

الله الرحمن الرحيم

## دعای مطالعه

اللَّهُمَّ أَخْرِجْنِي مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَأَكِرِّمْنِي بِنُورِ الْفَهْمِ

اللَّهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا أَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَ انْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عِلْمِكَ

بِرَحْمَتِكَ يَا أَرَحَمَ الرَّاحِمِينَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بکشای بر مادر های رحمت را و بکسران کنج های داشت را به امید رحمت

تو ای مربان ترین مربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوسست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز بی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

# کتاب جامع دکتر خلیلی

## ژنتیک پزشکی

ویژه‌ی دانشجویان و داوطلبان کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی (Ph.D) ژنتیک پزشکی،  
رشته‌های علوم پایه‌ی پزشکی، دندانپزشکی، داروسازی

### مؤلف:

سasan شعبانی

(کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

### همکاران:

جواد صدری لرد - فاطمه سلیمانی - مهسا زرگر

مسلم جاویدان - شاهین آغمیری - حسین رستمیان

### ویراستار علمی:

دکتر رومینا دستمالچی

(فارغ‌التحصیل ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

### تحت نظرارت:

دکتر سید محمدحسین قادریان

(دانشیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)



سروشناستامه	: شعبانی، سasan، ۱۳۷۱ -
عنوان و نام پدیدآور	: رُنْتِيك پزشکي: ويژه‌ي دانشجويان و داوطلبان کارشناسى ارشد و دكتري تخصصي ... / مولف سasan شعبانی، همکاران جواد صفدری لرد ... [و دیگران]؛ ويراستار علمي رومينا دستمالچي؛ تحت نظرالرت سيد محمدحسين قادریان.
مشخصات نشر	: تهران: گروه تاليفي دكتر خليلي، ۱۴۰۲
مشخصات ظاهری	: ۴۸۰ ص.
فروست	: كتاب جامع دكتر خليلي.
شابک	: 978-600-422-626-4
وضعیت فهرست نویسی	: فيپا
یادداشت	: همکاران جواد صفدری لرد، فاطمه سليماني، مهسا زرگر، مسلم جاويidan، شاهین آغميری، حسين رسميان
یادداشت	: چاپ دوم.
موضوع	: رُنْتِيك پزشکي - راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: Medical genetics - Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: صفدری لرد، جواد، ۱۳۷۵ -
شناسه افزوده	: دستمالچي، رومينا، ۱۳۶۰ - ويراستار
شناسه افزوده	: قادریان، سيد محمدحسين، ۱۳۴۶ -
ردهبندی کنگره	: RB155
ردهبندی دیوبی	: ۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی	: ۸۴۱۴۸۸۹

## نام کتاب: جامع رُنْتِيك پزشکي

مؤلف: سasan شعبانی

ناشر: گروه تاليفي دكتر خليلي

نوبت و سال چاپ: دوم . ۱۴۰۲ .

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: شباب

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فني و هنري: مریم آرده

تاپ و صفحه آرایي: بیتنا اندوزفر

بهاء: ۳۹۰۰۰ تومان

آموزشگاه دكتر خليلي: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

فروشگاه: تهران . خیابان انقلاب . رو به روی درب اصلی دانشگاه تهران . پاساز فروزنده . طبقه همکف . پلاک ۳۳۱

تلفن: ۰۲۱۶۶۴۸۹۳۷۵ . ۰۲۱۶۶۴۸۹۳۴۹

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب سينما پارس . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: ۰۹۱۲۰۰۰۸۰۸۹ . ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

# طليعه خن مؤلف:

## به نام آفريندهي بي همتا

سياس شايسته خداوند است که آفريندنهي اشرف مخلوقات، انسان است. انساني که همواره در پي رشد، ترقی و تعالی در حال تکاپو و تلاش است و درود خداوند بر روان پاک انسان هايي که سالها تلاش علمي و پژوهشي خود را نسل به نسل و سينه به سينه منتقل کردن.

علم ژنتيك در چند دهه اخیر در عصر طلابي خود قرار دارد و در حوزه ی پژشكى با چنان شتابى پيش مى رود که امروزه توائسته است افق هاي تازه و روشني در فهم اساسی و ريشه اي علت بيماري ها، تشخيص و حتی بعض از درمان بيماري ها بر روی ما بگشайд.

با توجه به نياز دانشجويان و دانش پژوهان به يك مجموعه كامل در مورد مطالب پايه اي و باليني ژنتيك پژشكى، برآن شديم تا نگارش كتاب جامع ژنتيك پژشكى را به رشته تحري درآوريم و توائسته باشيم اندک اندوخته خود را در اختيار دانشجويان قرار داده تا سهم كوچكى در جهت ارتقا دانش علمي دانشجويان و علاقمندان در اين زمينه باشد.

مباحث مطرح شده در اين كتاب به شيوه اى طراحى که متناسب با نياز دانشجويان جهت شركت در آمون کارشناسي ارشد، مطالعه برای تفصيلات تكميلي و كليه رشته هاي مختلف پژشكى و حتى ساير رشته هاي مرتبط مى باشد. از ويزگي بارز اين كتاب مى توان تمهيل در يادگيري مفاهيم به دليل استفاده از بيانى واضح و ساده، استفاده از جداول، اشكال و همچنين خلاصه سازي مباحث و استفاده از نکات تكميلي مى باشد.

با تمام دقت و توجهی که در اين كتاب شده است، اذعان مى داريم که تاليف و گرداوري اين كتاب خالي از خطأ و اشتباه نيست. بنابراین از خوانندگان عزيز صادقانه خواهشمنديم نوافق و اشکالات را به ما يادآوري کرده تا کاستي ها را در چاپ هاي بعدی برطرف سازيم.

تقديم به ۰۰۰

روح پدر بزرگوارم که مدتی از حضور پر مهرش بی بهره مانده ايم اما آفتاب مهرش در آستانه قلبم پا بر جاست و هرگز غروب نخواهد کرد. اما چهقدر خوب مى شد اگر همه پسرها عصامي دست پدرهاي شان مى شدند و چرخش روزگار امكان و مجالش را مى داد ... که گاهي نمى دهد و پدر آن قدر زود پر مى کشد که تا هميشه حسرتش را به دل آدم مى گذارد و ديدن آن برق توی چشم هایش موقع ترقی فرزندش را از چشم ما دریغ مى کند ... به هر روی با قانون طبیعت نمی شود جنگید و باید پذیرفت.

كتاب پيش روي شما ماحصل تلاش طولاني و بيقفه ست که عواید معنوی آن به کسی تعلق مى گيرد که نشد در اين دنيا آن جنان که باید قدردانش باشم، اما برای سور و ابتهاج روح بزرگش از هيج تلاشی دريغ نخواهم کرد. در پایان از زحمات جناب دکتر احمد خلیلی تشكير مى کنم، دلسوزي، تلاش و کوشش حضرت عالي در تعلیم و تربیت و انتقال معلومات و تجربیات ارزشمند، در کثار برقراری رابطه صمیمی و دوستانه با دانشجويان و ایجاد فضائي دلنشين برای کسب علم و دانش و درک شرایط و روحیات دانشجويان حقیقتاً قابل ستایش است. اینجانب بر خود وظیفه مى دانم در کسوت شاگردی از زحمات و راهنمایي هاي ارزشمند شما استاد گرانقدر تقدير و تشكير نمایم.

با احترام

سasan شعباني

كارشناسي ارشد ژنتيك پژشكى

دانشگاه علوم پژشكى تهران

sshabani@razi.tums.ac.ir

## فهرست مطالب

### عنوان

### صفحه

۷	فصل اول: مقدمه و تاریخچه ژنتیک، اصطلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای
۱۹	فصل دوم: ژنتیک مولکولی
۵۶	فصل سوم: سیتوژنیک
۱۱۳	فصل چهارم: مهندسی ژنتیک
۱۳۹	فصل پنجم: الگوهای توارث
۱۶۶	فصل ششم: ژنتیک جمعیت
۱۸۵	فصل هفتم: محاسبه‌ی خطر
۱۹۳	فصل هشتم: ژنتیک تکوین
۲۲۹	فصل نهم: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی یادگیری
۲۵۷	فصل دهم: بیماری‌های چندعاملی و شایع
۲۷۶	فصل یازدهم: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی
۲۸۸	فصل دوازدهم: هموگلوبینوپاتی‌ها
۲۹۹	فصل سیزدهم: ایمونوژنیک
۳۲۶	فصل چهاردهم: ژنتیک سرطان
۳۵۷	فصل پانزدهم: فارماکوژنیک، پزشکی فرد محور و درمان بیماری‌های ژنتیک
۳۸۱	فصل شانزدهم: بیماری‌های تک ژنی
۴۲۵	فصل هفدهم: ژنتیک بیوشیمیابی
۴۵۴	فصل هجدهم: تشخیص پیش از تولد (PND) و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) و ژنتیک تولید مثلی
۴۶۷	فصل نوزدهم: مشاوره‌ی ژنتیک و موارد اخلاقی
۴۸۰	منابع

## فصل اول

# مقدمه و تاریخچه ژنتیک، اصلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای

L

بر طبق مطالعات فسیل‌شناسی در طول تاریخ انواع مختلفی از گونه‌های انسان با ظاهری اندک متفاوت از انسان امروزی بر روی زمین زندگی می‌کرده‌اند.

