

مقدمه استاد

برای همه گروه‌های علاقمند از نوآموز گرفته تا اساتید فن بلاشک نیازمند تشریح و تفصیل می‌باشد که نویسندگان این اثر معتبر در راه آن گام گذارده‌اند. از اینکه این اثر ارزنده را به خوانندگان عزیز ایرانی معرفی می‌نمایم بی‌نهایت خرسندم. با این حال محبت نموده کمی و کاستی‌های اثر را منعکس نمایید تا در ویرایش‌های آتی به رفع آنها بپردازیم.

دکتر محمد تقی اکبری

گرچه اثر حاضر با نام «خلاصه کتاب اصول ژنتیک پزشکی امری ویرایش پانزدهم» به خوانندگان گرامی عرضه می‌شود لیکن حاوی نکاتی است که به آن غنای ویژه‌ای بخشیده است. در حقیقت این کتاب با الهام و اقتباس از فصول و سلسله مباحث مطروحه در کتاب مذکور با افزودن مطالبی به تکمیل و توضیح مفاهیم و تعاریف جدید و برجسته نمودن آنها به صورت نکته و نکات خواننده را به درک عمیق‌تری از این موضوعات می‌رساند. درک علوم و تکنولوژی‌های پیچیده ژنتیک نوین که با سرعت افسانه‌ای در حال پیشرفت است

پیشگفتار مترجم

دانش‌ها بسیارند و فرصت آموختن اندک،
پس گزیده باید جست.

در این کتاب به مطالعات بسیار عمیق‌تری نیاز است، اما هدف ما از خلاصه کردن این کتاب ارزشمند راحتی هرچه بیشتر دانشجویان و اساتید در مطالعه سریع و آسان این کتاب و دستیابی آسان‌تر به مطالب آن بوده است. به علاوه با توجه به محدود بودن زمان برای دانشجویان داوطلب کنکورهای کاشناسی ارشد و دکتری این کتاب با پوشش دادن حداکثر مطالب کتاب اصلی و همچنین اضافه کردن نکات و سؤالاتی که در زمینه کنکور می‌تواند مؤثر باشد، تلاش کرده تا دانشجویان داوطلب کنکور را در رسیدن به هدف خود یاری دهد. با امید به اینکه توانسته باشیم شما دانشجویان را اندکی یاری کرده باشیم، منتظر انتقادهای و پیشنهادهای سازنده شما هستیم.

مترجمین

کتاب ژنتیک پزشکی امری یکی از جامع‌ترین کتاب‌های تألیف شده در زمینه ژنتیک پزشکی می‌باشد که به مباحث پایه ژنتیک و موضوعات نوین ژنتیک انسانی، پزشکی و بالینی پرداخته است. هرچند که به دلیل گستردگی بسیار زیاد این مطالب مجال پرداختن به جزئیات وجود نداشته است، اما خواننده با مطالعه این کتاب با حوزه‌های زیادی از ژنتیک پزشکی آشنا می‌شود. ویراست‌های متعدد این کتاب از سال ۱۹۶۸ - زمانی که این کتاب برای اولین بار به رشته تحریر در آمده - تا سال ۲۰۱۷ - که ویراست پانزدهم این کتاب منتشر گردیده است - نشان‌دهنده استقبال فوق‌العاده اساتید و دانشجویان علاقمند از این کتاب می‌باشد. اگرچه کتاب ژنتیک پزشکی امری خود به اختصار مطالب مربوطه را بیان می‌دارد و برای مطالعه عمیق هر کدام از مباحث پرداخته شده

فهرست مطالب

فصل ۱. تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی	۹
فصل ۲. اساس سلولی و مولکولی وراثت	۱۶
فصل ۳. کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی	۳۹
فصل ۴. شناخت عامل بیماری‌های تک‌ژنی از طریق شناسایی ژن‌های بیماریزا	۵۱
فصل ۵. تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص اختلال‌های تک‌ژنی	۵۷
فصل ۶. الگوهای وراثت	۷۷
فصل ۷. ژنتیک جمعیت و محاسباتی	۹۱
فصل ۸. محاسبه ریسک (تخمین ریسک)	۹۸
فصل ۹. ژنتیک تکوین	۱۰۶
فصل ۱۰. ژنتیک بیماری‌های شایع، چندژنی و چندعاملی	۱۱۴
فصل ۱۱. غربالگری بیماری‌های ژنتیکی	۱۲۰
فصل ۱۲. هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها	۱۲۶
فصل ۱۳. ایمونوژنتیک	۱۳۶
فصل ۱۴. ژنتیک سرطان	۱۴۹
فصل ۱۵. فارماکوژنتیک، پزشکی فردمحور و درمان بیماری‌های ژنتیک	۱۶۷
فصل ۱۶. ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های دیسمورفیک و اختلالات یادگیری	۱۸۵
فصل ۱۷. بیماری‌های کروموزومی	۲۰۱
فصل ۱۸. خطاهای مادرزادی متابولیسم	۲۱۶
فصل ۱۹. بیماری‌های تک‌ژنی	۲۳۴
فصل ۲۰. تشخیص پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل	۲۵۶
فصل ۲۱. مشاوره ژنتیکی	۲۶۱
فصل ۲۲. مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی	۲۶۲
نکات نکات تکمیلی و کاربردی از تامپسون، استراخان، براون، و امری	۲۶۵

تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی

اولین چیزی که در مورد علم ژنتیک و بیولوژی باید به خاطر سپرد این است که این علوم به شدت داینامیک (پویا) هستند. هر لحظه علم ژنتیک با یافته‌های جدید زیباتر و جذاب‌تر می‌گردد. زمانی این علم در مسیر پیشرفت قرار دارد که هر لحظه به درمان و پیشگیری از بیماری‌هایی که ژنتیک در آن‌ها دخیل می‌باشد، نایل آید. ژنتیک نه تنها در بیماری‌های ژنتیکی نادر و سندرم‌ها، بلکه در بیشتر بیماری‌های شایع دوران بزرگسالی از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، روانی و سرطان نیز نقش دارد. برای نشان دادن پیشرفت و رشد خیره‌کننده ژنتیک، ابتدا بعضی از رویدادهای مهم تاریخ ژنتیک را به‌طور مختصر مرور می‌کنیم. سپس به اهمیت نقش آن در پزشکی می‌پردازیم و در نهایت پیشرفت‌های جدید مورد بحث قرار خواهند گرفت.

تاریخچه علم ژنتیک

دقیقاً معلوم نیست که انسان امروزی کی پا به کره خاکی نهاده است، اما چیزی که معلوم است این است که آنها نیز مثل ما در مورد وراثت کنجکاو بوده‌اند. چون انسان‌های عصر قدیم در بعضی از زاده‌هایشان نقش‌های فیزیکی و روانی را مشاهده می‌کردند. پزشکان و فیلسوفان قدیم مانند ارسطو و بقراط در مورد وراثت به آمیختگی (Blending) اعتقاد داشتند. این افراد فکر می‌کردند مایع منی توسط کل بدن مردان ساخته شده و رحم بعنوان انکوباتور عمل می‌کند. در قرن هفدهم دو دانشمند به نام‌های لیوون هوک و دی‌گراف (DeGraaf) با میکروسکوپ اسپرم و تخمک را مشاهده کرده‌اند، لذا آنها روش انتقال ویژگی‌های مادر به زاده‌هایش را توصیف نمودند.

دانشمندی که در علم ژنتیک نقش بسزایی دارد گرگور مندل بود و توانست با فرضیات و نتایج خود نحوه انتقال صفات از والدین به فرزندان را ارائه دهد. این دانشمند با مطالعه روی نخودفرنگی فرض کرد که هر صفت دارای دو فاکتور می‌باشد که یکی از این فاکتورها از پدر و دیگری از مادر به ارث می‌رسد. پس طبق این فرض، فرضیه آمیختگی به کلی رد می‌گردد. مندل روی گیاه نخودفرنگی کار می‌کرد، این کار دلایل زیادی داشت که یکی از آنها تشخیص آسان دو صفت متقابل (مثلاً بلندی ساقه

گیاه در مقابل کوتاهی آن) بود. او گیاهان خالصی به دست می‌آورد که آنها را والدین (P) می‌نامید. آمیزش بین دو گیاه والد که یکی از آنها گلبرگ‌های ارغوانی داشت با گیاهی که دارای گلبرگ‌های سفید بود، همیشه فرزندان (F1) با گلبرگ‌های ارغوانی می‌داد. سپس گیاهان نسل اول (F1) را با یکدیگر آمیزش می‌داد که نتایج در اینجا تقریباً ۱ به ۳ بود. یعنی تقریباً ۳ تا از زاده‌های نسل دو (F2) گلبرگ‌های ارغوانی داشتند و یکی از آنها گلبرگ‌های سفید نشان می‌داد. مندل عاملی که در نسل اول و نسل دوم خودش را نشان می‌داد را **غالب** نامید، پس این عامل (آل یا آللومورف (Allelomorphs)) در حالت هتروزیگوت و هموزیگوت اثر خود را نشان خواهد داد و آللی که فقط در نسل F2 مشاهده می‌شد را **مغلوب** نام نهاد.

