

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنَ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

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

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست 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 پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

جامع ژنتیک پزشکی

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

مؤلف:

ساسان شعبانی

«کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران»

ویراستار علمی:

دکتر رومینا دستمالچی

«فارغ‌التحصیل ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی»

زیرنظر:

دکتر سید محمدحسین قادریان

«دانشیار گروه ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی»

سرشناسه	: شعبانی، ساسان، ۱۳۷۱-
عنوان و نام پدیدآور	: جامع ژنتیک پزشکی: ویژه‌ی دانشجویان و داوطبان کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی ... / مولف ساسان شعبانی؛ ویراستار رومینا دستمالچی؛ زیرنظر سید محمدحسین قادریان.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	: ۴۹۰ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-622-1351-35-0
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: عنوان دیگر: AGK جامع ژنتیک پزشکی.
یادداشت	: کتابنامه.
عنوان دیگر	: AGK جامع ژنتیک پزشکی.
موضوع	: ژنتیک پزشکی -- راهنمای آموزشی (عالی)
	: Medical genetics -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: دستمالچی، رومینا، ۱۳۶۰-، ویراستار
شناسه افزوده	: قادریان، سید محمدحسین، ۱۳۴۶-
رده‌بندی کنگره	: RB۱۵۵
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی	: ۱۰۶۰۲۸۹۰

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK جامع ژنتیک پزشکی

مؤلف: ساسان شعبانی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۵

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ . پژمان . صحافی: جوان مدیر فنی و هنری: مریم آرده

مدیر تولید: اقبال شرقی تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوزفر

مرجع قیمت

سایت رسمی آناهیدگسترخلیلی

agkpublish.com

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب‌غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶ مدیر فروش: ۰۹۹۰۲۱۰۵۲۹۲

www.agkpublish.com agkpublisher@gmail.com

طلیعه سخن مؤلف:

به نام آفریننده‌ی بی‌همتا

سپاس شایسته خداوند است که آفریننده‌ی اشرف مخلوقات، انسان است. انسانی که همواره در پی رشد، ترقی و تعالی در حال تکاپو و تلاش است و درود خداوند بر روان پاک انسان‌هایی که سال‌ها تلاش علمی و پژوهشی خود را نسل به نسل و سینه به سینه منتقل کردند.

علم ژنتیک در چند دهه اخیر در عصر طلایی خود قرار دارد و در حوزه‌ی پزشکی با چنان شتابی پیش می‌رود که امروزه توانسته است افق‌های تازه و روشنی در فهم اساسی و ریشه‌ای علت بیماری‌ها، تشخیص و حتی بعضاً درمان بیماری‌ها بر روی ما بگشاید.

با توجه به نیاز دانشجویان و دانش پژوهان به یک مجموعه کامل در مورد مطالب پایه‌ای و بالینی ژنتیک پزشکی، برآن شدیم تا نگارش کتاب جامع ژنتیک پزشکی را به رشته تحریر درآوریم و توانسته باشیم اندک اندوخته‌ی خود را در اختیار دانشجویان قرار داده تا سهم کوچکی در جهت ارتقا دانش علمی دانشجویان و علاقمندان در این زمینه باشد.

مباحث مطرح شده در این کتاب به شیوه‌ای طراحی که متناسب با نیاز دانشجویان جهت شرکت در آمون کارشناسی ارشد، مطالعه برای تحصیلات تکمیلی و کلیه‌ی رشته‌های مختلف پزشکی و حتی سایر رشته‌های مرتبط می‌باشد. از ویژگی بارز این کتاب می‌توان تسهیل در یادگیری مفاهیم به دلیل استفاده از بیانی واضح و ساده، استفاده از جداول، اشکال و همچنین خلاصه‌سازی مباحث و استفاده از نکات تکمیلی می‌باشد.

با تمام دقت و توجهی که در این کتاب شده است، اذعان می‌داریم که تألیف و گردآوری این کتاب خالی از خطا و اشتباه نیست. بنابراین از خوانندگان عزیز صادقانه خواهشمندیم نواقص و اشکالات را به ما یادآوری کرده تا کاستی‌ها را در چاپ‌های بعدی برطرف سازیم.

تقدیم به...

روح پدر بزرگوارم که مدتی است حضور پر مهرش بی‌بهره مانده‌ایم اما آفتاب مهرش در آستانه قلبم پابرجاست و هرگز غروب نخواهد کرد. اما چه‌قدر خوب می‌شد اگر همه پسرها عصای دست پدرهایشان می‌شدند و چرخش روزگار امکان و مجالش را می‌داد ... که گاهی نمی‌دهد و پدر آن‌قدر زود پر می‌کشد که تا همیشه حسرتش را به دل آدم می‌گذارد و دیدن آن برق توی چشم‌هایش موقع ترقی فرزندش را از چشم ما دریغ می‌کند ... به هر روی با قانون طبیعت نمی‌شود جنگید و باید پذیرفت.

کتاب پیش روی شما ماحصل تلاش طولانی و بی‌وقفه است که عواید معنوی آن به کسی تعلق می‌گیرد که نشد در این دنیا آن‌چنان که باید قدردانش باشم، اما برای سرور و ابتهاج روح بزرگش از هیچ تلاشی دریغ نخواهم کرد.

در پایان از زحمات جناب دکتر احمد خلیلی تشکر می‌کنم. دلسوزی، تلاش و کوشش حضرتعالی در تعلیم و تربیت و انتقال معلومات و تجربیات ارزشمند، در کنار برقراری رابطه صمیمی و دوستانه با دانشجویان و ایجاد فضائی دلنشین برای کسب علم و دانش و درک شرایط و روحیات دانشجویان حقیقتاً قابل ستایش است. اینجانب بر خود وظیفه می‌دانم در کسوت شاگردی از زحمات و راهنمایی‌های ارزشمند شما استاد گرانقدر تقدیر و تشکر نمایم.