### انواع گونه‌های انسان

- انسان ماهر (Homo Habilis) زمانی حدود ۲/۱ تا ۱/۵ میلیون سال می‌زیسته است.
- انسان رودوفی (Homo Rudolfensis) که ۱/۸ تا ۱/۹ میلیون سال پیش در شرق دریاچه‌ی ترکانا در کنیای امروزی می‌زیسته است.
- انسان کارورز (Homo Ergaster) حدود ۱/۶ تا ۴/۴ میلیون سال پیش در شرق و جنوب آفریقا می‌زیسته است.
- انسان گرجی (Homo Georgicus) نزدیک به ۱ میلیون و ۸۰۰ هزار سال پیش می‌زیسته است.
- انسان راست قامت (Homo Erectus) قدیمی‌ترین نمونه‌ی فسیلی از این موجود متعلق به ۱/۹ میلیون سال قبل و جدیدترین آن متعلق به ۲۰۰ هزار سال پیش می‌باشد.
- انسان هایدلبرگی (Homo Heidelbergensis) این گونه‌ی احتمالاً نیای انسان خردمند در آفریقا و انسان نئاندرتال در اروپا بوده است.
- انسان نئاندرتال (Homo Neanderthalensis) حدود ۳۰۰-۳۵۰ هزار سال قبل در اروپا و آسیا می‌زیسته است.
- انسان هوموساپینس (Homo sapiens) یا انسان اندیشه ورز کسی به درستی نمی‌داند که تختین انسان هوموساپینس (یا انسان اندیشه ورز) که نیای انسان کنونی است، در چه زمان پا به عرصه‌ی هستی نهاده است. بر طبق مطالعات فسیل‌شناسی از استخوان‌های انسانی که در اتیوپی کشف شد، تخمین زده شده که بشر مدرن در حدود ۲۰۰ هزار سال پیش در افریقای شرقی می‌زیسته است. اخیراً حتی با یافتن استخوان‌های جمجمه در مراکش احتمالاً حضور انسان امروزی از حدود ۳۰۰ تا ۳۵۰ هزار سال پیش نیز مطرح شده است.

### اولین گام‌ها

همه‌ی این گونه‌ها به جز انسان اندیشه ورز و مدرن منقرض شده‌اند. فرضیه‌های مختلفی برای انقراض هر گونه مطرح است، مثلاً بر اساس یکی از این تئوری‌ها نئاندرتال‌ها در حدود ۵۰-۳۰ هزار سال پیش با وارد شدن انسان مدرن از آفریقا به آسیا و اروپا منقرض شدند. برخی ژن‌ها میان نئاندرتال‌ها و انسان امروزی مشترک است. این به آن دلیل است که نئاندرتال‌ها و اجداد انسان مدرن زمانی که تازه از آفریقا بیرون آمدند (مهاجرت به آسیا و اروپا) بودند با یکدیگر آمیزش داشتند.

## فصل اول

### علم ژنتیک و وراثت در گذر زمان و نقاط عطف تاریخ ژنتیک

علم ژنتیک یکی از قدیمی‌ترین علوم مورد توجه انسان خردمند بوده است. از زمانی که بشر به مرحله‌ی تفکر و اندیشیدن رسیده است به مسأله وراثت و علت تشابهات و اختلاف بین پدر مادر با فرزندان و بین فرزندان با هم، فکر کرده است. اجداد ما نیز همه صفات و ناهنجاری‌های ژنتیکی را در فرزندان خود مشاهده کرده‌اند و در تکاپوی راه حل‌هایی بودند برای جلوگیری کردن از بیماری‌هایی که به ارثی بودن آن‌ها پی برده بودند. سنگ نوشت‌های ۶۰۰۰ ساله در چالدا بابلونیا (عراق امروزی) شجره نامه‌هایی از نحوه انتقال برخی صفات یال اسب به صورت ارثی را نشان می‌دهد. همچنین پیشینیان ما دام‌هایی کم محصول‌تر، و کم توان را برای برآورده کردن نیازهای فوری ذبح می‌کردند و آن‌هایی را که شیر یا پشم بیش‌تری تولید می‌کردند، به منظور تولید مثل گزینش می‌کردند. در حقیقت آن‌ها با آگاهی داشتن از تواریثی بودن صفات سعی در انتخاب نژاد بهتر در نسل‌های متوالی و به دنبال آن بازدهی و سود بیش‌تر بوده‌اند و همین قضیه را در کشاورزی به کار می‌گرفتند. این‌ها مثال‌هایی از توجه پیشینیان ما به داشت ژنتیک و توارث است. به هر حال تلاش‌های اولیه در مژگشایی اسرار ژنتیکی به دلیل فقدان آگاهی و درک فرآیندهای اساسی مثل لفاح و تولیدمثل با مشکل مواجه بودند.

فلسفه و پژوهشکاران بزرگی مثل بقراط و ارسطو (قرن اول) بر این معتقد بودند که صفات ارثی در انسان از طریق منی مردان منتقل می‌شود و با این تحلیل که منی توسط کل بدن تولید می‌شود، بنابراین مردانی تاس پسرانی تاس خواهند داشت. این ایده تا قرن هفدهم غالب بود.

در قرن هفدهم لیون هوک (Leeuwenhoek) و دگراف (DeGraaf) با کشف سلول‌های تخمک و اسپرم چگونگی انتقال صفات ارثی توسط زنان همانند مردان را نیز توضیح دادند و باعث شکل گیری نظریه‌ای شد که بیان می‌دارد، صفات هر فرد، برآیند یا میانگینی از صفات والدین است این نظریه به نظریه آمیختگی صفات معروف است (البته بعد از این نظریه آمیختگی صفات نیز با کارهای مندل اعتبار خود را از دست داد).

در قرن هیچدهم و نوزدهم پیر دی مائوپرتویس (Pierre de Maupertuis) تفاوت به ارث رسیدن دو صفت آلبینیسم و پلی‌داکتیلی (انگشت اضافی) را نشان داد همچنین جوزف ادامز (Joseph Adams) بیانیه‌ای را با عنوان ویژگی‌های توارثی فرضی بیماری‌ها که پایه‌ای برای مشاوره ژنتیک شد، منتشر کرد.

در قرن نوزدهم تصور بر این بود که صفات اکتسابی قابل به ارث رسیدن هستند، ایده‌ای که توسط لامارک پیشنهاد شد. فرضیه لامارک این بود که زرافه‌هایی که سعی می‌کردند برگ‌های موجود در شاخه‌های بالاتر را بخورند، گردن‌های بلندتری داشتند. آن‌ها این صفت درازی گردن را به فرزندان خود انتقال می‌دهند (در هر نسل فقط افزایش کوتاهی در طول گردن وجود دارد) و این روند در نهایت امروزه منجر به گردن‌های بسیار طولی زرافه‌ها شده است.

دیدگاه دیگر نسبت به این مطلب، دیدگاه تکامل براساس انتخاب طبیعی است که توسط داروین پیشنهاد شد. براساس فرضیه داروین، زرافه‌ها به طور طبیعی در طول گردن تنوع کمی دارند و این تنوع‌ها به ارث می‌رسند. زرافه‌هایی که گردن بلندتری دارند، در تهیه برگ از درخت برای خوردن، نسبت به دیگران مزیت دارند. به عبارت دیگر، در طول زمان، زرافه‌هایی که گردن‌های بلندتری دارند، بهتر و بیش‌تر از دیگران زنده می‌مانند و تولید مثل می‌کنند. در نتیجه، زرافه‌هایی با گردن درازتر، پس از مدتی، گونه غالب در جمعیت می‌شوند که دلیل اصلی این انفاق مرگ زرافه‌های دارای گردن کوتاه‌تر است. فراوانی هر چهشی که باعث افزایش طول گردن در جمعیت شود، در جمعیت افزایش خواهد یافت. داروین این گزینش را عامل تکامل می‌داند. آچه که بعدها به نام داروینیسم معروف شد عبارت است از اینکه تغییرات وجود دارد و هرگاه این تغییرات موجب برتری گزینش افراد شود آن‌ها حفظ خواهد شد. همچنین داروین در سال ۱۸۶۸ (قرن نوزدهم) فرضیه وراثتی ویژه‌ای به نام پانزنسیس (pangenesis) ارائه کرد که مخالف با واقعیت بود. مطابق با این نظرات، از تمام نقاط بدن ذراتی وراثتی وارد دستگاه تناسلی شده به نسل بعد منتقل می‌شود.