قانون هم‌شکلی (the law of uniformity)

قانون هم‌شکلی بیانگر آن است که وقتی دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت با هم آمیزش داده شوند، تمام زاده‌های آنها در نسل F1 یکسان و هتروزیگوت خواهند بود. به عبارت دیگر، برخلاف تصورات قبلی، صفات با هم مخلوط نمی‌شوند و می‌توانند در نسل‌های بعدی دوباره ظاهر شوند.

قانون تفکیک (The law of segregation)

قانون تفکیک بیانگر آن است که هر فردی دارای دو آلل برای یک صفت ویژه است که یکی از آنها در هر بار تقسیم به‌طور تصادفی به هر گامت منتقل می‌شود. استثنای نادر برای این قانون زمانی روی می‌دهند که دو آلل به علت عدم تفکیک کروموزوم‌ها در تقسیم اول میوز، از جدا شدن باز می‌مانند.

قانون جور شدن مستقل

(The law of independent assortment)

قانون جور شدن مستقل بیانگر آن است که اعضای جفت

۲. درج شدن cDNA (insertion of cDNA)

بعضی از mRNA ها بعد از رونویسی توسط آنزیم ترنس کریپتاز معکوس (RT) به DNA تبدیل می‌شوند که به این DNA ها، cDNA (Complementary DNA) می‌گویند. cDNA ها می‌توانند در ژنوم وارد شده و ژن‌های کاذب را به وجود آورند. این توالی‌ها به دلیل نداشتن پروموتور بیان نمی‌شوند.

نکته: ژن‌های کاذبی که از cDNA به وجود آمده‌اند، فاقد اینترون می‌باشند. چون طی پیرایش mRNA، اینترون‌ها برداشته می‌شوند و به آنها ژن‌های کاذب پردازش شده می‌گویند.

DNA بین ژنی (Extragenic DNA)

۲۵ تا ۳۰ هزار ژن کدکننده پروتئین تقریباً ۲٪ ژنوم را شامل می‌شوند. بقیه ژنوم انسان از توالی‌های تکراری ساخته شده‌اند که غالباً از لحاظ رونویسی غیرفعال هستند. این توالی‌ها DNA فاقد عملکرد (Junk DNA) نام گرفته‌اند. اما برخی نواحی این توالی‌ها طی تکامل حفاظت شده‌اند و ممکن است در تنظیم بیان ژن، نقش داشته باشند. از توالی‌های بین ژنی می‌توان به توالی‌های DNA تکراری پشت سرهم و توالی‌های DNA پراکنده بسیار تکراری اشاره کرد.

توالی‌های DNA تکراری پشت سرهم

(Tandemly Repeated DNA sequences)

این توالی‌ها شامل بلوک‌هایی از تکرارهای پشت سرهم DNA غیر کدکننده هستند که می‌توانند بسیار پراکنده و یا محدود به منطقه‌ای خاص در ژنوم باشند و به سه دسته تقسیم می‌شوند.

۱. DNA ماهواره (satellite DNA)

این دسته از توالی‌ها در ساترفیوژ شیب دانسیته، به صورت حاشیه‌ای نسبت به باند DNA ژنومی جدا می‌شوند و به همین علت DNA ماهواره نامیده می‌شوند. آنها ۱۰ تا ۱۵ درصد از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند و اطراف سانترومر کروموزوم‌های معین قرار دارند.

نکته: DNA های ماهواره از لحاظ رونویسی غیر فعال می‌باشند.

۲. DNA مینی‌ماهواره (minisatellite DNA)

DNA مینی‌ماهواره شامل دو خانواده از تکرارهای کوتاه پشت سر هم است.

مختلف که در خوشه‌های متعدد به صورت پراکنده در سراسر ژنوم انسان قرار گرفته‌اند، جزء این خانواده می‌باشند.

۲. ابرخانواده‌های ژنی

میزان شباهت توالی DNA در ابرخانواده‌های ژنی محدود است اما به خاطر داشتن فعالیت و دمین‌های ساختاری مشابه در یک ابرخانواده ژنی قرار می‌گیرند. ژن‌های HLA (human T-cell antigen receptor) و ژن‌های گیرنده سلول T (T-cell receptor genes) نمونه‌ای از ابرخانواده‌های ژنی هستند.

نکته: عقیده بر این است که ابرخانواده‌ها به‌طور متعمد در اثر مضاعف شدن یک ژن اولیه به وجود آمده‌اند.