با احترام
ساسان شعبانی
کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
sshabani@razi.tums.ac.ir

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و تاریخچه ژنتیک، اصطلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای ۹

فصل دوم: ژنتیک مولکولی ۲۱

فصل سوم: سیتوژنتیک ۵۹

فصل چهارم: مهندسی ژنتیک ۱۱۸

فصل پنجم: الگوهای توارث ۱۴۵

فصل ششم: ژنتیک جمعیت ۱۷۳

فصل هفتم: محاسبه‌ی خطر ۱۹۱

فصل هشتم: ژنتیک تکوین ۱۹۹

فصل نهم: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی یادگیری ۲۳۵

فصل دهم: بیماری‌های چندعاملی و شایع ۲۶۲

فصل یازدهم: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی ۲۸۲

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل دوازدهم: هموگلوبینوپاتی و هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۹۵

فصل سیزدهم: ایمونوژنتیک ۳۰۶

فصل چهاردهم: ژنتیک سرطان ۳۳۳

فصل پانزدهم: فارماکوژنتیک، پزشکی فرد محور و درمان بیماری‌های ژنتیک ۳۶۵

فصل شانزدهم: بیماری‌های تک ژنی ۳۸۹

فصل هفدهم: ژنتیک بیوشیمیایی ۴۳۴

فصل هجدهم: تشخیص پیش از تولد (PND) و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) و ژنتیک تولید مثلی ۴۶۳

فصل نوزدهم: مشاوره‌ی ژنتیک و موارد اخلاقی ۴۷۷

منابع ۴۹۰

فصل

۱

مقدمه و تاریخچه ژنتیک، اصلاحات ژنتیکی و مفاهیم پایه‌ای

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 رودولفی (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 ۱/۹ 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 ۳۰۰-۳۰ هزار سال قبل در اروپا و آسیا می‌زیسته است.
- انسان هموساپینس (Homo sapiens) یا انسان اندیشه ورز و امروزی. کسی به درستی نمی‌داند که نخستین انسان هوموساپینس (یا انسان اندیشه‌ورز) 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. اخیرا حتی با یافتن استخوان‌های جمجمه در مراکش احتمالا حضور انسان امروزی از حدود ۳۰۰ تا ۳۵۰ هزار سال پیش نیز مطرح شده است.

اولین گام‌ها

همه‌ی این گونه‌ها به‌جز انسان اندیشه ورز و مدرن منقرض شده‌اند. فرضیه‌های مختلفی برای انقراض هر گونه مطرح است، مثلا بر اساس یکی از این تئوری‌ها نئاندرتال‌ها در حدود۵۰-۳۰ 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 آمده (مهاجرت به اسیا و اروپا) بودند با یکدیگر آمیزش داشتند.

در دهه‌ی ۱۹۷۰ تکنیک‌های نواربندی کاریوتایپ (گیمسا) توسعه یافت و شناسایی ناهنجاری ساختاری کروموزومی راحت شد.
در سال ۱۹۸۳ کری مولیس (Kary Mullis) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) را کشف می‌کند.
در سال ۱۹۸۵ الک جفری (Alec Jeffreys) اثر انگشت ژنتیکی (مینی ستلایت) را کشف می‌کند.
در سال ۱۹۹۰ پروژه ژنوم انسان شروع شد و در سال 2003 (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 به‌صورت تصاعدی ادامه داشته تا جایی که هم اکنون (در سال ۲۰۱۶) به بیش از ۲۳۶۰۰ مورد رسیده است.

اولین ژنوم توالی‌یابی شده، ژنوم باکتریوفاژ در سال ۱۹۷۷ بود.

در سال ۱۹۹۹ توالی‌یابی ژنوم 180 میلیون بازی مگس سرکه (درزوفیلا ملانوگاستر) تکمیل شد. امروزه از مگس سرکه در زمینه‌های **بیولوژی تکوین** استفاده می‌شود.

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

۱. به علت جثه کوچک، پرورش و تکثیر دروزوفیلا بسیار ساده است.
۲. تعداد زاده‌های دروزوفیل 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.
۳. گونه‌ی ملانوگاستر گونه‌ای است که بیش‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است که دارای ۴ جفت (۸ عدد) کروموزوم که به دلیل بزرگی به راحتی قابل تشخیص است.

نکته: کروموزوم غدد بزاقی لارو دروزوفیلا 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.

توالی‌یابی DNA

تکنیک‌های تعیین توالی زمینه را برای شروع پروژه ژنوم انسانی (HGP) در اوایل دهه ۱۹۹۰ تشکیل دادند. هموفیلوس آنفلوانزا اولین ارگانیسم زنده بود که در سال ۱۹۹۵ توسط سلرا ژنومیکس که زیر نظر کریگ ونتر بود ژنوم آن توالی‌یابی شد. آزمایشگاه ونتر، همراه با HGP زیرنظر فرانسیس کالینز، به طور مشترک اولین پیش نویس 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

۲

ژنتیک مولکولی

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

- تاریخچه
- اهمیت اسید نوکلئیک
- انواع اسید نوکلئیک و ساختار آن
- ویژگی مولکول DNA و RNA
- 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 (دئوکسی ریبونوکلئیک اسید) است. البته تصور اولیه بر این بود که پروتئین‌ها عامل انتقال اطلاعات ژنتیکی هستند تا این که در میانه‌ی 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 سازنده‌ی این اسید نوکلئیک، بتوانند این همه نقش متنوع و مهم را عهده‌دار باشد.

۲. قندپنتوز (۵ کربنه)

اسید نوکلئیک‌ها حاوی دو نوع پنتوز هستند و نوع پنتوز است که DNA و یا RNA بودن اسید نوکلئیک را تعیین می‌کند.

۳. فسفات

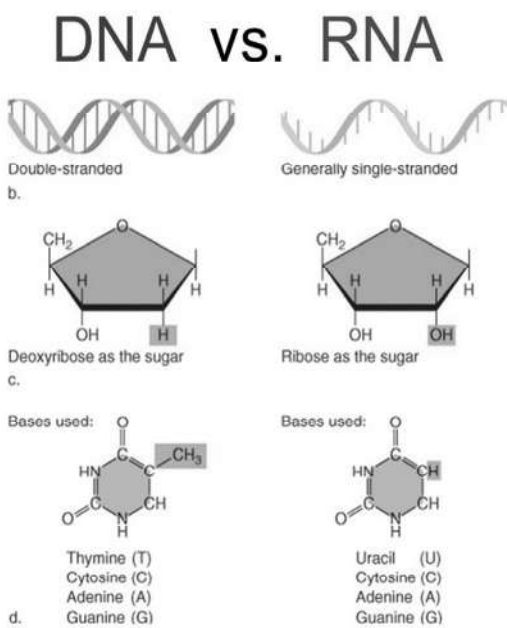
فسفات موجود در ساختمان اسیدهای نوکلئیک، از نوع اسید فسفریک است؛ که به این مولکول‌ها بار منفی و خاصیت اسیدی می‌دهد.