## مقدمه و تاریخچه ژنتیک و اصلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای

گلستان علمی و تحقیقاتی  
پژوهشگاه علوم پزشکی

در سال ۱۸۶۰ گالتون (Galton) پسرعموی داروین توجه زیادی به صفات کمی (quantitative) و چند عاملی (multifactorial) مثل قد، وزن، هوش ... داشت به این منظور او دو قلوهای همسان (تک زیگوتی) را برای این صفات با هم مقایسه می‌کرد و تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی را مقایسه می‌کرد و بر این اساس و با کمک معادلات ریاضی ضریب رگرسیون (regression coefficient) را به عنوان ابزار تخمین میزان متشابه بین خویشاوندان مختلف معرفی کرد.

**نکته:** گالتون همچنین بنیانگذار و پدر اصل یوژنیک (اصلاح نژاد و بهنژادی) می‌باشد.

در سال ۱۸۶۵ اولین کسی که توانست قوانین حاکم بر انتقال صفات ارثی را شناسایی کند، کشیشی اتریشی به نام گریگور مندل بود که حاصل آزمایشات روی گیاه نخود فرنگی بود، ارائه کرد. این در حالی بود که جامعه علمی آن دوران به دیدگاهها و کشفیات او اهمیت چندانی نداد و نتایج کارهای مندل به دست فراموشی سپرده شد.

در سال ۱۸۴۲ کروموزوم‌ها توسط ناجلی (C. Von Nagli) کشف شدند، اما از نقش آن‌ها اطلاعی نداشتند.

در سال ۱۸۴۹ اسیدهای نوکلئیک (DNA, RNA) کشف شدند، اما از نقش این ملکول اطلاعی نداشتند.

در سال ۱۸۸۸ اصطلاح کروموزوم توسط والدیر (Waldyer) به کار رفت.

در قرن بیستم (سال ۱۹۰۰ میلادی) قوانینی که قبل از توانست مندل ارائه شده بود، توسط دی وریس (De Vries)، کورنر (Correns) و ون تیچرماک (Von Tschermark) مورد توجه دوباره قرار گرفته باعث کشف مجدد این قوانین شد. مندل به عنوان پدر علم ژنتیک شناخته می‌شود و کار او را می‌توان به عنوان کشف ژن و چگونگی به ارث رسیدن ژن‌ها در نظر گرفت. در سال ۱۹۰۳-۱۹۰۲، دانشمند آمریکایی و آلمانی به نام‌های ساتن (Walter Sutton) و بووری (Theodour Boveri) با شناختی که از کروموزوم‌ها، تقسیم سلول و به خصوص سلول‌های جنسی داشتند نظریه وراثت کروموزومی را مطرح ساختند و پیشنهاد کرد که عوامل انتقال صفات ارثی (ژن‌ها) روی کروموزوم‌ها قرار دارند.

در سال ۱۹۰۶ کلمه ژنتیک اولین بار توسط ویلیام باتسون (William Bateson) در یک کنفرانس در لندن مطرح شد

در سال ۱۹۰۸ آرچیبلد گارود (Archibald Garrod) مفهوم فردیت شیمیایی (chemical individuality) را مطرح نمود و با توجه به این که در بیماری آلکاپتونوری ارثی یک فرایند شیمیایی دخیل است، برای اولین بار اصطلاح نقایص مادرزادی متابولیسمی (inborn error of metabolism) را به کار برد.

**نکته:** گارود و باتسون اولین صفت و بیماری تک ژنی به نام آلکاپتونوریا را شناسایی کردند و مشترکاً پیشنهاد کردند که آلکاپتونوریا یک بیماری نادر اتوزوم مغلوب است. همچنین گارود بعد از این نشان داد که آلبینیسم و سیستینوری نیز توارث اتوزوم مغلوب نشان می‌دهند.

در سال ۱۹۰۹، ویلیام جانسن (یوهانسن) (Johannsen) پیشنهاد کرد که این عوامل مندلی، ژن نامیده شدند. و برای اولین بار اصطلاح ژن را به کار برد که خود بر گرفته از پانژن (pangen) که توسط دی وریس (De Vries) (به کار برده شده بود و خود این کلمه نیز از پانژریس (pangenesis) گرفته شده که ابتدا توسط داروین به کار رفت.

**نکته:** واژه‌های آلل، ژنتیک، هموزیگوت و هتروزیگوت به وسیله باتسون (Bateson)، واژه‌های غالب و مغلوب به وسیله مندل و واژه‌های ژن، فنتوپیپ و ژنوتیپ به وسیله جانسن (Johannsen) مطرح شد.

در سال ۱۹۱۰، توماس مورگان (Thomas Morgan) با تحقیقات جالب روی مگس سرکه و با تجزیه تحلیل الگوی وراثتی دریافت که هر کروموزوم محل قرارگرفتن ژن‌های متعددی است و موفق شد تعداد ژن‌های هر کروموزوم مگس سرکه و حتی محل دقیق هریک از آن‌ها را در روی کروموزوم‌های این موجود تعیین کند مثلاً نشان داد که جایگاه رنگ سفید چشم بر روی کروموزوم X مگس سرکه قرار دارد.

**نکته:** الفونز جانسن (Alfons Janssens) تشکیل کیاسما را بین کروموزوم‌های همولوگ در میوز مشاهده کرد.

در سال ۱۹۱۱، نحوه توارث اولین ژن انسانی مربوط به صفت کورزنگی توسط ویلسون (Wilson) به صورت وابسته به X اعلام شد.

در سال ۱۹۱۳ استورتوانت (Sturtwant) نشان داد که در یوکاریوت‌ها ژن‌ها به صورت خطی روی کروموزوم‌ها قرار دارند و اولین نقشه ژنتیکی یک کروموزوم را ترسیم کرد.

## فصل اول

در دهه‌ی ۱۹۲۰ اصطلاح genome که ادغامی از دو کلمه‌ی زن (gen) و پسوند -ome (ome) که از کلمه‌ی کروموزوم برگرفته شده است، وارد فهرست لغات و اصطلاحات علمی شد. اصطلاح ژنوم به مجموعه کامل اطلاعات مربوط به خصوصیات و راثتی یا نقشه ژنتیکی یک موجود زنده اطلاق می‌شود.

در سال ۱۹۲۱ بعد از اطلاع از ارتباط بین توارث مندلی و کروموزوم، تعداد کروموزوم انسان توسط تئوفیلوس پینتر (Theophilus Painter) ۴۸ عدد گزارش شد (هرچند در آزمایشاتش ۴۶ کروموزوم را شمارش می‌کرد).

در سال ۱۹۲۷، مولر عنوان کرد که تغییرات فیزیکی در ژن‌ها موتابسیون نامیده می‌شود و کشف کرد که اشعه ایکس ایجاد موتابسیون (جهش) در مگس سرکه می‌نماید.

در سال ۱۹۲۸ گریفیث با انجام آزمایشاتی بر روی دو سویه استرپتوکوکوس متوجه شده بود که ویژگی‌های یک سویه می‌تواند بوسیله چیزی که او اصل ترانسفورماسیون نامید، منتقل شود.

در سال ۱۹۴۱، بیدل و تاتوم پیشنهاد کردند که فرایندهای متابولیسمی مرحله به مرحله پیش می‌رود که هر مرحله را یک آنزیم پیش می‌برد و هر ژن فعالیت یک آنزیم را کنترل می‌کند.

در سال ۱۹۴۴ در انتستیتو راکفلر نیویورک، اوسوالد آروی، (Oswald Avery)، مکلین مک کارتی (Maclyn McCarty) و کولین مک لود (Colin MacLeod) در حین کاربر روی پنوموکوک دریافتند که عامل ترانسفورماسیون است و در نتیجه ماده ژنتیکی و عامل توارث DNA می‌باشد.

در سال ۱۹۵۰ اروین چارگف (Erwin Chargaff) نشان داد که چهار نوکلوتید در اسید نوکلئیک به نسبت ثابتی حضور آرند و نسبت A به T با نسبت C به G همیشه برابر است.

در این سال همچنین باربرا مک کلینتاک (Barbra McClintock) ترانسپوزون‌ها را در ذرت کشف کرد.

در سال ۱۹۵۳ با کشف ساختار صحیح سه بعدی DNA توسط جیمز واتسون و فرانسیس کریک (کشف ساختمانی جایگاه ژن‌ها (DNA) که به کمک کارهای قبلی ویلکینز و فرانکلین، رشتاهی جدید در علم زیست‌شناسی به وجود آمد که ژنتیک ملکولی نام گرفت).

