

ژنتیک پزشکی

Medical genetics

تالیف : پرهام جبارزاده





فهرست

فصل اول : مقدمه

- مبانی ژنتیک پزشکی
- کرگور مندل و قوانین وراثت
- قانون هم شکلی
- قانون تفکیک
- قانون جور شدن مستقل
- اساس کروموزومی وراثت
- اختلالات تک ژنی
- ناهنجاری های کروموزومی
- اختلالات چند عاملی
- بیماریهای ژنتیکی سوماتیک اکتسابی
- تاثیر بیماریهای ژنتیکی

فهرست

فصل دوم : اساس مولکولی وراثت

- پیچیدگی ژنوم یوکاریوتی
 - ژنوم مخمر
 - ژنوم نماتود
 - ژن مگس سرکه
 - ژنوم های گیاهی
 - ژنوم انسان
- اینترون ها و اگزون ها
- انواع توالی های DNA
- توالی تکراری پشت سر هم
- انواع توالی های تکراری ماهواره ای یا ساتلایت
 - سانترومرها
 - شیزوساکارومایسز
 - مخمر نان
 - گیاه آرابیدوپسیس
 - مگس سرکه
 - پستانداران
- انواع توالی های تکراری ماهواره ای یا ساتلایت
 - DNA هترو کروماتینی با تکرار متوسط
 - توالی تکراری پراکنده
 - توالی تکراری دسته ای
 - دیگر خانواده های ژنی و ژن های کاذب
 - خانواده ها و ابرخانواده های ژنی
 - جهش ها
 - DNA غیر طبیعی
 - انواع جهش ها
 - جهش حذفی
 - جهش درجی یا الحاقی
 - جهش تغییر الگو
 - جهش خاموش
 - جهش بدمعنی
 - جهش توقف
 - اثرات جهش ها بر فعالیت پروتئین
 - جهش های غالب منفی
 - فراوانی جهش ها
 - جهش های دینامیک
- منابع



فصل اول

مقدمه

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 1908 ، 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 و بیماریهای ژنتیکی سوماتیک اکتسابی دسته بندی میشوند.



قانون جور شدن مستقل

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

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 هم شکلی

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

$AAbb \times aaBB \rightarrow AaBb$

اختلالات چند عاملی



Galton پسرعموی داروین، ضریب رگرسیون را به عنوان ابزار تخمین میزان متشابه بین خویشاوندان مختلف معرفی کرد. در توارث کمی ژن های موجود در لوکوس های مختلف، با هم برهم کنش میکنند.

بیماریهای ژنتیکی سوماتیک اکتسابی



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

بروز : به میزان وقوع موارد جدید اشاره میکند.

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



فصل دوم

اساس مولكولى وراثت

پیچیدگی ژنوم یوکاریوتی



* ژنوم بیشتر یوکاریوتها بزرگتر و پیچیده تر از ژنوم پروکاریوتها است.

ژنوم مخمر: نخستین ژنوم یوکاریوتی که توالی آن تعیین شد، ژنوم مخمر نان بود. ژنوم مخمر نان از تقریباً 6000 ژن تشکیل یافته است که 70 درصد ژنوم آن را شامل میشود. ژنوم مخمر تقسیم شونده که برخلاف مخمر نان فاقد فرآیند جوانه زدن است ژن های کمتری را دارد (حدود 5000 ژن). این مخمر تعداد بیشتری توالی تکراری داشته و حدود 60 درصد ژنوم آن را ژن های کد کننده 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 19000 توالی کد کننده پروتئین است که تقریباً 25 درصد ژنوم را تشکیل میدهد.

توالی تکراری پشت سر هم



بخش هایی از ژنوم دارای توالی های تکراری هستند که از 1 تا 500 نوکلئوتید به تعداد زیاد پشت سرهم قرار دارند. به این توالی ها، توالی های پشت سر هم گفته می شود.

چگالی DNA و توالی های ماهواره ای

چگالی DNA به وسیله ترکیبات بازی آن تعیین میشود، به این صورت که توالی های غنی از AT چگالی کمتری نسبت به توالی های غنی از GC دارند. بنابراین یک توالی تکراری ساده DNA غنی از AT در شیب غلظتی کلرور سزیم، در چگالی پایین تری نسبت به توده DNA ژنومی دروزوفیلا، تشکیل باند می دهد. زیرا توالی های تکراری غالباً غنی از AT هستند.