تفاوت RNA و DNA از لحاظ ساختاری و عملکردی

تنها تفاوتی که این دو قند مزبور با همدیگر دارند این است که RNAها یک اکسیژن در روی کربن شماره ۲ خود بیش‌تر دارند. این تفاوت در ابتدا ممکن است ناچیز به نظر برسد، ولی همین تفاوت اندک باعث ایجاد ویژگی‌ها و خصوصیات زیاد و مهمی بین RNA و DNA می‌شود. گروه هیدروکسیل در RNA باعث می‌شود که:

۱. RNA نتواند شکل فضایی B به خود بگیرد.
۲. RNA بتواند ساختمان های سه بعدی متعددی به خود بگیرد.
۳. RNA از نظر شیمیایی فعال‌تر و ناپدارتر از DNA باشد.
۵. RNA بتواند فعالیت آنزیمی داشته باشد.
۶. RNA می تواند علاوه بر اتصال استاندارد ′۵ به ′۳، اتصال ′۵به ′۲نیز برقرار کند که این اتصال در حذف اینترون و اتصال اگزون‌ها برای تشکیل RNA بالغ مهم است.

نکته: محل RNA در سیتوپلاسم و هستک اما محل DNA در هسته می‌باشد.



شکل ۲-۲. تفاوت ساختاری RNA و DNA

از DNA تا کروموزوم

DNA مولکولی بسیار طویل در درون هسته است که اگر به‌صورت خطی باشد و فشرده نشود در مجموع حدود چند متر طول دارد! بنابراین به منظور قرارگیری این مولکول طویل در هسته، بایستی سطوحی از متراکم شدن‌ها و فشردگی‌ها انجام گیرد. به این منظور تعدادی از پروتئین‌ها به DNA متصل شده و با فشرده و متراکم کردن DNA نهایتا کروموزوم‌های یوکاریوتی را به‌وجود می‌آورند (شکل ۶-۲). این پروتئین‌ها به‌طور کلی به **دو گروه** عمده تقسیم می‌شوند: ۱- پروتئین‌های **هیستونی (بازی با بار منفی)** ۲- پروتئین‌های **غیرهیستونی (اسیدی با بار مثبت)** مثل پروتئین اسکافولد. **در پایین‌ترین سطح** فشردگی، DNA بدون کمک پروتئین‌ها به‌صورت مارپیچ راست‌گرد (فرم BDNA) به دور خود می‌پیچد که قطر DNA در این حالت ۲ نانومتر می‌باشد (شکل ۳-۲).

جدول ۱-۲. توالی‌های تکراری ژنومی، به‌صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند.

توالی بدون تکرار یا با تکرار کم	بدون تکرار(منفرد)	٪۴۰-۵۰	٪۶۰-۷۰
	تکرار کم	٪۱۰-۲۰	
تکرار متوسط یا بسیار زیاد	ترانسپوزون رتروترانسپوزون LTR رتروترانسپوزون غیرLTR←LINE ,SINE ساتلایت		٪۳۰-۴۰

توالی‌های تکراری پشت هم:

- ساتلایت
- مینی‌ساتلایت
- میکروساتلایت

توالی‌های تکرار پراکنده (ترانسپوزون‌ها):

DNA ترانسپوزون‌ها

RNA ترانسپوزون‌ها

نکته ۱: در حدود ۶۰-۵۰٪ از توالی‌های DNA انسان تکراری (کم، زیاد، متوسط) هستند.

نکته ۲: ساتلایت ۱۰-۱۵ ٪ از توالی‌های تکراری DNA (که حدود ۵۰٪ کل DNA است) را شامل می‌شود. یعنی در کل ۶-۴٪ از توالی‌های DNA کل ژنوم را شامل می‌شود.

توجه: این دسته‌بندی‌ها و درصد ها تقریبی است و همچنین در رفرنس‌های مختلف و متفاوت است (مثلا در لودیش و استراخان LINE21% و SINE13%که این دو نوع توالی را جز توالی با تکرار متوسط دسته‌بندی کرده است، اما در امری LINE 5% و SINE 5% می‌باشد و جز توالی‌های بسیار تکراری دسته‌بندی شده است).

نکته ۳: بیش‌تر توالی‌های DNA، غیرکدکننده و تکراری (اینترون + توالی‌های بین ژنی) هستند.

نکته ۴: توالی‌های تکراری، اغلب در داخل اینترون‌ها و توالی‌های مجاور ژن‌ها (بین ژن‌ها) یافت می‌شود.

توالی‌های خارج ژنی (بین ژنی)

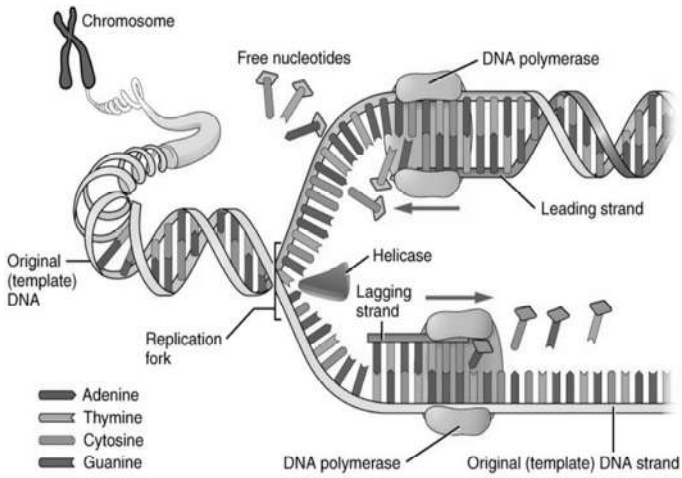
تنها حدود ۲٪ ژنوم کدکننده‌ی پروتئین است (البته در صورتی که فقط اگزون را در نظر بگیریم اما اگر اینترون ژن‌ها را نیز لحاظ کنیم چیزی در حدود ۲۵٪ زنوم کدکننده برای پروتئین‌اند) و بقیه ۹۸ ٪ ژنوم انسان جزو توالی خارج ژنی محسوب می‌شوند. این توالی‌ها به‌عنوان توالی‌های زباله (Junk) یا اضافی نیز در نظر گرفته می‌شوند چون در ابتدا تصور بر این بود که هیچ نقشی ندارند و درواقع بی‌خاصیت هستند ! اما امروزه مشخص شده که این نواحی می‌توانند نقش مهمی در تنظیم بیان ژن ایفا کنند. غالب این توالی‌ها از لحاظ رونویسی غیرفعال هستند (به‌جز توالی‌هایی مثل LINE که کدکننده آنزیم نسخه بردار معکوس (RT) است).

