Fitness
[6] Heterozygotic advantage

اندازه‌گیری فراوانی آلل‌ها:

فراوانی یک آلل (مثل A): تعداد آلل‌های A تقسیم بر تعداد کل آلل‌های مربوط به آن لوکوس

تعداد آلل‌های A: هر هموزیـــــــگوت دو آلل A و هر هتروزیگوت، یک آلل A دارد.

بنابراین:

تعداد آلل‌های A = ۲ x (تعداد AA) + تعداد Aa

فراوانی آلل A: تعداد آلل‌های A تقسیم بر تعداد کل (2N)

اگر p فراوانی آلل A باشد، پس:

$$p = \frac{n(A)}{2N} = \frac{2n(AA) + n(Aa)}{2N}$$

اگر q فراوانی آلل a باشد، پس:

$$p = \frac{n(a)}{2N} = \frac{2n(aa) + n(Aa)}{2N}$$

توجه: $p+q=1$ و $n_a + n_A = 2N$

چنانچه بیش از دو ژن مطرح باشند، فراوانی آن‌ها بهمین ترتیب محاسبه می‌شود.

$$(p+q+r)^2 = p^2 + 2pq + 2pr + q^2 + 2qr + r^2 = 1$$

p= احتمال آلل A، q= احتمال آلل a ، و r= احتمال آلل a'

p^2= احتمال هموزیگوت AA

q^2= احتمال هموزیگوت aa

r^2= احتمال هموزیگوت a'a'

2pq= احتمال هتروزیگوت Aa

2pr= احتمال هتروزیگوت Aa'

2qr= احتمال هتروزیگوت 'aa

مثال: الف) فراوانی گروه‌های خـــــــونیِ ABO در قفقازی‌های نیویورک تقریباً ۴۹٪ گروه O، ۳۶٪ گروه A، ۱۲٪ گروه B، و ۳٪ گروه AB است. فراوانی‌های آللی در این جمعیت چقدر است؟ ب) در مورد جمعیت داده شده در قسمت الف، چند درصد از افراد واجد گروه خونی A، احتمالاً هموزیگوت هستند؟

P= احتمال آلل A، q= احتمال آلل B، r= احتمال آلل O

الف)

فراوانی آلل A:

$A+O=(p+r)^2=p^2+2pr+r^2$

$p=\sqrt{A+O}-r \Rightarrow p=\sqrt{A+O}-\sqrt{O}$

$p=\sqrt{0.86+0.49}-\sqrt{0.49} \Rightarrow \mathbf{p=0.22}$

فراوانی آلل B:

$B+O=(q+r)^2=q^2+2qr+r^2$

$q=\sqrt{B+O}-r \Rightarrow q=\sqrt{B+O}-\sqrt{O}$

$q=\sqrt{0.12+0.49}-\sqrt{O} \Rightarrow \mathbf{q=0.08}$

فراوانی آلل O:

$r=\sqrt{O} \Rightarrow r=\sqrt{O} \Rightarrow \mathbf{r=0.7}$

کنترل: $p+q+r=1 \Rightarrow 0.22+0.08+0.7=1$

ب)

تعداد هموزیگوت‌های A :

$p^2=(0.22)^2=0.48$

تعداد هتروزیگوت‌های A

$$2pr= 2(0.22)(0.7) = 0.308$$

کل افراد گروه خونی A ⇦ 0.48 + 0.308 = 0.356

جریان ژنی:

اگر آلل های جدید بعلت مهاجرت و ازدواج‌های جدید، وارد یک جمعیت شوند، فراوانی آن آلل‌ها تغییر می یابد. این پراکنش تدریجی آلل‌ها در محدودهٔ جغرافیایی یا نژادی را جریان ژنی[1] می‌گویند.

چنانچه میزان بروز بیماری برابر [ ] باشد آنگاه $q^2=$ [ ] و q= [ ] خواهد بود و چون p+q=1 است در نتیجه، p= [ ] می‌باشد. می‌توان فراوانی ناقل‌ها یا ۲pq را بدین صورت بدست آورد: [ ] x [ ] x 2 که تقریباً برابر [ ] می‌شود.