ساختار ژن‌ها

بیشتر ژن‌ها در پروکاریوت‌ها فاقد اینترون هستند در حالی که در یوکاریوت‌ها ژن‌ها دارای اینترون می‌باشند. اینترون‌ها توالی‌هایی هستند که رونویسی می‌شوند ولی ترجمه نمی‌شوند. این توالی‌ها طی پیرایش RNA (RNA splicing) برداشته می‌شوند. پیرایش RNA ها به دو صورت پیرایش سبب (در این پیرایش اگزون‌های یک pre-mRNA به هم متصل می‌شوند) و پیرایش ترانس (در این نوع پیرایش اگزون‌های دو pre-mRNA متفاوت به یکدیگر متصل می‌شوند) انجام می‌گیرد. تعداد و طول اینترون‌ها در ژن‌های مختلف انسان، بسیار متنوع می‌باشد، هر چند گرایش عمومی به این امر وجود دارد که هر چه طول ژن بزرگ‌تر باشد، تعداد و اندازه اینترون‌ها بزرگ‌تر خواهد بود.

نکات

۱. بعضی از ژن‌ها در داخل اینترون‌ها قرار دارند.
۲. ژن‌های انسان معمولاً هم پوشانی ندارند و به‌طور میانگین ۳۰kb از هم فاصله دارند، با این حال وجود هم پوشانی برفی ژن‌ها در کمپلکس HLA، نشان داده شده است.

ژن‌های کاذب (Pseudogenes)

به توالی‌هایی که به ژن‌ها شبیه هستند ولی در کل بیان عملکردی ندارند را ژن‌های کاذب می‌گویند. این توالی‌ها به دو صورت در طی تکامل ایجاد شده‌اند.

۱. مضاعف شدن

در طی تکامل بعضی از ژن‌ها مضاعف شده‌اند که بعضی از ژن‌های مضاعف شده در اثر وقوع جهش در ساختار ژنی‌شان یا توالی‌های تنظیمی‌شان دیگر عملکردی نیستند.

ژنتیکی هستند اما در اثر مداخله عوامل محیطی ایجاد می‌شوند را فنوکپی می‌گویند. در فنوکپی‌ها ماده ژنتیکی تغییر نمی‌کند، پس فنوکپی از نسلی به نسل بعد انتقال پیدا نمی‌کند. بعضی از داروها و موجودات می‌توانند در انسان ایجاد فنوکپی کنند.

وراثت وابسته به جنس

وراثت وابسته به جنس به الگویی از وراثت گفته می‌شود که به وسیله ژن‌های واقع بر روی یکی از کروموزوم‌های جنسی منتقل می‌شود. کروموزوم‌های جنسی در انسان X و Y می‌باشند.

وراثت وابسته به X مغلوب

این الگوی وراثتی ویژگی‌هایی دارد، که در زیر به‌طور خلاصه آورده شده‌اند. از این نوع الگوی وراثتی می‌توان به هموفیلی (بیماری خونریزی نیز می‌گویند) و دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) اشاره کرد (شکل ۴-۶).

۱. این الگوی وراثتی معمولاً در مردان دیده می‌شود. چون زنان دارای دو کروموزوم X هستند، بنابراین آل سالم در یکی از کروموزوم‌های X پاسخگوی شرایط فیزیولوژیک سلول می‌باشد. در ضمن مردان مبتلا به این الگوی وراثتی اکثراً به سن تولیدمثل نمی‌رسند، پس نمی‌توانند به عنوان انتقال‌دهنده آل بیماری به دخترانشان باشند.

۲. زنان هتروزیگوت (Aa) ناقل هستند و آل بیماری‌زا را به پسران و دخترانشان انتقال می‌دهند. در صورتی که اگر مرد به سن تولید مثل برسد، آل بیماری‌زا را فقط به دخترانش انتقال می‌دهد (به جز در حالت استثنایی که هترومیزومی تک والدی نامیده می‌شود).

۳. گاهی اوقات گفته می‌شود این نوع شجره‌نامه‌ها، الگوی انتقال مورب (Diagonal) یا حرکت اسبی (Knight's move) نشان می‌دهند. چون مرد بیمار، آل جهش‌یافته را به دخترش و آن می‌تواند آل جهش‌یافته را به فرزند پسرش انتقال دهد.

۴. زنان هتروزیگوت (Aa) می‌توانند بعضی از علائم بیماری‌های وابسته به X را نشان می‌دهند. وراثت وابسته به X همان‌طور که گفته شد زمانی در زنان ایجاد می‌گردد که هموزیگوت (X^aX^a) برای آل جهش‌یافته باشند. پس چطور این امر ممکن است که بعضی از علائم در برخی از زنان در حالت هتروزیگوت دیده شود؟ این مسئله به **غیرفعال شدن کروموزوم X** برمی‌گردد. همان‌طور که می‌دانید یکی از دو کروموزوم X زنان غیرفعال می‌گردد. نکته دیگر این است که این غیرفعال شدن تصادفی می‌باشد. پس در مرحله غیرفعال شدن ممکن است کروموزوم X سالم در بعضی از سلول‌ها غیرفعال شود.