توالی تکراری خارجی ژنی به دو دسته تقسیم می‌شود:

۱. توالی‌های تکراری DNA پشت سر هم

توالی تکراری کوتاه ساده، بلوک‌ها یا قطعاتی با طولی بین 500-1 نوکلوتید از تکرارهای پشت سر هم است که اغلب غیرکننده هستند (میکروساتلایت‌ها می‌توانند در داخل ژن و توالی کدکننده قرار گیرند) این توالی‌ها یا محدود به ناحیه‌ی خاصی می‌باشند (ساتلایت یا مینی‌ساتلایت) یا در ژنوم پراکنده می‌باشند (میکروساتلایت).

این توالی‌های تکراری پشت سر هم به ۳ گروه دسته‌بندی می‌شوند (این تقسیم‌بندی بیش‌تر براساس طول آن‌ها است):



شکل ۸-۲. همانندسازی DNA

ژنوم: به تمام ماده ژنتیکی در درون سلول یک فرد ژنوم گفته می‌شود که شامل دو بخش است:

۱. ژنوم هسته‌ای

۲. ژنوم میتوکندریایی

در جدول روبرو مقایسه‌ای کلی از ویژگی‌های این دو نوع DNA آورده شده است.

جدول ۲-۲. تفاوت‌های DNA هسته‌ای و میتوکندریایی

	mtDNA	**Nuclear DNA**
Size (bp)	16.569	3x10(9)
Gene number	37 genes	30000 genes
Code	TGA=TRP	TGA=STOP
Introns	No	Yes
Copies/cell	100-10000	46 chromosomes
Inheritance	Non-Mendelian	Mendelian
Histones	No	Yes
Repair	Poor	Better
Rate of mutations	10 times larger	Low

DNA میتوکندری (mtDNA)

میتوکندری اندام کوچکی است که در سیتوپلاسم همه سلول های یوکاریوتی وجود دارد و محل اکسیداسیون سلولی و منبع تکامل انرژی سلول می‌باشد. در هر یک سلول در حدود چندین هزار میتوکندری وجود دارد البته مـثلاً در سـلول‌هـای عضـله تعداد بیش‌تری وجود دارد.

فصل

۳

سیتوژنتیک

سیتوژنتیک بخشی جذاب از علم ژنتیک است که به تجزیه و تحلیل اختلالات کروموزومی (تعدادی و یا ساختاری) کروموزوم‌های انسان می‌پردازد، در واقع علم مطالعه کروموزوم‌ها، سیتوژنتیک خوانده می‌شود. در سیتوژنتیک تغییرات ژنتیکی در سطح سلولی بررسی می‌شود. از آن‌جایی که تعادل کروموزومی و ژنی بدن انسان بسیار اهمیت دارد،تغییراتی که تعداد یا ساختار کروموزوم را تحت تاثیر قرار می‌دهند، می‌توانند سبب بروز مشکلاتی در رشد، تکامل و چگونگی عملکرد بدن شوند.

تغییرات کروموزومی ممکن است از والدین به ارث برسند، اما اغلب این تغییرات در زمان تشکیل اسپرم و تخمک (نقص در تقسیم میوز) رخ می‌دهند و یا حتی این تغییرات می‌تواند پس از تولد در هریک از سلول‌های بدن فرد (نقص در تقسیم میتوز) رخ دهد. در اکثر مواقع بسته به اندازه، محل، زمان و نوع تغییرات کروموزومی (تعدادی، ساختاری)، امکان ایجاد درجات متفاوتی از نقایص مادرزادی، سندروم‌ها، سقط‌ها و یا حتی سرطان‌ها وجود دارد. اما برخی دیگر از تغییرات کروموزومی تاثیری در وضعیت سلامت فرد (اثر بالینی) ندارند.

همان‌طور که در فصل پیش گفته شد، صفات ژنتیکی و ارثی در انسان به‌وسیله ژن‌ها کنترل می‌شوند. به عبارتی ژن‌ها را می‌توان بلوک‌های توارثی معرفی کرد که با الگوی خاصی در کروموزم‌ها قرار گرفته‌اند. همچنین گفته شد که کروموزوم‌ها ساختارهای متراکم شده‌ای از DNAی دو رشته‌ای هستند که در هسته تمام سلول‌های هسته‌دار بدن انسان وجود دارند و اطلاعات حیاتی (تمام خصوصیات فیزیکی و بیولوژیکی فرد) در داخل این رشته‌ها قرارگرفته است. نحوه و سطوح متراکم شدن به این شکل است که ابتدا مارپیچ دو رشته‌ای DNA دچار نوعی پیچ خوردگی اولیه می‌گردد. به دنبال چرخش DNA حول دانه‌هایی از جنس پروتئین هیستون، پیچ‌خوردگی‌های کانونی به‌وجود می‌آیند و ساختار حاصل را نوکلئوزوم می‌نامند. در ادامه نوکلئوزوم‌ها به شکل فیبرهای کروماتینی حول محوری از پروتئین‌های غیرهیستونی مجددا پیچ می‌خورند و پیچ‌خوردگی سوم را ایجاد می‌کنند. در ادامه، پیچ خوردگی‌ها ادامه می‌یابد و در نهایت مدل به اصطلاح سلنوئیدی کروموزوم شکل می‌گیرد. ساختارهای کروموزومی در حالت عادی در یک سلول قابل مشاهد نیستند، بلکه باید سلول وارد مرحله تقسیم خود شود تا به حالت متراکم و قابل مشاهده در آیند (شکل ۱-۳).

فصل

۴

مهندسی ژنتیک

با توسعه و پیشرفت سریع علم ژنتیک در دهه‌های اخیر، مفاهیمی تحت عنوان مهندسی ژنتیک و تکنولوژی DNA نوترکیب شکل گرفته‌اند که فرایندهای کلونینگ و همسانه‌سازی ژن‌ها را دربرمی‌گیرند. هدف از مهندسی ژنتیک، تشخیص DNA و تکثیر آن می‌باشد. در این فصل به توضیح این علم نوین می‌پردازیم.

