

ژنتیک پزشکی

فصل سوم

کروموزومها و تقسیم سلولی

Medical genetics

تالیف : پرهام جبارزاده



فهرست

فصل سوم : کروموزوم ها و تقسیم سلولی

- کروموزوم های انسان
 - انواع کروموزوم های یوکاریوتی
 - روش های بررسی کروموزوم
 - سیتوژنتیک مولکولی
 - (Flourescent in situ Hybridization) FISH
 - (FISH Multiplex) FISH-M
 - هیبریداسیون ژنومی مقایسه ای یا CGH
 - ناهنجاریهای کروموزومی
 - منشأ والدي خطاهای میوزي که منجر به آنیوپلوئیدی
 - ناهنجاریهای ساختاری
 - کروموزومهای حلقوي و ایزوکروموزوم ها
 - موزائیسم
 - کایمریسم (میکسوپلوئیدی)
 - تعیین جنسیت
 - تقسیم بندی موجودات زنده از لحاظ تولید مثلی
- کروموزومهای جنسی در موجودات
 - دیپلوئید مکانیسم تعیین جنسیت
 - تعیین جنسیت در مگس سرکه
 - تعیین جنسیت در بال غشایان
 - اثر محیط بر روی جنسیت
 - تعیین جنسیت در گیاهان
 - تعیین جنسیت در انسان



فصل سوم

کروموزومها

و تقسیم سلولی

کروموزومها و تقسیم سلولی



مطالعه کروموزومها و تقسیم سلول سیتوژنتیک نام دارد. هر سلول انسانی 46 عدد کروموزوم دارد و مذکر بودن بوسیله حضور یک کروموزوم Y تعیین میشود.



کروموزوم 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 تکراری غیرفعال که بیان نمی شوند تشکیل شده است. در بین موجودات، کروموزومهای شامپانزه با 48 کروموزوم بیشترین شباهت را با کروموزومهای انسان دارد و فقط 1% اختلاف وجود دارد. کروموزوم شماره 2 انسان حاصل اتصال دو کروموزوم شامپانزه است.



نکته: انسان فاقد کروموزوم های تلوسنتریک

است و کروموزوم های اکروسانتریک آن (22 و

21 و 15 و 14 و 13) حاوی ماهواره کروموزومی

است که حاوی کپی های تکراری ژنهای

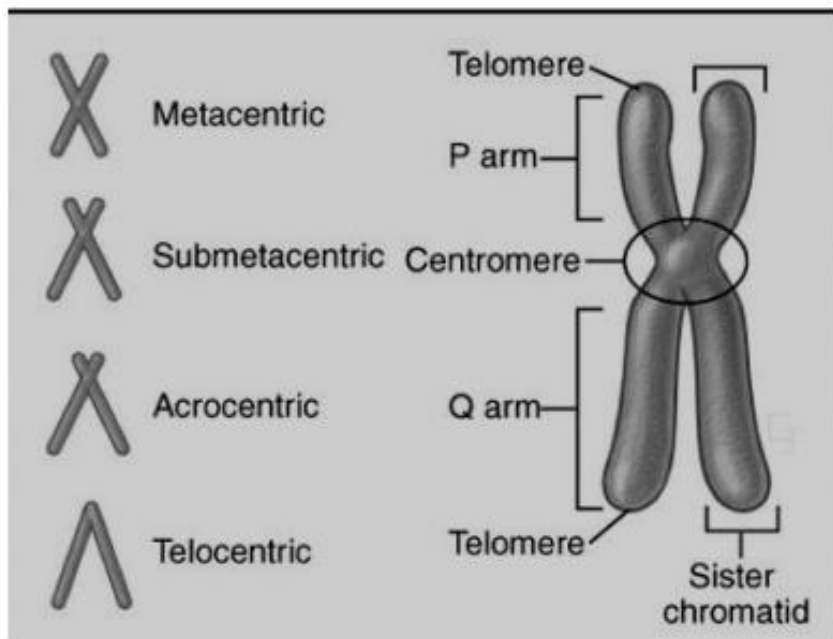
rRNA ریوزومی است. کروموزوم ها

بر اساس سه پارامتر طول، محل سانترومر، و

وجود یا عدم وجود ماهواره به 7 گروه A تا G

تقسیم می شوند. کروموزوم X در گروه C و

کروموزوم Y در گروه G قرار میگیرد.