در سال ۱۹۵۶، یعنی ۳ سال بعد از کشف ساختار DNA تعداد صحیح کروموزوم‌ها توسط نیجو و لوان (Tjio-Levan) مشخص گردید که ۴۶ عدد است (۴۸ نه).

در سال ۱۹۵۷ اینگرام (Ingram) اولین صفت ژنتیکی در سطح ملکولی با روش پر زحمت توالی‌یابی پروتئین، توالی تغییر یافته‌ی امینو اسید هموگلوبین مربوط به آنمی داسی شکل (SC) را مشخص کرد.

در سال ۱۹۵۸ مزلسون و استال (Meselson - stahl) نشان دادند که DNA به صورت نیمه حفاظتی همانندسازی می‌کند.

در سال ۱۹۵۹ با پیشرفت روش‌های کاربوتایپ وجود یک کروموزوم اضافی ۲۱ عامل سندروم داون شناخته شد.

در سال ۱۹۶۱ رمز و کد ژنتیکی کشف شد و مشخص شد که به صورت ۳ حرفي هستند.

در سال ۱۹۶۲ جایزه نوبل پزشکی به کریک، واتسون و ویلکینز به خاطر آشکارسازی ساختار سه بعدی DNA تعلق گرفت.

در سال ۱۹۶۴ هاروارد تمین (Howard Temin) با به کار بردن ویروس‌های RNA نشان داد که فرضیه اصل مرکزی ارائه شده توسط واتسون (اطلاعات به صورت یک طرفه از RNA به DNA) می‌باشد (همیشه صحیح نیست و عکس این قصیه نیز می‌تواند اتفاق افتد).

فرآیند انتقال اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA اصل مرکزی (Central dogma) نامیده می‌شود. اطلاعات ژنتیکی گاهی می‌تواند در جهت معکوس یعنی از RNA به DNA منتقل شود. این مورد به عنوان سنتر DNA هدایت شده توسط RNA-directed DNA Synthesis (RNA- directed DNA Synthesis) RNA می‌شود.

در سال ۱۹۶۶ پژوهش آمریکایی ویکتور مک کیوسیک (Victor McKusick) لیست بیماری‌ها و صفات تک ژنی را به صورت کاتالوگی از سال ۱۹۶۶ چاپ می‌کرد، تا اینکه بعداً (در سال ۱۹۸۷) این کاتالوگ به صورت الکترونیکی از طریق اینترنت به عنوان OMIM در دسترس قرار گرفت.

در دهه‌ی ۱۹۷۰ تکنیک‌های نواریندی کاربوتایپ (گیمسا) توسعه یافت و شناسایی ناهنجاری ساختاری کروموزومی راحت شد.

## مقدمه و تاریخچه ژنتیک و اصلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای

در سال ۱۹۸۳ کری مولیس (Kary Mullis) و اکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) را کشف می‌کند.  
در سال ۱۹۸۵ الک جفری (Alec Jeffreys) اثر انگشت ژنتیکی (مینی ستلاتیت) را کشف می‌کند.  
در سال ۱۹۹۰ پروژه ژنوم انسان شروع شد و در سال ۲۰۰۳ (دو سال زودتر از زمان برنامه‌ریزی شده) به پایان رسید.  
در سال ۱۹۹۸ دوازدهمین ویرایش کاتالوگ ۸۵۰۰ مورد بیماری‌ها و صفات تک ژنی به ثبت رسیده است. این روند شناسایی و ثبت بیماری‌های تک ژنی به صورت تصاعدی ادامه داشته تا جایی که هم اکنون (در سال ۲۰۱۶) به بیش از ۲۳۶۰۰ مورد رسیده است.

اولین ژنوم توالی‌بایی شده، ژنوم باکتریوفاژ در سال ۱۹۷۷ بود.  
در سال ۱۹۹۹ توالی‌بایی ژنوم ۱۸۰ میلیون بازی مگس سرکه (درزووفیلا ملانوگاستر) تکمیل شد. امروزه از مگس سرکه در زمینه‌های بیولوژی تکوین استفاده می‌شود.

مزیت استفاده از مگس سرکه (درزووفیلا) در تحقیقات به ویژه در مطالعات تکوینی:

۱. به علت جثه کوچک، پرورش و تکثیر درزووفیلا بسیار ساده است.
۲. تعداد زاده‌های درزووفیل زیاد است، و تعداد زیاد زاده‌ها، اثبات بسیاری از قوانین ژنتیک را آسان‌تر می‌کند.
۳. دارای صفاتی مندلی است که به راحتی قابل شناسایی و بررسی است از جمله بالهای مجعد، بدن زرد رنگ.
۴. گونه‌ی ملانوگاستر گونه‌ای است که بیش تر مورد مطالعه قرار گرفته است که دارای ۴ جفت (۸ عدد) کروموزوم که به دلیل بزرگی به راحتی قابل تشخیص است.

نکته: کروموزوم غدد براقی لارو درزووفیلا از بزرگ‌ترین کروموزوم‌های طبیعت است که از کروموزوم‌های سلول‌های بدن مگس سرکه حداقل ۱۰۰ برابر بزرگ‌تر است.  
در سال ۲۰۰۳ تکمیل موفقیت‌آمیز پروژه ژنوم انسان با بیش از ۹۹٪ پوشش انجام شد.

### توالی‌بایی DNA

تکنیک‌های تعیین توالی زمینه را برای شروع پروژه ژنوم انسانی (HGP) در اوایل دهه ۱۹۹۰ تشكیل دادند. هموفیلوس آنفلوانزا اولین ارگانیسم زنده بود که در سال ۱۹۹۵ توسط سلرا ژنومیکس که زیر نظر کریگ ونتر بود ژنوم آن توالی‌بایی شد. آزمایشگاه ونتر، همراه با HGP زیرنظر فرانسیس کالیز، به طور مشترک اولین پیش‌نویس ژنوم انسان را در سال ۲۰۰۱ منتشر کردند. (شکل پایین)



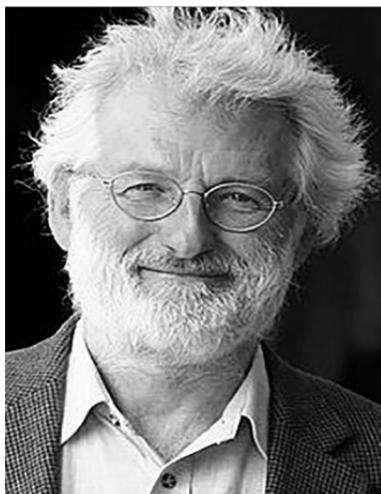
در چند دهه‌ی اخیر در کنار این نظریه‌ها و کشف‌های پایه‌ای، پیشرفت‌های تکنیکی حیرت انگیزی که صورت گرفته در جهت پیشبرد علم ژنتیک نقش خیلی مهم و بسزایی داشته و باعث کاربردی کردن علم ژنتیک در جهت تشخیص و پیشگیری از بیماری‌ها داشته است.

## فصل اول

### پژوهه زنوم انسانی

گروه پژوهشی  
دانشگاه تهران

مرکز سانگر در کمپریج با هدایت سر جان سلستون سهم قابل توجهی در HGP داشت (قریباً یک سوم ژنوم را توالی بایی کرد). به سلستون برای تشریح کامل توالی تکوینی جنینی نماتد ریز *Caenorhabditis elegans* به همراه سیدنی برنر و رابرت هورویتس جایزه نوبل (۳۰۰۲) اهدا شد. با این حال، او همچنین با یکپارچگی شدید و با موفقیت، در زمانی که لازم بود، برای در دسترس بودن داده‌های ژنومی به طور آشکار برای جامعه علمی و علیه بهره‌برداری تجاری و حرکت به سمت ثبت اختراع ژن‌ها و ژنوم انسانی، مبارزه کرد.



### چشم‌اندازهای درمانی

بیشتر بیماری‌های ژنتیکی در برای درمان‌های سنتی و معمول مقاوم هستند، بنابراین چشم‌انداز تغییر موفقیت‌آمیز کد ژنتیکی در سلول‌های بیمار بسیار جذاب است. علاوه بر طیف وسیعی از استراتژی‌ها، این تاره شروع به تبدیل شدن به یک چشم‌انداز واقع گرایانه از دستیابی به موفقیت "ویرایش ژن" بر اساس CRISPR (تناوب‌های کوتاه پالیندروم فاصله‌دار منظم خوش‌های) و فناوری Cas9 (پروتئین ۹ مرتبط با CRISPR) است. همراه با افزایش خوش بینی برای درمان‌های دارویی جدید (و بعض‌اً قدیمی)، درمان سلول‌های بنیادی، درمان‌های سرطانی که باعث تقویت سیستم ایمنی بدن و خود ژن درمانی می‌شوند، امید بیشتری نسبت به گذشته برای مدیریت موثر برخی بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد.