کلونینگ (Cloning)

در کلونینگ DNA چندین کپی یکسان (کلون) از یک توالی DNA موردنظر ایجاد می‌شود. اساس کلونینگ تکثیر است. تکثیر DNA می‌تواند به دو صورت انجام پذیرد: ۱) in-vivo مثلا در سلول‌های باکتریایی یا مخمری انجام پذیرد و ۲) in-vitro با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)، که این واکنش در خارج از محیط زنده با سرعت بالا انجام می‌گیرد. هر دو روش ذکرشده دارای مزایا و معایبی است.

مزایای کلونینگ (in-vivo)

۱. قطعات DNA را حتی با اطلاع نداشتن درباره توالی آن می‌توان تکثیر داد.
۲. DNA با مقادیر بالا در حد و میکروگرم را تکثیر می‌دهد.

معایب کلونینگ (in-vivo)

۱. فرایند آن طولانی و زمان‌بر است.
۲. برای انتقال DNA به درون سلول نیاز به وکتور (حامل) داریم (حامل‌ها در پذیرش DNA از نظر اندازه محدودیت دارند).
۳. امکان حذف و نوآرایی قطعات بزرگ DNA وجود دارد.
۴. ممکن است جواب مثبت کاذب داشته باشیم.

مزایای کلونینگ بر پایه PCR (in-vitro)

۱. آسان و سریع
۲. ارزان

فصل

۵

الگوهای توارث

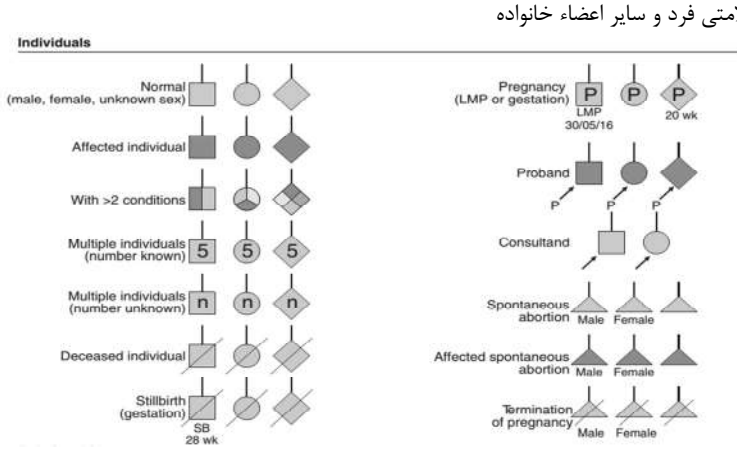
تعیین الگوی توارثی بیماری به دلیل اهمیتی که در روند مشاوره‌ی ژنتیک دارد، ضروری است (فصل ۱۹). در مشاوره‌ی ژنتیکی اولین مرحله تشخیص بیماری بر مبنای اطلاعات به دست آمده و شجره‌نامه است.

شجره‌نامه سیستم خلاصه‌ای از اطلاعات در مورد یک خانواده است. شخصی که در مشاوره، اطلاعات و توصیه‌هایی را ارائه می‌دهد، مشاوره دهنده (counselor) و شخصی که به دنبال این اطلاعات است و به در خواست او شجره‌نامه مورد بررسی قرار می‌گیرد، مشاوره گیرنده (consultand) نامیده می‌شود.

به فردی مبتلا یا مشکوکی که باعث می‌شود فرد دیگر در خانواده به دنبال این اطلاعات مشاوره‌ای باشد، به صورت کلی پروبانـد (proband) یا مورد شاخص (index, case) می‌گویند. (یا اصطلاحا اگر مذکر باشدپروپوزیتوس (propositus) و اگر مونث باشد پروپوزیتا (proposita) گفته می‌شوند). در واقع توسط پروبانـد است که کل خانواده مورد توجه قرار می‌گیرد. این فرد را در شجره‌نامه با فلشی مشخص می‌کنند (شکل ۱-۵).

از جمله اطلاعاتی که از شجره‌نامه (دیاگرام، چارت) می‌توان به‌دست آورد.

- جنسیت افراد
- نسبت فامیلی و ارتباط بین افراد
- وضعیت سلامتی فرد و سایر اعضاء خانواده



دست و پاهای کوچک، میکروسفالی، حرکات تکراری دست، مشکلات گفتاری و راه رفتن کـه در بـیش از نیمـی از آن‌هـا دیده می‌شود، انحراف ستون فقرات، کاهش رشد و یبوست، الکتروانسفالوگرافی غیرطبیعی از ۲ سالگی، آتاکسی و اوتیسـم مهم‌ترین علائم بالینی در این بیماران است. علائم این بیماری به گونه‌ای است که ممکن است با سندرم آنجلمن یـا فلـج مغزی و یا اوتیسم اشتباه گرفته شود. (شکل ۱۴-۵).



شکل ۱۴-۵. سندرم RETT با الگوی وراثت وابسته به X غالب

ج) **اینکانتینتا پیگمنتی Incontinentia pigmenti:** الگوی موزائیـک رنگدانـه‌ای غیرطبیعـی پوسـت در امتـداد خطـوط تکوینی که در زنان هتروزیگوت از خطوط بلاسکو Blascko's line پیروی می‌کنند. برای مردان مبـتلا، ایـن بیمـاری کشـنده است (شدیدتر) (شکل ۱۵-۵).



شـکل ۱۵-۵. الگـوی موزائیـک رنگدانـه‌ای غیرطبیعـی پوسـت در افـراد مبـتلا بـه بیمـاری اینکانتیتا پیگمنتا

نکته: الگوی موازئیک رنگدانه‌ای افراد مبتلا به اینکانتینتا پیگمنتا مشابه افراد مبتلا به هیپوملانوز ایتو (موزائیسم دیپلوئیـد/ تری پلونید) است.

نکته: در قسمت‌های روشن پوست (مناطق طبیعی)، X طبیعی فعال و X غیرطبیعی غیرفعال شده است اما در مناطق تیـره پوست، X غیرطبیعی فعال و X طبیعی غیرفعال است.

د) شکل وابسته به X شارکوت-ماری توث که نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی (HMSN) نیز نام دارد و به علت جهش در ژن GjB2 است.