در نتیجه با دو برابر کردن جذر میزان بروز بیماری می توان فروانی ناقل را بطور تقریبی بدست آورد.

چندشکلی ژنتیکی:

وجود دو یا چند شکل ژنتیکی گوناگون (آلل ها یا توالی‌های مختلف DNA) در یک جمعیت چندشکلی[2] گفته می‌شود و نادرترین آنها هم نمی‌تواند تنها با جهش حفظ شود.

لوکوسی که حداقل دو آلل در آن وجود دارد یک لوکوس چندشکل است و فراوانی هریک از آنها بیشتر از ۱٪ است. واریانت های نادر به آلل‌های با فراوانی کمتر از ۱٪ گفته می‌شود.

---

[1] Gene flow
[2] Polymorphism

در هنگام الکتروفورز تعداد زیادی از آنزیم ها تفاوت های چندشکلی از خود نشان می دهند که ایزوزیم گفته می‌شوند.

ارزش یک سیستم چند شکلیِ خاص را با تعیین محتوای اطلاعات چندشکلی آن (PIC)[1] می‌توان تعیین کرد. هرقدر میزانPIC بیشتر باشد، یک مارکر چند شکل، ارزش بالا تری در آنالیز پیوستگی و ردیابی ژن‌ها دارد.

به بررسی روش‌هایی که با آن‌ها یک اختلال در خانواده ها انتقال می یابد آنالیز تفکیک[2] می‌گویند که میتوان به الگوی وراثت آن دست یافت.

پیوستگی ژنتیکی:

در مورد ژن‌هایی که بر روی یک کروموزوم مستقر هستند یعنی ژنهایی که سین تنی[3] دارند قانون سوم مندل (اصل جور شدن مستقل)، صحیح نیست.

فاز پیوستگی:

آلل‌های لوکوس‌های پیوسته که بر روی یک کروموزوم واقعند را اصطلاحاً در حالت اتصال[4] می‌گویند، ولی آنهایی که بر روی دو همولوگ مختلف از یک کروموزوم واقع هستند را حالت منقطع[5] می نامند.

معمولاً کسر نوترکیبی[1] که با حروف یونانی θ نشان داده می‌شود معیاری برای سنجش فاصله بین دو لوکوس است و به عبارت واضح تر نشانهٔ احتمال وقوع کراسینگ اور بین آن دو لوکوس می‌باشد.

---

[1] Polymorphic information content
[2] Segregation analysis
[3] Synteny
[4] Coupling
[5] Repulsion

برای دولوکوس ناپیوسته θ برابر ۰/۵ است زیرا به طور متوسط ژن‌های مستقر در لوکوس‌های مجزا، در ۵۰٪ از تقسیم های میوز از هم جدا می‌شوند.

اگر θ برابر ۰/۰۵ باشد یعنی به طور متوسط، آلل‌های سین‌تنی ۱۹ بار در هر ۲۰ بار تفکیک میوزی از هم تفکیک میشوند و فقط در یک میوز از هر ۲۰ میوز، کراسینگ اور بین آنها رخ می-دهد.

واحد اندازه گیری پیوستگی ژنتیکی، واحد نقشه یا سانتی

مورگان گفته می‌شود. اگر دو لوکوس، یک سانتی مورگان از هم فاصله داشته باشند، فقط یک کراسینگ اور در هر ۱۰۰ میوز مشاهده می شود (یعنی θ=۰/۰۱).

ژنوم انسان در افراد مذکر درحدود ۳۰۰۰cM طول دارد. زیرا که به طور فیزیکی ژنوم هاپلوئید انسان حدود طول $3\times10^9 bp$ دارد، ۱cM تقریباً با $10^6 bp$(۱Mb یا ۱۰۰۰kb) برابر است.

رابطه بین واحدهای نقشه پیوستگی و فاصله فیزیکی، خطی نیست. بعضی نواحی کروموزومی مستعد نوترکیبی هستند که تحت عنوان «نقاط داغ» نامیده می‌شوند.

نوترکیبی در هنگام میوز در زنان بیشتر از مردان دیده می‌شود. در زنان، طول پیوستگی ژنوم درحدود ۴۲۰۰Cm پیشنهاد شده است.