### توسعه روش‌های سیتوژنتیکی

دهه ۱۹۵۰-۱۹۶۰: روش‌های آماده سازی کروموزوم؛ تعداد کروموزوم‌های انسانی ۴۶ تعیین شد (Teijo & Levan, 1956).  
دهه ۱۹۶۰: شناسایی کروموزوم فیلادلفیا (9;22)

دهه ۱۹۷۰: نواریندی گیمسا؛ تعیین نقشه ژن RB1 در ۱۳q14 به وسیله حذف در این ناحیه در بیماران (سال ۱۹۷۶)  
دهه ۱۹۸۰: FISH؛ اینترفاز FISH برای شناسایی سندروم داون ۱۹۹۴ و کلریوتایپ طیفی SKY کل ژنوم (سال ۱۹۹۲)  
دهه ۱۹۹۰: CGH؛ نقشه‌برداری عدم تعادل ژنتیکی (genetic instability mapping) در تumorهای جامد (سال ۱۹۹۲)  
دهه ۲۰۰۰: CGH؛ آنالیز نوآرایی‌های ساختاری مثل حذف ۵Mbp در سندروم CHARGE که منجر به شناسایی ژن آن شد.

**توسعه تکنولوژی‌های فن آوری DNA و مهندسی ژنتیک**  
**دهه ۱۹۸۰:** توسعه تکنولوژی DNA نوترکیب (تولید اریتروپوتین)، ساترن بلات (انگشت‌نگاری)، توالی‌بایی سنگر (توالی ژنوم اپیشتنین - بار ویروس).

**دهه ۱۹۹۰:** واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) (تشخیص ناهنجاری‌های ژنتیکی).

**دهه ۲۰۰۰:** تعیین توالی به روش موئینه (capillary sequencing) و فن آوری ریزآرایه (microarray) ← تعیین توالی ژنوم انسان.

**دهه ۲۰۱۰:** توالی‌بایی نسل بعد با دوم (NGS) ← تعیین توالی ژنوم انسان و تعیین توالی ژنوم بیماران AML با مطالعه سیر تاریخی ژنتیک متوجه می‌شویم کارهای مندل نقطه عطفی اساسی در ژنتیک نوین بوده است و علم ژنتیک مدیون کارها و یافته‌های این کشیش اتریشی می‌باشد که با امکانات کم اما پشتکار و عزم راسخی که داشته توансست قوانین بنیادی علم ژنتیک را توضیح دهد. شایسته است که در ادامه به بررسی آزمایشات و نتایج کار او بپردازیم.

### مندل، آزمایشات و قوانین مندل

گرگور مندل گیاه‌شناس و کشیش اتریشی که به عنوان پدر علم ژنتیک شناخته می‌شود. گرگور مندل در سال ۱۸۶۵ (میلادی) توансست قوانین حاکم بر انتقال صفات ارثی را که حاصل آزمایشاتش روی گیاه نخود فرنگی بود، شناسایی کند. اما مatasfane‌های از آنجا که در جامعه علمی آن زمان بسیاری از افراد با نفوذ همچنان نظریات داروین و لامارک را صحیح می‌پنداشتند، به دیدگاه‌ها و کشفیات او اهمیت چندانی ندادند و نتایج کارهای مندل به دست فراموشی سپرده شد. به نظر می‌رسید، پرونده این دانش رو به بسته شدن باشد. در سال ۱۹۰۰ میلادی کشف مجدد قوانین ارثی شده از سوی مندل، توسط درویس، شramaک و کورنر باعث شد که نظریات او مورد توجه و قبول قرار گرفته و مندل به عنوان پدر علم ژنتیک شناخته شود.

### آزمایشات مندل

#### مندل دو آزمایش انجام داد

(الف) نخستین آزمایش مندل، آمیزش مونوهیبریدی نامیده می‌شود. آمیزش مونوهیبریدی آزمایشی است که طی آن فقط یک صفت را که دو حالت دارد، مورد پژوهش قرار می‌گیرد. مندل این آزمایش را در ۳ مرحله انجام داد:

۱. خالص‌سازی: در این مرحله مندل به چند گیاه نخود فرنگی گلبرگ ارغوانی و گلبرگ سفید اجازه داد تا چند نسل به طور طبیعی و از طریق خود لقاچی آمیزش کنند و در این میان گیاهان غیردلخواه را حذف می‌کرد تا زمانی که مطمئن شود که در صورت ادامه ای خود لقاچی، فقط گیاهانی با همان رنگ گلبرگ به وجود می‌آیند. او این گیاهان به دست آمده‌ی خالص از نظر صفت مورد نظر را والدین (P) نامید.

۲. دگر لقاچی: مندل دو گیاه والد را که از نظر رنگ گلبرگ متفاوت بودند، وادر به دگر لقاچی کرد، او زاده‌های حاصل را نسل اول (F1) نامید و به مشاهده‌ی صفات آن‌ها پرداخت.

۳. خودلقاچی (درون‌آمیزی): مندل سرانجام گیاهان نسل اول را به حال خود می‌گذاشت تا خودلقاچی کنند و گیاهان حاصل از نسل اول را نسل دوم (F2) نامید و صفات آن‌ها را به دقت بررسی کرد.

مندل مشاهده کرد که در نسل اول همه‌ی گیاهان فقط یکی از صفات والدین را بروز می‌دهند و صفت دیگر را ظاهر نمی‌کنند. مثلاً در مورد رنگ گلبرگ در نسل اول همه‌ی گیاهان دارای گلبرگ ارغوانی بودند و صفت گلبرگ سفید در آن‌ها مشاهده نمی‌شد.

همچنین مندل مشاهده کرد که در نسل دوم صفتی که در نسل اول ظاهر نشده بود، دوباره ظاهر می‌شود البته به نسبت خاص ۱ در مقابل ۳ یعنی در نسل دوم به ازای سه گیاه دارای گلبرگ ارغوانی، فقط یک گیاه دارای گلبرگ سفید به وجود می‌آمد.

فرضیه او این بود هنگامی که دو آلل، پس از لقاچ به یکدیگر می‌رسند، یکی از آن‌ها ممکن است بطور کامل خود را ظاهر کند (آلل غالب) و دیگری اثر خود را ظاهر نکند (آلل مغلوب). پس صفاتی که در نسل اول (F1) ظاهر می‌شوند به عنوان صفات غالب و صفات ظاهر شده در نسل دوم (F2) به عنوان صفات مغلوب در نظر گرفته می‌شوند.

## فصل اول

ب) دومین آزمایش به صورت دی‌هیبریدی انجام گرفت. آزمایش دی در مورد دو جفت صفت متقابل است (مثلاً صفت رنگ گلبرگ نخود فرنگی که می‌تواند ارغوانی یا سفید باشد و شکل غلاف که می‌تواند صاف یا چروکیده باشد) یعنی هر صفت مورد نظر دارای دو حالت می‌باشد، پس مجموعاً دو جفت صفت (جفت اول: رنگ گلبرگ ارغوانی در مقابل هم، جفت دوم: صافی و چروکیدگی غلاف در مقابل هم) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

### قوانين مندل

قوانين مندل یا قوانین وراثت نظریه‌هایی ژنتیکی هستند که طبق آن‌ها می‌توان نتایج حاصل از آمیزش‌های تجربی جانداران را پیشگویی کرد. این قوانین که پایه‌ی علم ژنتیک کالاسیک را تشکیل می‌دهند توسط گرگور مندل کشف شدند.

**قانون اول:** قانون یکواختی یا همسانی یا هم‌شکلی (Law of Uniformity)

با آمیزش دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت (AA × aa) تمام فرزندان نسل F1 یکسان و هتروزیگوتند به عبارتی دیگر برخلاف انچه قبله تصور می‌شد صفات با هم مخلوط (blending) نمی‌شوند و می‌توانند در نسل بعد دوباره ظاهر شوند.

**قانون دوم:** قانون تفکیک یا جدایی ژن‌ها (Law of segregation)

این قانون رفتار کروموزوم‌ها را طی آنفالز میوز I توصیف می‌کند. برپایه‌ی این قانون دو ژن (الل) مربوط به یک صفت به هنگام تشکیل گامت از یکدیگر جدا می‌شوند.