و) هتروتوپی گرهـی دور بطنـی (periventricular nodular Heterotopia) کـه احتمـالاً بـه‌علـت جهـش در ژن FLNA (Xq28) ایجاد می‌گردد.

ن) سندرم گولتز (Goltz syndom)

ه) **گروه خونی Xg**

فصل

۶

ژنتیک جمعیت

جمعیت از نظر ژنتیکی عبارت است از گروهی از موجودات یک گونه که با یکدیگر آمیزش پیدا می‌کنند. به گروهی محدود از جمعیت که با هم آمیزش دارند، جمعیت مندلی هم گفته می‌شوند.

ژنتیک جمعیت، شاخه‌ای از علم ژنتیک است که رفتار، خصوصیات، فراوانی و عمل متقابل ژن‌ها را در یک جمعیت مندلی که دارای ذخایر ژنی مشترک هستند، بطور ریاضی بر اساس قانون تعادل هاردی- وینبرگ، مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌دهد. اصل پایه ای ژنتیک جمعیت، قانونِ تعادل هاردی – واینبرگ (HWL) است

تعادل هاردی- واینبرگ

درسال ۱۹۰۸ هاردی یک ریاضیدان انگلیسی و واینبرگ یک پزشک آلمانی به‌طور جداگانه متوجه شدند که در یک جمعیت تحت شرایط خاص، فراوانی آلل و ژنوتایپ می‌تواند از یک نسل به نسل دیگر همواره ثابت بماند.

در واقع در یک جمعیت بزرگ با آمیزش‌های تصادفی، که هیچ عامل خارجی بر آن تاثیر نمی‌گذارد (تعادل هاردی واینبرگ)، صفات غالب به هزینه‌ی کاهش صفات مغلوب، افزایش پیدا نمی‌کنند و نسبت‌های تقریبی ژنوتیپ‌ها از نسلی به نسل دیگر ثابت می‌مانند؛ که همان تعریف تعادل هاردی- واینبرگ (H.W) است.

اگر برای یک لوکوس دو آلل A و a داشته باشیم، فراوانی آلل A را به‌صورت $F(A)=p^2$ و فراوانی آلل a را به‌صورت $F(a)=q^2$ نشان می‌دهیم، خواهیم داشت:

$$(p+q)^۲ = ۱ \Rightarrow p^۲ + ۲pq + q^۲ = ۱$$

خصوصیات تعادل هاردی- واینبرگH.W (جمعیت متعادل):

- اندازه‌ی جمعیت بایستی بزرگ باشد.
- تمام ازدواج‌ها و آمیزش‌ها تصادفی (random or panmixis) باشد.
- جهش جدیدی رخ ندهد یا اینکه جهش‌ها در حالت تعادل باشد.
- مهاجرت (جریان ژنی) به خارج یا داخل رخ ندهد.
- انتخاب به نفع/ به ضرر یک ژنوتیپ خاص رخ ندهد.

فصل

۷

محاسبه‌ی خطر

یک بحث مهم در مشاوره ژنتیک که خیلی وقت‌ها هدف از مراجعه همین مورد می‌باشد، در واقع زوج‌ها یا افراد می‌خواهد بداند که خطر بروز بیماری در فرزند آن‌ها چه‌قدر است و این‌که بداند با وجود داشتن یک فرزند بیمار وضعیت بچه‌ی بعد چگونه می‌باشد.

در مشاوره‌ی ژنتیک دو نوع خطر مطرح می‌باشد ۱– خطر بروز (ظهور بیماری برای اولین بار) ۲- خطر عود مجدد.

خطر عود مجدد (Recurrence risk) به‌عنوان احتمال و خطری است که برای تکرار مجدد بیماری در خانواده مطرح می‌شود.

برای محاسبه‌ی خطر عود مجدد (recurrence risk) به موارد زیر نیاز است:

۱. تشخیص و تعیین دقیق نحوه‌ی توارث بیماری

۲. تجزیه وتحلیل شجره‌نامه خانوادگی

۳. نتایج آزمایشات که شامل مطالعات پیوستگی یا استفاده از مارکرهای DNA به علاوه‌ی اطلاعات بالینی حاصل از یک تحقیق استاندارد است.

به طور کلی بیماری‌ها به ۲ دسته‌ی تقسیم می‌شوند:

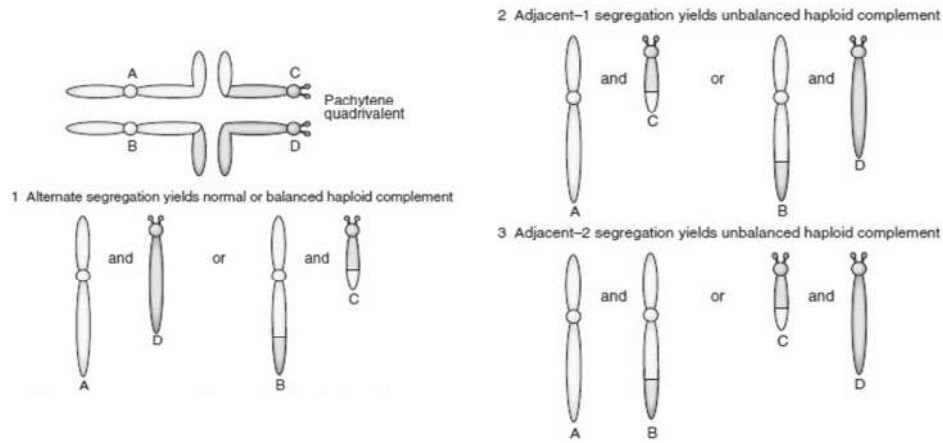
الف) بیماری تک ژنی یا مندلی باشد که دارای الگوی توارثی مشخصی می‌باشند (AR,AD,XR,XL)

ب) بیماری غیرمندلی باشد.(کروموزومی، چند عاملی). که اکثر بیماری‌ها نیز از نوع غیرمندلی می‌باشند.

تعیین ریسک بیماری‌های مندلی در اکثر مواقع (به جز بیمارهایی عدم نفوذ، بروز در سن بالا و...) به وسیله‌ی محاسبات نسبتا راحتی انجام می‌گیرد. اما در سایر بیماری‌ها مثل بیماری‌های کروموزومال و مولتی فاکتوریال از روش‌های دیگری که اصطلاحا به آن‌ها ریسک‌های تجربی (empirical) می‌گویند استفاده می‌شود و نمی‌توانیم محاسبه‌ی دقیق انجام دهیم و از اعداد و احتمالاتی استفاده کنیم که توسط مطالعات تجربی به دست آمده‌اند.