شیزوساکارومايسيز

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 40 تا 100 کیلو جفت باز طول دارد.

گیاه آرابیدوپسیس

علاوه بر توالی های تکرار شونده، توالی های غیر تکرار شونده نیز در سانترومر یافت میشوند که مجموعه آنها در ساخت منطقه کینه توکور نقش دارند. در گیاه آرابیدوپسیس سانترومر بسیار طویل و بین 500 تا 1000 کیلو جفت باز از توالیهای شدیداً تکراری را شامل می شود.

سانترومرها

سانترومر محلی از کروموزوم است که در میتوز نقش مهمی را در تضمین توزیع صحیح کروموزوم های همانندسازی شده، به سلول های دختر ایفا میکند.

مخمر نان

سانترومر در مخمر نان بطول 125 جفت باز است و از سه ناحیه تشکیل میشود: دو توالی کوتاه 8 و 25 جفت بازی که بین آنها یک توالی 78 تا 86 کیلوبازی غنی از AT قرار گرفته است. سانترومر در سلول های گوناگون متفاوت است.



شکل ۱: ساختار سانترومر در دو کروموزوم ۹ و ۲۱

DNA هترو کروماتینی با تکرار متوسط



1. **توالی تکراری پراکنده:** در ژنوم های یوکاریوتی، توالی های تکراری دیگری وجود دارند که به جای اینکه در ردیف های پشت سرهم قرار گیرند، در بین ژنها، پراکنده میشوند. این عناصر تکراری پراکنده شده، مسئول بخشی از اندازه بزرگ ژنوم می باشند، که حدود 45% از DNA ژنوم انسان را شامل می شود. دو نوع بسیار شایع این نوع توالی ها SINE ها (توالی های تکرار شده پراکنده کوتاه) و LINE ها (توالی های تکرار شده پراکنده بلند) نامیده می شوند.



رتروترانسپوزون: LINE ها و SINE ها رترو ترانسپوزون هستند. به این معنی که انتقال آنها توسط نسخه برداری معکوس انجام می شود. نسخه RNA یی یک SINE یا LINE از طریق نسخه برداری معکوس در داخل سلول به DNA تبدیل می شود 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 نامیده می شوند، در داخل ژنوم از طریق نسخه برداری معکوس حرکت می کنند. عناصر شبه رترو-ویروس در انسان تقریباً با طول حدود 2 تا 10 کیلوباز قرار گرفته اند. تقریباً 450000 نسخه از عناصر شبه رترو-ویروس در ژنوم انسانی وجود دارند که حدود 8% از کل DNA ی انسانی را تشکیل می دهد.



اعضای خانواده های ژنی
گلوبین های α و β ی انسانی
به ترتیب بر روی کروموزوم های
16 و 11 به صورت دسته ای
قرار می گیرند. هر خانواده علاوه
بر نسخه های ژنی غیر کارآمد
(ژنهای کاذب) دارای ژن هایی
است که بطور اختصاصی در
بافت های جنینی، رویانی و
بافت های بالغ، بیان می-شوند.

۱- در جنین ۲ تا ۹ ماهگی:

$\zeta_2\epsilon_2$ (هموگلوبین -G1گاور 1)

$\zeta_2\gamma_2$ (هموگلوبین P - پورتلند)

$\alpha_2\epsilon_2$ (هموگلوبین -G2گاور 2)

۲- در جنین ۹ ماهه :

$A_2\gamma_2$ (F - هموگلوبین F)

۳- در فرد بالغ :

$A_2\delta_2$ (A2 - هموگلوبین A2)