**نکته:** این قانون مندل از آزمایش اول (مونو هیبریدی) او به دست آمده است.

**قانون سوم:** قانون جور شدن مستقل ژن‌ها (Law of Independent Assortment)

مطابق این قانون، هنگام تشکیل گامت‌ها، ژن (ال) مربوط به هر صفت، مستقل و بدون تأثیر بر ژن‌های (الل‌های) صفات دیگر، از هم تفکیک می‌شوند. در پروفاز میوز I هنگامی که تترادها تشکیل می‌شوند، کروموزوم‌ها به صورت مستقل از هم بر روی رشتلهای دوک تقسیم قرار می‌گیرند. این قانون از طریق آزمایش دی‌هیبریدی به دست آمده است. آمیزش دی‌هیبریدی، آمیزشی است که در آن به چگونگی وراثت دو جفت صفت که هر کدام دو حالت متقابل دارند توجه می‌شود. در آمیزش دی‌هیبریدی مندل به این نتیجه رسید که در آمیزش‌ها و وراثت آن‌ها صفات‌های مختلف هیچ اثری بر روی همدیگر ندارند.

البته این قانون تنها هنگامی صدق می‌کند که ژن‌های مربوط به صفات مختلف بر روی کروموزوم‌های مختلفی قرار داشته باشند یعنی روی کروموزوم‌های همولوگ نباشند. پس این قانون برای ژن‌های میتوکندریایی، وابسته به X و یا صفاتی که ژن‌های آن‌ها در مجاور هم (عدم تعادل پیوستگی Linkage disequilibrium) روی یک کروموزوم قرار دارند، صدق نمی‌کند چون این ژن‌ها به هم پیوسته‌اند و باهم به ارث می‌رسند (نه مستقل).

**نکته:** این قانون مندل از آزمایش دوم (دی‌هیبریدی) او به دست آمده است.

**نکته ۲: تست کراس (Testcross)** برای مشخص کردن ژنتیک دانه‌های که فنوتیپ غالب را نشان می‌دهد، استفاده می‌شود در این آزمون دانه مورد نظر با دانه‌های که صفت مغلوب را نشان می‌دهد آمیزش داده می‌شود. در صورتی که ژنتیک دانه خالص (هموزیگوت) باشد تمام زاده‌ها صفت غالب را نشان می‌دهند.

### علت استفاده مندل از گیاه نخود فرنگی

۱. دارای صفات غیر پیوسته واضحی است که هر کدام فقط دو حالت را نشان می‌دهند. پس حد واسط ندارند و بررسی آن‌ها راحت است.

۲. آمیزش دادن گیاهان با یکدیگر آسان است (انجام خودلقاحی و دگرلقاحی).

۳. گیاهی کوچک است و به آسانی پرورش داده می‌شود.

**صفات و بیماری‌هایی که قوانین و الگوی توارثی مندل برای آن‌ها صادق نیست:**

۱. صفات چند ژنی (مولتی فاکتوریال)

۲. صفات تک ژنی اما چند الی مثل گروه خونی ABO یا ژن بیماری هایپرپلازی مادرزادی آدرنال

۳. صفات هم غالی مثلاً موى مجعد

۴. صفات غالب ناقص

۵. اپیستازی و هیپوستازی

۶. نحوه توارث کروموزوم X

۷. نقشه گذاری ژنومی (اپی ژنتیک)

در فصل الگوهای توارثی مفصل در مورد اکثر این صفات بحث خواهیم کرد.

**فرمول‌هایی که برای به دست آوردن انواع ژنتیپ، فنوتیپ، گامت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد به صورت زیر می‌باشد:**

✓ چنانچه بخواهیم برای چند صفت (AaBbCC) که ژن‌های آن‌ها به صورت مستقل از هم به ارث می‌رسند، تعداد گامت‌ها، فنوتیپ، ژنتیپ را به دست آوریم از رابطه زیر بدست می‌آید:

- تعداد انواع گامت‌ها:  $2^n$

- تعداد انواع فنوتیپ‌ها:  $2^n$

- تعداد انواع ژنتیپ‌ها:  $3^n$

**توجه:** تعداد جفت ژن هتروزیگوت است. مثلا در AaBbCC تعداد هتروزیگوت‌ها ۲ می‌باشد

✓ چنانچه بخواهیم برای یک صفت که دارای چند ال (n آلل) می‌باشد، باشد، انواع ژنتیپ را به دست آوریم از رابطه زیر استفاده می‌کنیم:  $n$  تعداد آلل‌های کنترل کننده صفت می‌باشد.

• تعداد انواع ژنتیپ‌ها:  $G = \frac{n(n+1)}{2}$  که از این میان  $G$  ژنتیپ هتروزیگوت‌ها می‌باشد

- چنانچه بخواهیم برای یک صفت که توسط چند لکوس (صفات چند ژنی) کنترل می‌شود تعداد انواع ژنتیپی و فنوتیپی را به دست آوریم از رابطه‌ی زیر استفاده می‌کنیم:

- تعداد انواع ژنتیپ‌ها:  $2^{A(L)}$

- تعداد انواع فنوتیپ‌ها:  $A(L) + 1$

**توجه:** A تعداد ال و L تعداد لکوس است

به طور کلی بیماری‌های ژنتیکی به چند دسته تقسیم می‌شوند:

- اختلالات تک ژنی (مندلی)

- اختلالات کروموزومی

- بیماری‌های میتوکندریالی

- اختلالات چندعاملی

- بیماری‌های ژنتیکی سوماتیک اکتسابی

### سهم عوامل ژنتیکی در بیماری‌های انسان

با پیشرفت‌های اخیر در حوزه پژوهشی به خصوص در حوزه بهداشت و پیشگیری و درمان و همچنین افزایش آگاهی عمومی، امکانات بهداشتی و ... سهم نسبی بیماری‌های عفونی (بacterیایی، ویروسی، انگلی و فارچی) کاهش یافته است در نتیجه فراوانی نسبی بیماری‌های منحصر ژنتیکی (تک ژنی، کروموزومی) در مجموع افزایش یافته است، اما فراوانی واقعی این بیماری‌ها تغییری نکرده است. در مورد سایر بیماری‌های مزن و چند عاملی بزرگسالی به دلیل امید به زندگی بیشتر در نتیجه تعامل بیشتر عوامل ژنتیکی با عوامل محیطی، سهم واقعی و نسبی عوامل ژنتیکی مستعد کننده افزایش یافته است. پس به طور کلی بیماری‌های ژنتیکی نسبت به بیماری‌های عفونی افزایش یافته است.

تمام اختلالات ژنتیکی از زمان لقادیر وجود ندارند. برخی در طول دوران بارداری و برخی در طی مراحل بعدی زندگی ایجاد می‌شوند. تمام بیماری‌های توارثی، ژنتیکی‌اند، اما همه‌ی بیماری‌ها با اساس ژنتیکی توارثی نیستند.

## فصل اول

### بیماری‌های تک ژنی

گروه پانزدهم  
پنجمین  
گزینه

تا اواخر سال ۲۰۱۹ OMIM شامل بیش از ۲۵۰۰۰ مورد، بیش از ۵۵۰۰ فنوتیپ با اساس مولکولی شناخته شده و بیش از ۱۶۰۰۰ توصیف ژن بود.

#### سهم عوامل ژنتیکی بر بروز بیماری در دوره‌های مختلف:

سقطهای خودبه خودی: در مجموع تقریباً  $\frac{1}{4}$  تمام حاملگی‌های شناخته شده دچار سقط خودبه‌خودی می‌شوند. در  $\frac{4}{5}$  همه‌ی سقطهای سه ماهه اول بارداری یک ناهنجاری کروموزومی وجود دارد.

**سقط خودبه خودی جنین (Miscarriage):** اگر مرگ جنین قبل از هفته ۲۰ حاملگی اتفاق افتد، (سقط تقریباً ۳ ماهه اول و دوم)

**مرده‌زایی (Stillbirth):** اگر مرگ و سقط جنین بعد از هفته ۲۸ حاملگی و تا هفته اول بعد تولد اتفاق افتد مرده‌زایی و یا همچنین مرگ پیش از تولد (perinatal mortality) می‌گویند.

**نوزادان:** در حدود  $\frac{3}{4}$  از تمام نوزادان دارای ناهنجاری‌های مادرزادی مازور (عده‌ی یا شدید) می‌باشد که با در نظر گرفتن ناهنجاری‌های عده‌ی که بعداً تشخیص داده می‌شود این درصد به  $\frac{5}{5}$  می‌رسد. و سهم عوامل ژنتیکی (تک ژنی، کروموزومی، چند عاملی و...) در ایجاد این ناهنجاری‌های مادرزادی تقریباً  $\frac{5}{5}$  می‌باشد (البته در جدول فصل ناهنجاری مادرزادی کتاب امری این عدد  $\frac{3}{3}$ - $\frac{4}{4}$  نیز عنوان شده است). میزان بروز ناهنجاری‌های تک ژنی  $\frac{1}{100}$  و میزان بروز ناهنجاری‌های

کروموزومی  $\frac{5}{5}$  می‌باشد.