۱. هتروژنی آلی (allelic heterogeneity)

همان‌طور که می‌دانید موجودات دیپلوئید از هر ژن دو کپی دارند (به جزء ژن‌های که روی کروموزوم‌های جنسی قرار دارند). پس در این موجودات در یک جایگاه ژنی فقط دو آل متفاوت می‌تواند قرار گیرد، اما ممکن است برای این جایگاه ژنی هزاران آل وجود داشته باشد. در هتروژنی آلی در یک جایگاه دو آل جهش‌یافته متفاوت قرار می‌گیرند که به این حالت **هتروزیگوت مرکب (Compound heterozygote)** می‌گویند. بیشتر افراد مبتلا به بیماری اتوزومی مغلوب، احتمالاً هتروزیگوت مرکب هستند و نه هموزیگوت حقیقی، مگر آنکه والدین آنها با هم رابطه خویشاوندی داشته باشند که در این صورت یک جهش را از یک جد مشترک به ارث برده‌اند.

نکته: به هتروژنی آلی، **هتروژنی جهشی (mutational heterogeneity)** نیز می‌گویند.

۲. هتروژنی جایگاه ژنی (Locus heterogeneity)

افرادی که به ناشنوایی مبتلا هستند به مراکز آموزشی خاصی فرستاده می‌شوند. این افراد غالباً با یکدیگر ازدواج می‌کنند. چون ناشنوایی یک بیماری اتوزومی مغلوب است، انتظار می‌رود که فرزندان این ازدواج، ناشنوا شوند ولی در کمال تعجب همه فرزندان بعضی از زوج‌های ناشنوا، از نظر شنوایی مشکلی ندارند. این پدیده توجیه‌کننده هتروژنی جایگاه ژنی می‌باشد، یعنی چندین ژن (بیش از ۸۰ ژن) می‌توانند ناشنوایی ایجاد کنند. هر کدام از این ژن‌ها در حالت هموزیگوت (aa) می‌توانند ناشنوایی ایجاد کنند ولی زمانی که زوج‌ها برای جایگاه‌های ژنی متفاوتی هموزیگوت هستند و با یکدیگر ازدواج می‌کنند، فرزندان آنها برای آن جایگاه‌های ژنی **هتروزیگوت دوگانه (Double heterozygote)** می‌شوند. مثلاً پدر در جایگاه ژنی یک (aa) و مادر در جایگاه ژنی ۴ (aa) هموزیگوت و ناشنوا هستند، فرزندان این زوج برای جایگاه ژنی ۱ و ۴ هتروزیگوت (Aa) هستند.

نکته: الگوهای وراثتی **ریتینیت پیگمنتوزا (Retinitis pigmentosa)** و **میکروسفالی هتروژنی جایگاه ژنی** نشان می‌دهند.

ژنوکپی (Genocopy)

اختلالات دارای فنوتیپ‌های مشابه که نتیجه جهش در جایگاه‌های ژنی متفاوت هستند را ژنوکپی می‌گویند.

فنوکپی (phenocopy)

فنوتیپ‌هایی که مشابه با فنوتیپ‌های حاصل از اختلالات

نکات تکمیلی و کاربردی از تامپسون، استراخان، براون، امری

نکات فصل ۱: تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی
ژن (gene): بخشی از ژنوم است که مولد محصول پروتئینی یا RNA می‌باشد.

ژنوم (genome): به کلیه محتوای ژنتیکی یک سلول هاپلوئید، ژنوم اطلاق می‌گردد که این ژنوم می‌تواند از جنس DNA یا RNA باشد.

کروموزوم (chromosome): ماده ژنتیکی درون سلول که با پروتئین‌ها فشرده شده و ساختار خطی رنگ‌پذیری را در سلول به وجود می‌آورد.

کروموزوم همولوگ (homologous chromosome): کروموزوم‌هایی که طی تقسیم میوز با هم جفت شده و تشکیل بی‌والانت می‌دهند.

لوکوس (locus): جایگاه ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها.
آل (allele): اشکال مختلف یک ژن را آل می‌گویند.

ژنوتیپ (genotype): فرمول ژنتیکی مربوط به هر جایگاه ژنی را ژنوتیپ می‌گویند. برای مثال، هر جایگاه ژنی در انسان به صورت ۲ حرف انگلیسی نمایش داده می‌شود.

فنوتیپ (phenotype): خصوصیات ظاهری صفت‌ها است.
ژنوتیپ هموزیگوت (homozygous): ژنوتیپی که هر دو آل آن یکسان باشد. مانند AA یا aa.