شکل ۴: راست. بخش های مختلف یک کروموزوم؛ چپ. انواع

کروموزوم از نظر موقعیت سانترومر



جدول ۳: تقسیم‌بندی کروموزوم‌های انسان

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

کروموزوم های بطری شوی



این کروموزوم ها در **حین تقسیم** مشاهده می شوند. در سلولهای ائوسیت که سالها بین تقسیم اول و دوم آن فاصله می افتد، بعضی ژنها فعال باقی میمانند و بصورت حلقه ای از داخل هتروکروماتین خارج میشوند.

کروموزوم های 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 **Y** می باشد.



انواع مختلف پروب های FISH

پروب های سانترومیری: پروب های سانترومیری شامل توالی DNA تکراری موجود در سانترومیر یک کروموزوم خاص میباشد و در تشخیص آنیوپلوئیدی ها کاربرد دارند.

پروب های منحصر بفرد: پروب های ویژه کروموزومی با توالی منحصر به فرد، دارای یک جایگاه منفرد و اختصاصی هستند. این پروب ها بویژه برای شناسایی مضاعف شدگی ها و حذف های کوچک مناسب هستند (سندرمهای microdeletion)

پروب های تلومیری: مجموعه ای از پروب های تلومیری را میتوان برای 24 کروموزوم (22 اتوزوم و X و Y) تهیه کرد. این روش بویژه در شناسایی ناهنجاری های کوچک نزدیک تلومیری از قبیل حذف ها و جابجایی ها مفید است.

پروب های کروموزومی: پروب هایی که کل کروموزوم را رنگ می کنند در سرتاسر طول کروموزوم مربوطه فلورسانت می شود. رنگ آمیزی کل کروموزوم برای تعیین بازآرایی های پیچیده از قبیل جابجایی های ریز و مشخص نمودن منشأ مواد کروموزومی اضافی نظیر کروموزوم های مارکر یا کروموزوم های حلقوی کوچک بسیار مفید است.

رنگ آمیزی معکوس

در روش رنگ آمیزی معکوس، قسمتی از یک ماده کروموزومی ناشناخته مثل کروموزوم حلقوی کوچک یا مارکر اضافی که بوسیله دسته بندی فلوسیتومتری بدست آمده است به عنوان پروب برای هیبریداسیون با کروموزوم های متافازی

طبیعی به کار میرود.



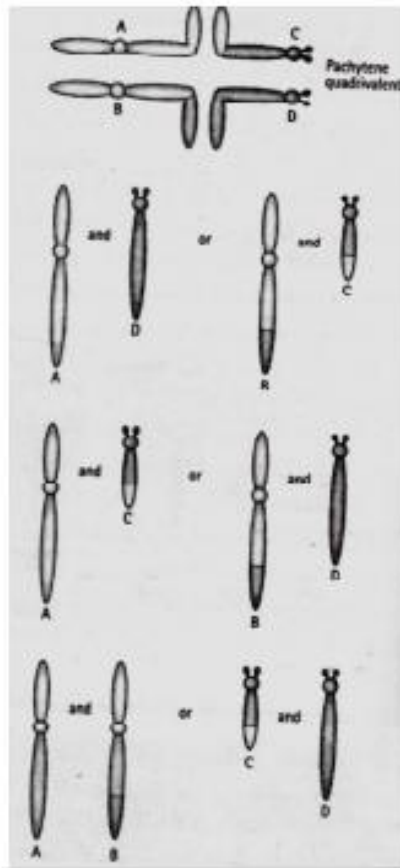


آرایه CGH

آرایه CGH نیز شامل هیبریداسیون DNA بیمار و مرجع است اما در این روش کروموزومهای متافازی با توالیهای DNA متصل به اسلاید شیشه ای به عنوان هدف جایگزین شده اند. 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 می شود . کاربرد آرایه CGH در سیتوژنیک سرطان و آشکارسازی هر نوع حذف