**مادرزادی (Congenital):** به بیماری گفته می‌شود که در لحظه تولد بیماری وجود داشته باشد. که حدوداً  $\frac{5}{5}$  این بیماری‌ها مستقیم (تک ژنی و کروموزومی) یا غیرمستقیم (بیماری مولتی فاکتوریال = محیط + استعداد ژنتیک) بر اثر عوامل ژنتیکی ایجاد می‌گردد و  $\frac{5}{5}$  ناهنجاری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند و صرفاً بر اثر عوامل محیطی مخرب یا عوامل ناشناخته ایجاد می‌گردند مثل سندرم الكل مادر باردار ایجاد می‌گردد. همچنین همه اختلالات ژنتیکی مادرزادی نیستند مثل بیماری هانتینگتون که با وجود اینکه ژنتیکی است اما در سنین بالا بروز می‌یابد.

**کودکی:** حدود  $\frac{1}{14}$ - $\frac{1}{12}$  از همه کودکان مشکلات تکوینی (اختلالات جسمی مثل ناشنوازی، نابینایی و ... و مشکلات روان‌شناختی مثل اختلالات تکلم، شناختی، یادگیری، تمرز و...) را نشان می‌دهند که بیماری‌های ژنتیکی مسئول  $\frac{5}{5}$  کل نابینایی‌ها،  $\frac{5}{5}$  ناشنوازی و  $\frac{5}{5}$  کل مشکلات یادگیری است. ناهنجاری‌های مادرزادی ( $\frac{3}{3}$ - $\frac{2}{2}$  نوزادان) و بیماری‌های ژنتیکی کودکان با هم مسئول  $\frac{3}{3}$  از پذیرش‌های بیمارستانی کودکان و  $\frac{5}{5}$  از مرگ‌های دوران کودکی می‌باشند.

**بیماری دوران بزرگسالی:**  $\frac{1}{1}$  از سلطان‌های بد خیمی‌ها به دلیل به ارث رسیدن چهش‌های تک ژنی ایجاد می‌گردد و  $\frac{5}{5}$  از سلطان‌های شایع (سلطان پستان، تخدمان و کولون) عمدتاً توارثی هستند. تا سن  $\frac{2}{2}$  سالگی  $\frac{5}{5}$  یک بیماری را نشان می‌دهند که ژنتیک نقش مهمی در این زمینه دارد. همچنین در کشورهای پیشرفته بیش از  $\frac{5}{5}$  افراد مسن یک مشکل ژنتیکی دارند.

#### اصطلاحات پایه‌ای و مهم

**بروز (Incidence):** به میزان موارد جدید بیماری در هنگام تولد دلالت دارد.

**شیوع (Prevalence):** به نسبتی از جمعیت مبتلا در هر زمان اشاره دارد. شیوع یک بیماری ژنتیکی معمولاً کمتر از میزان بروز آن است. این به دلیل کاهش امید به زندگی و بیماری‌های با سن شروع دیررس می‌باشد.

## مقدمه و تاریخچه ژنتیک و اصلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای

**فراوانی (Frequency)**: این اصطلاح واژه عمومی است و ویژگی علمی ندارد. اغلب این واژه در محاسبه فراوانی ژنی معادل با بروز در نظر گرفته می‌شود.

**ژنتیکی**: یعنی این که اختلال به نوعی در ژن‌ها و ژنتیک فرد سبب بیماری شده است که می‌تواند ارثی باشد یا نباشد.

**ارثی**: بیماری ارثی نیز در واقع نوعی بیماری ژنتیکی است که از والدین به فرزندان منتقل می‌شود.

**اپیستازی**: به اثر متقابل ژن‌های غیرآل بر روی هم اپیستازی گفته می‌شود. در اپیستازی، یک ژن که اپیستاتیک (epistatic) نامیده می‌شود اثر ژن غیرآل هیپوستاتیک (hypostatic) را می‌پوشاند.

**ژن**: ژن به واحد عملکردی (functional unit) ژنوم که حاوی اطلاعات ژنتیکی برای یک یا چند محصول (معمولًا پروتئین یا RNA) است گفته می‌شود. به زبانی دیگر ژن قطعه‌ای از DNA است که اطلاعات ژنتیکی لازم برای ساخت یک یا چند محصول عملکردی را دارد.

**ژن کاذب (pseudogene)**: ژن غیرعملکردی. توالی‌های DNA که تمام خصوصیات یک واحد رونویسی عملکردی را دارد اما هیچ محصول عملکردی تولید نمی‌کنند. این ژن‌ها بعد از مضاعف شدن چار جهش شده‌اند و محصول عملکردی نمی‌توانند تولید کنند، یا اصلاً توانایی رونویسی را از دست داده‌اند.

**فنتوتیپ (phenotype)**: به خصوصیات ظاهری یک فرد که حاصل بر هم کنش ژن‌های (ال‌ها) فرد می‌باشد.

**ژنوتیپ (genotype)**: ترکیب ژنی یک فرد را برای صفتی خاص ژنتوتایپ می‌گویند.

**ال (Allele)**: به انواع مختلف هر ژن در جمعیت ال یا اللومورف می‌گویند.

**آل وحشی (Wild Type Allele)**: فرمی از ژن (آلی) که بیشتر دیده می‌شود.

**آل موتانت (Mutant Allele)**: به بقیه فرم‌های ژن (آل‌های دیگر) که بدنبال تغییر در ردیف نوکلئوتیدها به دنبال جهش ایجاد شده است گفته می‌شود.

**ال‌ غالب**: الی که در حضور ال دیگر اثر خود را نشان می‌دهد یا به عبارتی اثر ال دیگر را می‌پوشاند.

**ال‌ مغلوب**: الی که در مقابل ال دیگر اثرش مخفی می‌ماند.

**لوکوس (locus)**: جایگاه معینی روی کروموزوم که میتواند توسط ژن یا عوامل تنظیمی اشغال شده باشد.

**خزانه ژنی (gene pool)**: به مجموعه ژن‌های افراد یک جمعیت گفته می‌شود.

**شاپتگی (fitness)**: به توانایی نسبی چاندار در تولید مثل و انتقال صفات به نسل بعد گفته می‌شود.

**هابلوتایپ (haplotype)**: گروهی از آلل‌ها که به صورت یک واحد به ارث می‌رسند و در پیوستگی با هم هستند و معمولًا نوترکیبی در طی میوز سبب جداسازی آن‌ها نمی‌شود.

**پلی‌مورفیسم (polymorphism)**: وجود آلل‌های متعدد برای یک لوکوس به عنوان پلی‌مورفیسم تعریف می‌شود. البته فراوانی هر آلل باید بیشتر از یک درصد باشد. اگر فراوانی آللی کمتر از یک درصد باشد جزو آلل‌های نادر قرار می‌گیرد.

**کروموزوهای همولوگ (homologs chromosomes)**: کروموزوهایی که به صورت زوج هستند و از نظر اندازه، شکل، محل سانترومر و باندها مشابه یکدیگر هستند. یکی از کروموزوهای از والد پدری و دیگری از والد مادری به ارث میرسد.

**ژن‌های همولوگ**: ژن‌های مشابه از نظر توالی که عملکرد مرتبط به هم انجام می‌دهند. این ژن‌ها اگر از یک ژن اجدادی در طول تکامل طی گونه زایی به وجود آمده باشند، اورتولوگ (یعنی ژن‌های همولوگ بین گونه‌ها) و اگر در یک گونه طی مضاعف شدن (معمولًا در یک کروموزوم) به وجود آمده باشند پارالوگ (مانند ژن‌های آلفا و بتا گلوبین) گفته می‌شود. خانواده‌های ژنی جزو پارالوگ‌ها هستند. به ژن‌های پارالوگی که عملکرد هم پوشانی‌کننده دارند حالت redundancy می‌گویند.

**صفت خالص**: هر صفت، تحت تأثیر دو عامل وراثتی (ژن یا آلل) قرار دارد که یکی از آن‌ها از پدر و دیگری از مادر است. یک فرد خالص، از نظر یک صفت ارثی معین، آلل‌های مشابهی دارد. این فرد را اصطلاحاً هموزیگوت هم می‌گویند. پس موجود

خالص از نظر آن صفت همیشه گامت‌های مشابه‌ای ایجاد می‌کند.

## فصل اول

**صفت ناخالص:** صفت یا موجودی را ناخالص می‌گویند که از نظر یک صفت ارشی معین ژن‌های متفاوتی داشته باشد (فرد ناخالص را هتروزیگوت نیز می‌گویند).