تعیین خطر در بیماری‌های تک ژنی

تئوری بیز (Bayes theorem) این تئوری با در نظر گرفتن احتمالات پیشین یا اولیه (حامل بودن یا نبودن) و سپس با شرطی کردن این احتمالات (دخیل کردن اطلاعاتی همچون نتایج آزمایشات یا اطلاعات شجره‌نامه) احتمال منطبق‌تری بر واقعیت ارائه می‌کند، در واقع این تئوری احتمال رخ دادن واقعه را با احتمال رخ ندادن آن ترکیب می‌کند.



شکل ۲۵-۳. تفکیک کروموزوم‌ها در روش مجاور I و مجاور II

تقسیم متناوب ساختار کوادری والنت، سبب ایجاد گامت طبیعی یا گامت متعادل می‌شود.

تفکیک به روش ۳:۱: سه کروموزوم با هم به یک گامت و تنها یک کروموزوم به گامت دیگر برود؛ بعداز لقاح، زیگوت برای یک کروموزوم خاص به‌صورت تریزومی سه‌گانه (**tertiary trisomy**) در می‌آید (جدول ۸-۳).

نکته ۱: در مورد جابه‌جایی کروموزوم‌های ۲۲ و ۱۱، tertiary trisomy کروموزوم مشتق شده‌ی ۲۲ (A+C+D) تنها محصول نامتعادل با قدرت زنده ماندن می‌باشد که بچه‌های مبتلا چندین ناهنجاری مادرزادی و مشکلات شدید یادگیری دارند (سندرم امانوئل) ولی بقیه‌ی الگوهای دیگرتفکیک نامناسب منجر به سقط حاملگی زودهنگام می‌شوند (A+B+C یا A+C+D یا B+C+D).

میزان خطر برای داشتن فرزند ناهنجار در افراد حامل جابه‌جایی دوطرفه متقابل معمولا بین ۱۰-۱ درصد است. در ناقلین جابه‌جایی t (11;22) میزان خطر ۵ درصد است.

نکته۲: زنان حامل جابه‌جایی t (11;22) از لحاظ فنوتیپی نرمال هستند اما مستعد سرطان سینه می‌باشند.

جدول ۸-۳. انواع تفکیک کروموزوم‌ها در طی ایجاد گامت در یک فرد ناقل جابه‌جایی دوطرفه

Pattern of Segregation	Segregating Chromosomes	Chromosome Constitution in Gamete
2:2		
Alternate	A + D	Normal
	B + C	Balanced translocation
Adjacent-1 (non-homologous centromeres segregate together)	A + C or B + D	Unbalanced, leading to a combination of partial monosomy and partial trisomy in the zygote
Adjacent-2 (homologous centromeres segregate together)	A + B or C + D	
3:1		
Three chromosomes	A + B + C	Unbalanced, leading to trisomy in the zygote
	A + B + D	
	A + C + D	
	B + C + D	
One chromosome	A	Unbalanced, leading to monosomy in the zygote
	B	
	C	
	D	

فصل

۸

ژنتیک تکوین

از لقاح تا تولد

در هنگام رابطه‌ی جنسی به‌طور طبیعی طی هر بار انزال حدود ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلیون اسپرم به درون واژن وارد می‌شود. اسپرم‌ها به کمک ساختار دم‌مانند خود حرکت می‌کنند. اکثریت اسپرم‌ها در طی مسیر حرکتی خود به دلایلی از جمله pH اسیدی دستگاه تناسلی زن (که موجب مرگ ۵۰ درصد اسپرم‌ها می‌شود)، احاطه شدن توسط فاگوسیت‌های (مونوسیت و...) اپی‌تلیوم واژن، وارد شدن به مخاط دهانه‌ی رحم یا بافت اندومتر رحم و یا واردشدن به لوله‌ی فالوپی که تخمکی در آن نیست، نمی‌توانند خود را به جایگاه لقاح برسانند. اما حدود ۱۰۰ اسپرم می‌توانند خود را به جایگاه لقاح که بخشی از لوله‌های فالوپ به نام آمپولا (Ampulla) که در نزدیکی تخمدان قرار دارد، برسانند. طی لقاح که در لوله‌ی فالوپ اتفاق می‌افتد، یک اسپرم ابتدا از لایه‌ی corona radiate و سپس از zona pellucida گذشته و در نهایت از غشای سلولی اووسیت می‌گذرد و هم زمان اووسیت دومین تقسیم میوزی خود را کامل می‌کند، حالا دو هسته که تحت عنوان پیش هسته خوانده می‌شوند، با هم ادغام می‌گردند (باروری تخمک یا fertilization) و یک زیگوت را تشکیل می‌دهند **(شکل ۱-۸)**. نفوذ اسپرم به درون تخمک توسط آکروزوم صورت می‌گیرد. در این رویداد که واکنش آکروزوم نامیده می‌شود. آنزیم‌هایی مانند هیالورونیداز و آکروزین آزاد می‌شود که پوشش سطح تخمک را نفوذپذیر کرده و راه را برای ورود اسپرم به داخل تخمک باز می‌کنند. البته فقط سر اسپرم که حاوی ماده‌ی ژنتیکی آن است وارد لایه‌ی **زوناپلوسیدا** (پوشش ژلاتینی مانند که از جنس مولکول‌های قندی و پروتئینی است) شده و به طرف هسته حرکت می‌کند. هم‌زمان با ورود اسپرم، لایه‌ی زوناپلوسیدا موجب نفوذناپذیری تخمک می‌شود. این فرایند امکان ورود تنها یک اسپرم به درون تخمک را فراهم می‌کند.

فصل

۹

ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی یادگیری

ناهنجاری‌های مادرزادی یک اصطلاح کلی است، برای توصیف تمامی انواع ناهنجاری‌های ساختمانی بدن که می‌تواند در رویان، جنین یا نوزاد یافت شود.

شکل‌گیری و تکوین یک انسان، مستلزم مراحل بسیار پیچیده و معماگونه **ریخت‌زایی** یا **مورفوژنز** (morphogenesis) است. مراحل ریخت‌زایی در زندگی داخل رحمی تحت کنترل فاکتورهای سلولی مولکولی پیچیده و ژن‌های متعدد پیش می‌رود. نقص در ژن‌های کنترل کننده این مسیر یا تداخل عوامل محیطی در این فرآیندها می‌تواند منجر به پیدایش نقایص مادرزادی شود.