ژنوتیپ هتروزیگوت (heterozygous): قرار گرفتن ۲ آل مختلف ولی مشابه در یک لوکوس که یکی از این آل‌ها باید نرمال باشد. مانند Aa.

هتروزیگوت دوگانه (double heterozygous): وجود هتروزیگوسیتی در دو لوکوس مختلف به‌طور همزمان.

هتروزیگوت مرکب (compound heterozygous): وجود دو آل موتانت مختلف در یک لوکوس.

همی‌زیگوس (hemizygous): کنترل فنوتیپ توسط یک آل. مانند فنوتیپ‌هایی که ژن آنها بر روی کروموزوم X جنس مذکر مستقر است.

صفت غالب (dominant trait): صفتی که در حالت هموزیگوت و هتروزیگوت خود را نشان می‌دهد.

صفت مغلوب (recessive trait): صفتی که تنها در حالت هموزیگوت و در نبود ژن غالب، خودش را نشان می‌دهد.

هاپلوئید (haploid): حضور یک کپی از هر کروموزوم هسته‌ای در یک سلول.

دیپلوئید (diploid): حضور دو کپی از هر کروموزوم هسته‌ای در یک سلول.

هیبرید (hybrid): از دیدگاه ژنتیکی به افراد هتروزیگوت، هیبرید گفته می‌شود.

Filial: زاده‌های حاصل از آمیزش والد‌ها را گویند.

قوانین مندل

قانون یکنواختی یا همسانی (uniformity)

وقتی دو هموزیگوت با آل‌های متفاوت آمیزش داده می‌شوند، همه فرزندان در نسل اول یکسان و هتروزیگوت می‌گردند.

قانون تفکیک (segregation)

هر صفت توسط دو فاکتور (ژن) کنترل می‌شود و تنها یکی از آنها هر بار می‌تواند منتقل شود.

قانون جورشدن مستقل ژن‌ها (independent assortment)

اگر آزمایش به روش دگرلقاحی میان گیاه نخودفرنگی ساقه‌بلند (TT) و ساقه‌کوتاه (tt) ترتیب داده شود، همه فرزندان نسل اول فنوتیپ بلند دارند و هنگامی که فرزندان بلند نسل اول (F1) خودلقاحی می‌کنند، در نسل دوم فنوتیپی $\frac{3}{4}$ بلند و $\frac{1}{4}$ کوتاه ظاهر می‌شود.

عامل برهم‌زننده قانون جورشدن مستقل ژن‌ها

ژن‌هایی که بر روی یک کروموزوم در نزدیکی هم می‌باشند، تمایل دارند با هم به ارث برسند و در واقع به هم پیوسته‌اند. در نتیجه در این شرایط، احتمال کراسینگ اور کاهش می‌یابد.

نکات

- نتایج مندل خاص موجودات دیپلوئید (diploid) است.
- نتایج مندل خاص صفات تک‌ژنی می‌باشد.
- صفاتی که مندل در نفوذفرنگی مورد مطالعه قرار داد بر مبنای تصادف اتوزومی بودند. بعدها دانشمندی به نام مورگان با مطالعه بر روی مگس سرکه اعلام نمود صفاتی نیز وجود دارند که ژن آنها بر روی کروموزوم‌های جنسی مستقر می‌باشد.

به طور کلی دو نوع موزائیسیم داریم.

۵۸. موزائیسیم سوماتیک: این نوع موزائیسیم در نوروفیبروزماتوز I نشان داده شده است.

۵۹. موزائیسیم گنادی: گزارش‌های زیادی با اختلالات اتوزومی غالب (آکندروپلازی، استئوزنزیس ایمپرکتا) و همچنین اختلالات وابسته به X (تحلیل عضلانی دوشن و هموفیلی) وجود دارد که در آنها والدین از نظر فنوتیپی طبیعی هستند و نتایج آزمایش‌های ژنتیکی آنها نیز طبیعی بوده است اما بیش از یک فرزند آنها به بیماری مبتلا بوده است که این مسئله توجیه‌کننده موزائیسیم گنادی را تأیید می‌کند.

۶. نقش‌گذاری ژنومی (Genomic imprinting): نوعی توارث تک‌آلی است و با توجه به اینکه نقص در آلل پدری یا مادری باشد، فنوتیپ‌های حاصله با یکدیگر متفاوت خواهند بود. این پدیده از طریق متیلاسیون DNA و در طی گامتوژنز قبل از لقاح رخ می‌دهد. آلل نقش پذیرفته (Imprinted) در قسمتی یا همه بافت‌های سوماتیک مهار می‌شود.