**ژنوتیپ و فنوتیپ:** ژنوتیپ فرمول ژنتیکی و نمایندهٔ عوامل ارشی یا ژن‌هایی است که در یک فرد وجود دارد ولی فنوتیپ تنها به خصوصیات ظاهری یک موجود زنده اطلاق می‌گردد.

**ژن‌های آلل یا همردیف:** چنان که گفته شد، هر صفت ارشی به وسیلهٔ دو ژن ظاهر می‌شود. یکی از این ژن‌ها متعلق به پدر و دیگری از آن مادر است. این قبیل ژن‌ها که با همکاری یکدیگر در بروز یک صفت ارشی دخالت دارند، در روی یک جفت کروموزوم همتا (همولوگ) مکان‌های مشابه‌ای را اشغال می‌کنند و در اصطلاح به نام ژن‌های همردیف یا آلل نامیده می‌شوند. **فنوکپی:** گاهی یک فنوتیپ مشابه یک بیماری ژنتیکی بروز می‌کند که به دلیل نقص ژنتیک نیست به این حالت فنوکپی می‌گویند، مثلاً راشیتیسم که در اثر کمبود ویتامین D به وجود می‌آید فنوکپی بیماری ژنتیکی راشیتیسم مقاوم به ویتامین D می‌باشد.

**ژنوبکی:** بیماری‌هایی با فنوتیپ یکسان که توسط جهش در لوکوس‌های ژنتیکی مختلف ایجاد می‌شوند.

**همغالی (Codominance):** هنگامی که هر دو آلل اثر خود را هم‌زمان و هم توان بروز می‌دهند. مثل آلل‌های گروه خونی AB و آنتی ژن‌های لکوسیت انسان. در هر دو مورد ذکر شده نسبت‌های فنوتیپی و ژنوتیپی برابر هستند.

**همیزیگوس (Hemizygous):** مثلاً انسان مذکور نسبت به بیشتر ژن‌های روی کروموزوم Y و همچنین کروموزوم X همیزیگوس است. زیرا آلل همولوگ همان ژن‌ها روی کروموزوم همولوگ وجود ندارد. این اصطلاح برای ژن‌های واقع روی هر قطعه کروموزومی که در کروموزوم همولوگ حذف شده نیز استفاده می‌شود.

**هتروزیگوت دوگانه (Double Heterozygote):** به این معناست که فرد دارای جهش‌های هتروزیگوت در لوکوس‌های متفاوت می‌باشد.

**هتروزیگوت مرکب (Compound heterozygote):** هنگامی که در یک جایگاه ژنی دو آلل با جهش‌های متفاوت به صورت هتروزیگوت وجود دارند. مثلاً در در بیماری‌های با وراثت اتوزوم مغلوب که دو آلل یک لوکوس ژنی، دارای دو جهش متفاوت با یکدیگر هستند.

### ژنتیک مولکولی

L

از جمله موضوع‌هایی که در این فصل به آن خواهیم پرداخت:

- تاریخچه
- اهمیت اسید نوکلئیک
- انواع اسید نوکلئیک و ساختار آن
- ویژگی مولکول RNA و DNA
- توالی‌های DNA
- ژن و خانواده‌های ژنی
- DNA میتوکندری
- همانندسازی
- رونویسی
- ترجمه
- تنظیم بیان ژن
- جهش‌ها و ترمیم

ژنتیک مولکولی یکی از شاخه‌های علم ژنتیک است که به مطالعه ساختار و عملکرد ژن‌ها در سطح مولکولی می‌پردازد. در حال حاضر ژنتیک مولکولی می‌تواند در شناخت و درمان بیماری‌های ژنتیکی نقش خیلی مهمی ایفا کند و در آینده نزدیک اهمیت و کاربرد آن کلیدی‌تر و پر اهمیت‌تر خواهد شد.

در درون سلول مولکولی که نقشه ذخیره، نگهداری و انتقال اطلاعات توارثی و ژنتیکی را بر عهده دارد، مولکول DNA (دئوكسی ریبونوکلئیک اسید) است. البته تصور اولیه بر این بود که پروتئین‌ها عامل انتقال اطلاعات ژنتیکی هستند تا این که در میانه قرن بیستم (سال ۱۹۴۴) مشخص شد که DNA عامل توارث و انتقال اطلاعات ژنتیکی است. هر چند در ابتدا محول شدن چنین نقش مهمی به اسید نوکلئیک غیرممکن به نظر می‌رسید چون نمی‌توانستند تصور کنند که ۴ نوع نوکلئوتید ساده سازنده این اسید نوکلئیک، بتوانند این همه نقش متنوع و مهم را بر عهده دار باشد.

## فصل دوم

زمینه‌ساز این کشف، آزمایش‌هایی بود که فرد گریفیت در سال ۱۹۲۸ برروی سویه استرپتوکوکوس انجام داد و اصل ترانسفورماسیون (به معنای تغییر شکل) را کشف کرد. اما در نهایت کشف این که DNA عامل توارث است، توسط آزمایشاتی بود که در سال ۱۹۴۴ توسط مک کارتی، کولین مک لود و آوری انجام شد. خلاصه آزمایشات این سه نفر این صورت بود که آمدنده و هر بار یکی از ماکرومولکول‌های سلول (پروتئین، اسید نوکلیک، لیپید) را با یکسری از آنزیم تجزیه‌کننده‌ی این ماکرومولکول‌ها تیمار می‌کردند و آن‌ها مشاهده کردند که اصل ترانسفورماسیون وقتی رخ خواهد داد که DNA تخریب نشده باشد، پس نتیجه‌گیری کردند که DNA می‌تواند عامل توارث باشد، برخلاف عموم که تصور می‌کردند پروتئین‌ها این وظیفه را بر عهده دارد. بعد از کشف اسید نوکلئیک (DNA) به عنوان مولکولی اساسی در توارث، دانشمندان بر آن شدند که ساختار سه بعدی این مولکول حیاتی را کشف کنند که سرانجام در سال ۱۹۵۳ ساختار سه بعدی DNA توسط واتسون و کریک با کمک اشعة ایکس کشف شد و آن‌ها برای DNA مدل نزدیکی را ارائه کردند و برای همین نیز در سال ۱۹۶۲ (۹ سال بعد) موفق به دریافت جایزه نوبل شدند.

### أنواع اسید نوکلئيك

- DNA با دئوكسی ريبونوكلييك اسید
- RNA يا ريبونوكلييك اسید

علت این نامگذاری به این علت است که اولین بار از هسته (نوکلئو) سلول استخراج شدند و دارای خاصیت اسیدی هم هستند. علت خاصیت اسیدی شدن به علت وجود فسفات می‌باشد که با آن منفی است. پیشوند دزوکسی یا دئوكسی به معنای نبود اکسیژن بر روی کربن دوم ریوز است.

### واحد سازنده‌ی اسید نوکلئیک‌ها

واحد سازنده‌ی این اسید نوکلئیک‌ها (DNA و RNA) نوکلئوتید است که هر نوکلئوتید از ۳ جزء تشکیل شده است:

(شکل ۲-۱)

#### ۱. باز آلی نیتروژن دار

مشتقی از پورین (Purine) یا پیریمیدین (Pyrimidine) هستند. پورین‌ها و پیریمیدین‌ها ترکیبات آромاتیک هتروسیکل مسطح می‌باشند.

**بازهای پورین (دو حلقه) شامل:**

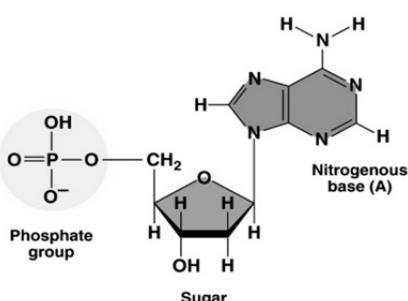
- (A) آدنین (۶-آمینوپورین)
- (G) گوانین (۲-آمینو-۶-اکسی پورین)

**بازهای پیریمیدینی (تک حلقه) شامل:**

- (C) سیتوزین (۴-آمینو-۲-اکسی پیریمیدین)
- (T) تیمین (۵-متیل اوراسیل)

- (U) اوراسیل (۲ و ۴-دی اکسی پیریمیدین)

**نکته:** باز تیمین فقط در DNA و باز بوراسیل فقط در RNA دیده می‌شود.



شکل ۲-۱. اجرا تشکیل دهنده‌ی نوکلئوتید

**نکته:** در tRNA و در بازوی tRNA باز تیمین (ربوتیمین) وجود دارد که استنثا می‌باشد.

**نکته:** تیمین همان شکل متیله شده بوراسیل می‌باشد و به دلیل داشتن گروه متیل نسبت به بوراسیل غیرقطبی‌تر بوده و

بنابراین هیبرید A:T پایداری بیشتری دارد.