اغلب در انسان در میوز I، یک یا دو نوترکیبی بین هر جفت کروموزوم همولوگ ایجاد می شود و در کل حدود ۴۰ نوترکیبی درسراسر ژنوم اتفاق می‌افتد.

در نزدیکی سانترومرها تعداد دفعات نوترکیبی بسیار کم و در نواحی تلومری بسیار زیاد است.

آنالیز پیوستگی برای تعیین محل استقرار ژن‌ها در ژنوم به عنوان ابزار بسیار دقیق به کار می رود. این روش بر اساس بررسی تفکیک ژن بیماری در خانواده های بزرگ با استفاده از مارکرهای چند شکلی خاصِ هر کروموزوم صورت می‌گیرد. در نتیجه یک مارکر بیشتر از وضعیت تصادفی، همراه بیماری تفکیک شده و منتقل می‌شود، یعنی لوکوس‌های مارکر و بیماری بهم پیوسته هستند.

---

[1] Recombination fraction

اساس آنالیز پیوستگی شامل استفاده کردن از نسبت های احتمالی است که لگاریتم آنها تحت نام نمره LOD[۱] (لگاریتم نسبت احتمال) (LOD scores) گفته می‌شوند.

در بررسی تفکیک آلل‌های موجود در دو لوکوس که شاید پیوسته باشند، مجموعه‌ای از نسبت های احتمـــــــالی برای مقدارهای گوناگون کسر نوترکیبی (θ) از $\theta=0$ تا $\theta=0/5$ حساب می‌شود.

برای یک مقدار خاص از θ، نسبت احتمال بدین شکل محاسبه می‌شود:

احتمال اطلاعات مشاهده شده در حالت پیوستگی لوکوس‌ها ضربدر مقدار نـوترکیبی θ تقسـیم بـر احتمال اطلاعات بدست آمده در صورت عدم پیوستگی لوکوس ها $(\theta=0/5)$

لگاریتم این نسبت را در مبنای ۱۰ ارزش LOD می‌گویند و با Z نشان می دهند:

$$LOD(\theta)=\log_{10}[L\theta / L_{0/5}]$$

بعنوان مثال وقتی یک مقاله تحقیقاتی مطرح می کند که پیوسـتگی یـک بیمـاری بـا یـک مـارکر DNA با ارزشz یا LOD برابر ۴ که در کسر نوترکیبی (θ) ۰/۰۵ تعیین گشته است، بیان مـی کنـد که نتایج در خانواده‌های تحت بررسی نشان می‌دهد که احتمال اینکه لوکوس بیماری و مارکر بسیار بـا هم پیوسته اند (یعنی 5cm از هم جدا هســتند) $۱۰^{۴}$ (۱۰/۰۰۰) بار

بیشتر از احتمال ناپیوسته بودن آنها است.

میزانی از θ که بیشترین ارزش LOD را دارد به عنوان بهترین تخمـین کسـر نـوترکیبی در نظـر گرفته می شود که این روش، روش «حداکثر احتمال» گفته می‌شود.

اگر Z بیشتر از ۳ باشد نشان دهندۀ پیوستگی، و اگر ارزش Z کمتر از ۲ باشد نشان می‌دهد کـه دو لوکوس پیوسته نیستند.

---

[۱] Logarithm of odds

معمولاً برای تعیین محل لوکوس یک بیماری در یک منطقه کروموزومی خاص آنالیز پیوستگی دو نقطه ای را به کار می برند که موقعیت لوکوس بیماری را تقریباً نشان می دهد. مرحله بعد، آنالیز پیوستگی چند نقطه‌ای به کمک استفاده از یک سری مارکرهای چند شکل است که در منطقه لوکوس بیماری قرار دارند. این روش، تعیین دقیق لوکوس بیماری را در محدوده کوچکی که قبلاً توسط تعداد کمی لوکوس مارکر تعیین گشته است را ممکن می سازد.

برای تعیین کمترین فاصله ممکن برای لوکوس بیماری، آنالیز پیوستگی چند نقطه ای به کار می رود، به طوریکه با روش های تعیین نقشه فیزیکی بتوان ژن بیماری را جدا کرد.