نکته: مثال‌هایی در این زمینه: الف) سندرم پرادر - ویلی (PWS). ب) سندرم آنجلمن (AS). ج) سندرم بک‌ویت - ویدمن (BWS). د) سندرم اسل - سیلور (RSS).

ژن‌های مربوط به بیماری پرادر - ویلی و آنجلمن به ترتیب در آلل‌های پدری و مادری فعال هستند. ژن‌های مربوط به PWS و AS در ناحیه 15q مستقرند. این ناحیه خود به دو زیرناحیه AS (حاوی ژن UBE3A) و دیگر ناحیه PWS تقسیم می‌شود. در وضعیت نرمال فقط آلل مادری ژن UBE3A بیان می‌شود، در مقابل تنها آلل پدری ژن‌های ناحیه PWS در یک فرد نرمال بیان خواهد شد، فردی که دو نسخه پدری (دیزوی) دریافت کرده، در هر دو نسخه آن ژن UBE3A غیرفعال است و در نتیجه به سندرم آنجلمن مبتلا می‌گردد. در صورتی که این فرد دو نسخه مادری دریافت کند، در هر دو نسخه ژن‌های مربوط به ناحیه PWS غیرفعال بوده و فرد به سندرم PWS مبتلا می‌گردد.

نکته: علائم سندرم آنجلمن شامل صرع، عقب‌ماندگی ذهنی، مهره فندان می‌باشد.

علل ایجاد سندرم پرادر - ویلی

۱. ۵۰-۶۰ درصد موارد حذف‌های بزرگ در ناحیه PWS پدری
۲. ۲۵-۳۰ درصد موارد، به علت دایزومی تک‌والدی مادری در فاز میوز II.

عواملی غیرمندلی که تعیین الگو در سطح شجره‌نامه را پیچیده می‌سازند:

۱. وراثت تحت تأثیر جنس (sex influenced hereditary): در این الگوی توارث با آنکه ژن بر روی کروموزوم‌های اتوزومی مستقر است ولی فراوانی بیماری در یک جنس بیشتر از جنس دیگر است، مثال: (۱) صفت تاسی سر و بیماری نقرس که دارای الگوی توارث اتوزومی غالب است. (۲) بیماری هموکروماتوز (افزایش بار آهن) که در مردان شایع است.

۲. وراثت محدود به جنس (sex-limitation hereditary): ژن اتوزومی مسئول بیماری، علی‌رغم وجودش در هر دو جنس، بیماری را فقط در یک جنس ظاهر می‌سازد: (۱) بیماری هاپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) که فقط در جنس مؤنث ظاهر می‌گردد. (۲) familial testotoxicosis: این بیماری با توارث اتوزومال غالب ناشی از جهش در ژن LHR (گیرنده هورمون LH) می‌باشد که در جنس مذکر، کودک در ۴ سالگی به بلوغ کامل می‌رسد. چنین علامتی در جنس مؤنث بروز نخواهد یافت.

۳. توارث الیگوزنیک: احتمال اینکه تعداد کمی ژن در بروز برخی بیماری‌ها نقش داشته باشند، بحث وراثت الیگوزنیک را به وجود می‌آورد.

۳.۸ وراثت دوژنی: این حالت زمانی پیش می‌آید که فرد نسبت به دو جایگاه ژنی هتروزیگوت باشد. مثلاً در انسان نوعی رتینیت پیگمنتوزا که یک نقص بینایی پیش‌رونده است به دلیل هتروزیگوتی دوگانه جهش‌های دو ژن غیر پیوسته به نام ROM و PRPH2 به وجود می‌آید.

۳.۹ وراثت سه‌آلی (triallelic inheritance): سندرم باردت - بیدل (Bardet-Biedl) نوعی ناهنجاری نادر است که هفت جایگاه ژنی مختلف برای آن شناسایی شده است. نوعی از این ناهنجاری زمانی بروز می‌کند که فرد برای یکی از جایگاه‌های ژنی هموزیگوت (aa) و برای یکی دیگر به صورت هتروزیگوت باشد که این حالت را وراثت سه‌آلی می‌گویند.

۴. پیش‌اندازی (Anticipation): تعدادی از بیماری‌ها طی نسل‌ها شدت علائم‌شان افزایش و سن بروزشان کاهش می‌یابد. از این بیماری‌ها می‌توان به هانتینگتون اشاره کرد.

۵. یک فرد یا یک بافت خاص در بدن ممکن است بیش از یک نوع سلول و یا بیش از یک رده سلولی تشکیل شده باشد. این پدیده در اثر خطای میتوز، در هر یک از مراحل بعد از لقاح اتفاق می‌افتد که به آن **موزائیسیم** می‌گویند.