و اضافه از قبیل microdeletion ها در نواحی subtelomeric می باشد



تفکیک ۳:۱ - در این حالت سه کروموزوم

به یک گامت منتقل شده و فقط یک

کروموزوم به گامت دیگر تفکیک

میشود.

تفکیک یک کروموزومی - هر کروموزوم به

یک گامت و مجموعاً، چهار زیگوت منوزوم

بوجود می آید.

شکل ۵: نمایش الگوهای متفاوت از جدایی ۲:۲



فردی حاصل جابجایی رابرت سونی 21q 14q شش نوع گامت ایجاد می کند:

1. یک مجموعه کامل کروموزومی طبیعی؛
2. یک مجموعه متعادل حامل جابجایی رابرت سونی؛
3. یک مجموعه کروموزومی نامتعادل حاوی 21 و 14/21 که مبتلا به سندرم داون خواهد شد؛
4. یک مجموعه کروموزومی نامتعادل حاوی 21 طبیعی و فاقد 14؛
5. یک مجموعه نامتعادل حاوی 14 طبیعی و فاقد 21؛
6. یک مجموعه نامتعادل حاوی 14/21 و 14 .

نکته: سه ترکیب آخر به ترتیب زیگوت هایی با مونوزومی 14 ، مونوزومی 21 و تریزومی 14 بوجود می آورند که قابلیت حیات ندارند .



حذف ها و درج ها :

هر حذفی که منجر به از دست رفتن بیش از 2% کل ژنوم هاپلوئید شود کشنده خواهد بود . سندرم های **Wolf-Hirschhorn** و فریاد گربه به ترتیب قسمتی از انتهای بازوی کوتاه کروموزوم 4 و 5 حذف شده است.

درج یا الحاق زمانی بوجود می آید که قسمتی از یک کروموزوم در کروموزوم دیگری وارد شود . ناقلین بازآرایی های حذف-درج متعادل، 50% در معرض خطر ایجاد گامت های نامتعادل هستند.



کایمرهای دو اسپرمی :

کایمرهای 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 کایمر حاصل، هرمافرودیسیم واقعی است (**XX/XY**) .

کایمرهای خونی :

کایمرهای خونی در اثر تبادل سلولها از طریق جفت بین دوقلوهای ناهمسان در رحم ایجاد می شوند. بعنوان مثال، 90 درصد سلولهای یکی از دوقلوها میتواند کاریوتیپ **XY** با سلول های قرمز خونی و عمدتاً دارای گروه خونی B باشد، در صورتیکه 90 درصد سلولهای دوقلوی دیگر می تواند کاریوتیپ **XX** با سلولهای قرمز خونی و عمدتاً دارای گروه خونی **A** باشد.

تعیین جنسیت در گیاهان



- یکی از گیاهان گلدار که بیشترین تحقیق از نظر تعیین جنسیت بر روی آن انجام گرفته، لیکنیس وحشی (**dioica LYchnis**) است. این گیاه دارای گل های 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. نسبت های **X/Y** برابر **5/0 و 1**، است و نسبت **1/5** فقط در گیاهانی یافت گردید که دارای گل های نر هستند.
- ذرت گیاهی است تک پایه، یعنی هر دو جنس بر روی یک گیاه وجود دارد. گل های نر در گل تاجی و گل های 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 نمی آید، بنابراین گیاهان **tsts**، ماده هستند.

منابع



- کتاب ژنتیک پزشکی ؛ بر اساس امیری و تاپسون ؛ تالیف پرهام جبارزاده ، عضو هیات علمی دانشگاه ؛ خلاصه فصل 3