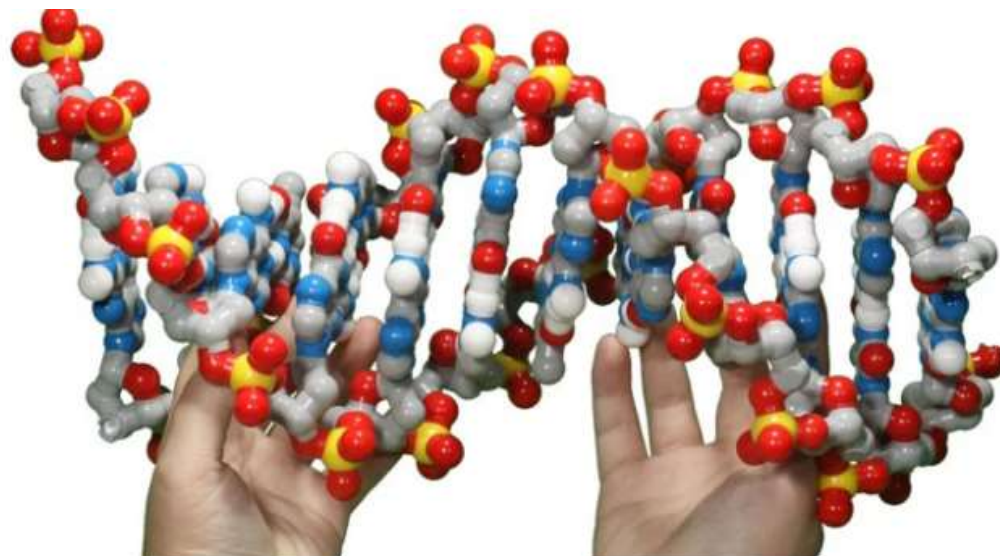
$A_2\beta_2$ (A - هموگلوبین A)

DNA غیر طبیعی



وجود DNA غیر طبیعی به سه دلیل است:

1. وراثت DNA آسیب دیده از والدین به فرزندان.
2. ایجاد جفت باز اشتباه هنگام همانندسازی.
3. آسیب DNA بعد از همانندسازی به شکل خودبخودی یا اکتسابی .





جهش خاموش

جهش هایی که اختلالی را ایجاد نمی کنند موسوم به جهش های خاموش هستند. این نوع جهش می توانند در مناطقی از DNA که فاقد ژن های بیان شونده هستند یا اینترون ها رخ دهد و رمز یک پروتئین را به رمز دیگری از همان پروتئین تبدیل نماید. جهش خاموش را جهش خنثی نیز می نامند.

جهش توقف

در این نوع جهش یک رمز اسید آمینه به یک رمز پایانی تبدیل می شود. در این حالت، ترجمه پروتئین زودتر از موعد، پایان می پذیرد و یک پروتئین ناقص ساخته می شود .

جهش بد معنی

در این نوع جهش یک کدون به کدونی دیگر از اسید آمینه ای دیگر تبدیل تبدیل می شود. در این وضعیت یک پروتئین، اشتباه ساخته می شود. رونوشت های حاصل از این جهش، بوسیله فرآیند -decay mediated nonsense از بین می روند.

جهش های دینامیک

جهش های دینامیک از گسترش تکرارهای 3 تایی ایجاد میشوند. گسترش تعداد تکرارهای 3 تایی در یک خانواده در طی نسل ها رخ می دهد و این موضوع اساس پدیده Anticipation یعنی وخیم شدن بیماری طی هر نسل میباشد. در سندروم X شکننده گسترش تکرارهای CGG در ناحیه 5'UTR، باعث متیلاسیون پرموتر و عدم بیان ژن FMR1 می شود. در سندروم دیستروفی میوتونیک، آلل DMPK با اتصال به پروتئین متصل شونده به توالی CUG در هسته تجمع یافته و کسب عملکرد پیدا میکند. جهش های گسترش تکرار، همچنین شامل افزایش تکرارهای 12 نوکلئوتیدی در بالا دست ژن سیستاتین B عامل صرع میوکلونوس پیشرونده و افزایش تکرارهای 4 نوکلئوتیدی در اینترون 1 ژن ZNF عامل بیماری دیستروفی میوتونیک نوع 2 می باشد.

منابع



- کتاب ژنتیک پزشکی ؛ بر اساس امیری و تامسون ؛ تالیف پرهام جبارزاده ، عضو هیات علمی دانشگاه ؛ خلاصه فصل 1 و 2