این است که توانایی اتصال به هر نوع مولکول هدف را دارند.

برتری آپتامرها نسبت به پادتن‌ها

۱. پایداری دمایی و pH ای بیشتر
۲. نفوذ بیشتر آپتامرها به درون سلول به دلیل وزن مولکولی پایین‌تر
۳. نشان‌دار کردن راحت آپتامرها
۴. نیمه عمر بالاتر

نکته: از آپتامرها می‌توان به عنوان دارو در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده نمود.

- مثال ۱.** آپتامر A30 که به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی می‌چسبد.
- مثال ۲.** داروی pegaptanib در درمان بیماری تخریب وابسته به سن ماکولایی (AMD).

ه) اینتربادی‌ها

مولکول‌های کوچک پروتئینی مشابه با آنتی‌بادی که در درون سلول تولید می‌شوند و با اتصال به آنتی‌ژن مخصوص خود باعث غیرفعال شدن آن می‌گردد.

اینترامرها

قطعات اسید نوکلئیکی کوتاه هستند که با ایجاد شکل فضایی خاص، به مولکول‌های هدف خود (لیگاند‌های پروتئینی و غیرپروتئینی) متصل شده و آن را غیرفعال می‌کنند.

نکات فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های دیسمورفیک و ناتوانی‌های یادگیری

ریخت‌زایی (morphogenesis)

فرآیندی که طی آن یک انسان یا هر موجود دیگر از سلول تخم شکل می‌گیرد.

سقط‌های خودبه‌خودی

- تقریباً ۵۰٪ حاملگی‌ها قبل از لانه‌گزینی یا مدتی پس از آن خاتمه می‌یابند که علت آنها ناشناخته است.
- ۲۵ تا ۳۰ درصد تمامی مرگ‌های پیش از تولد در نتیجه ناهنجاری‌های شدید ساختاری رخ می‌دهند.
- حدود ۲ تا ۳ درصد از تمامی نوزادان دارای حداقل یک ناهنجاری عمده در زمان تولد هستند.
- حدود ۲۵ درصد از مرگ‌های سال اول زندگی ناشی از وجود ناهنجاری‌های عمده است. این رقم در سال دوم تا دهم

زندگی به ۲۰ درصد کاهش می‌یابد و برای کودکان ۱۰ تا ۱۵ سال ۷/۵ درصد است.

مکانیسم‌های اصلی ایجاد آنومالی‌ها

۱. مالفورماسیون (malformation)

مالفورماسیون‌ها (بدشکلی‌ها) از ناهنجاری‌های ذاتی در یک یا چندین مسیر ژنتیکی مربوط به تکوین حاصل می‌شوند. مثال: شکاف لب و کام و اختلالات مادرزادی قلب.

نکات

۱. بدشکلی‌هایی که یک اندام را درگیر می‌کنند، وراثت مند عاملی داشته و بیانگر تعامل ژن‌ها و دیگر عوامل می‌باشند.
۲. بدشکلی‌هایی که چندین اندام را درگیر می‌کنند، به علت اختلالات کروموزومی و گاهی هم جهش‌های تک‌ژنی (غ) می‌دهند.

۲. دفورمیتی (deformation)

این اختلالات از طریق فاکتورهای خارجی ایجاد می‌شوند که به لحاظ فیزیکی روی تکوین جنین اثر دارند و معمولاً در اواخر حاملگی رخ می‌دهد. زمانی که جنین درون کیسه آمنیوتیک و رحم تحت فشار قرار می‌گیرد. ساختار طبیعی سیستم از شکل طبیعی خارج می‌شود. مثال: دررفتگی لگن و پاچنبیری در اثر الیگوهیدرآمنیوز.

۳. گسیختگی (Disruption)

در اثر تخریب بافت غیرقابل تعویض و طبیعی جنین ایجاد می‌شود و طی آن تکوین طبیعی بافت‌ها در اثر عوامل بیرونی (مانند ایسکمی، ضربه روحی یا تراتوژن‌ها) ایجاد می‌شود.

۴. دیسپلازی (Displasia)

در اثر چیدمان غیرطبیعی سلول‌ها در بافت‌ها رخ می‌دهد. در این حالت سلول پیش‌ساز غیرنرمال است. مثال: دیسپلازی تاناتوفوریک.

نکته: اغلب دیسپلازی‌ها به علت نقایص تک‌ژنی (غ) می‌دهند.

تراتوژن‌ها

عوامل محیطی که به واسطهٔ جلوگیری از تکامل طبیعی جنین، باعث تولد نوزاد مبتلا به آنومالی‌های مادرزادی می‌گردند. تراتوژن‌ها اثری روی ژن ندارند.