به‌طورکلی نقایص مادرزادی را می‌توان به‌صورت‌های مختلفی طبقه‌بندی کرد:

- بر حسب علت ایجاد کننده
- برحسب تعداد اندام‌های درگیر
- بر حسب شدت و اهمیت ناهنجاری

۱. طبقه بندی بر حسب شدت و اهمیت ناهنجاری

ناهنجاری عمده (شدید) (Major anomalies): به ناهنجاری‌هایی اطلاق می‌گردد که در صورت رخداد، عواقب جدی بر عملکرد فرد و پذیرش اجتماعی (social acceptability of the individual) او داشته باشد. (جدول ۱-۹).

نکته: شایع‌ترین ناهنجاری ساختاری مادرزادی ماژور، **ناهنجاری‌های قلبی** و **ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی** می‌باشد (میان بروز هر کدام جداگانه ۱ در هر ۱۰۰ تولد می‌باشد و در مجموع ۲ نوزاد از هر ۱۰۰ نوزاد به یکی از این دو ناهنجاری مبتلا است)، بعد از ناهنجاری‌های قلبی و CNS، ناهنجاری‌های گوارشی و ناهنجاری‌های ادراری تناسلی با میزان بروز هر کدام جداگانه ۴ در هر ۱۰۰۰ تولد می‌باشد.

جدول ۱-۹

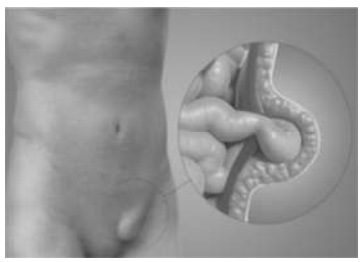
مثال‌هایی از ناهنجاری ساختاری عمده (شدید) با میزان بروز در ۱۰۰۰ تولد (به ترتیب بروز)	
قلبی عروقی (۱۰)	**گوارشی (۴)**
نقایص دیواره بطنی	شکاف لب/ کام (۱/۵)
نقایص دیواره دهلیزی	فتق دیافراگمی (۰/۵)
مجرای شریانی باز	انسداد مری (۰/۳)
تترالوژی فالوپ	مقعد فاقد منفذ (۰/۲)
	ادراری تناسلی (۴)
	فقدان دو طرفه کلیه‌ها (۲)
	کلیه‌ی پلی‌کیستیک در نوزادان (۰/۰۲)
	استروفی مثانه (۰/۰۳)
دستگاه عصبی مرکزی CNS (۱۰)	**اندام‌ها**
اسپینابیفیدای خاجی ـ کمری (۲)	قطع عضو (آمپوتاسیون) عرضی (۰/۲)
آننسفالی (۱)	
میکروسفالی (۱)	
هیدروسفالی (۱)	

ناهنجاری جزئی (Minor anomalies): به ناهنجاری‌هایی گفته می‌شود که فاقد اهمیت پزشکی یا زیبایی هستند (جدول ۲-۹).

جدول ۲-۹

مثال‌هایی از انورمالی‌های مادرزادی جزیی	
انسداد مجاری اشکی	کلینوداکتیلی انگشت ۵
چین‌های اپیکانتوس	سین داکتیلی بین انگشتان ۳-۲
لکه‌های براش فیلد در عنبیه	حفره یا فرورفتگی خاجی (ساکرال)
گودی لب	فتق نافی
شیار منفرد کف دست	هیدروسل
نوک پستان اضافی	زائده یا حفره اطراف گوش

نکته ۱: تمایز بین ناهنجاری‌های عمده و جزئی آسان نیست. و یک ناهنجاری در ابتدا جزیی مثل فتق کشاله‌ی ران (inguinal hernia) گاهی منجر به انسداد روده (باعث گیر کردن و پیچ خوردگی روده) می‌شود که در این صورت نیازمند جراحی اورژانس می‌شود و یک ناهنجاری ماژور تلقی می‌شود (شکل ۱-۹).



شکل ۱-۹. فتق کشاله‌ی ران

نکته ۲: انسداد مجاری اشکی، یکی از علائم BOR syndrome است که به‌علت جهش در ژن‌های EYA1، SIX1 و SIX5 ایجاد می‌شود.

فصل

۱۰

بیماری‌های چندعاملی و شایع

اکثر اختلالات ژنتیکی به‌صورت مرسوم به تک ژنی (مانند آلکاپتونوری، آلبنیسم و سیستینوری)، کروموزومی (سندروم داون) و multifactorial یا چند عاملی مانند شکاف کام و لب (cleft lip and palate)، فشار خون، دیابت شیرین و NTD یا نقایص لوله عصبی، تقسیم می‌شوند.

مفهوم چند عاملی (چند ژنی) این است که برای بروز یک بیماری، دو یا چند ژن با اثر متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل هستند (شکل ۱-۱۰). این بیماری‌ها از مباحث بسیار مهم در ژنتیک پزشکی هستند. در واقع بیماری‌های بسیار متنوعی را می‌شناسیم که در آن‌ها تجمع خانوادگی مشاهده می‌شود؛ یعنی تعدادی از افراد یک خانواده دچار یک نوع بیماری می‌شوند، ولی با هیچ کدام از الگوهای وراثتی مندلی، توجیه نمی‌شوند. این الگوی خاص بیماری باعث می‌شود که انجام مشاوره ژنتیک در مورد آن‌ها مشکل‌تر شود.

بسیاری از بیماری‌های همراه با ناهنجاری مادرزادی و تعداد زیادی از بیماری‌های کهنسالی از این دست می‌باشند. خطر انتقال بیماری‌های تک ژنی به افراد در معرض خطر گاهی ۲۵ تا ۵۰ درصد محاسبه می‌شود؛ اما در مورد بیماری‌های multifactorial خطر تکرار برای خویشاوندان درجه یک فرد مبتلا حدودا ۴ تا ۵ درصد به نظر می‌رسد.

نکته ۱: بخش عمده‌ی اساس ژنتیکی بیماری‌های شایع ناشی از استعداد ارثی و یا حساسیت ژنتیکی افراد به آن بیماری است. در مورد بسیاری از بیماری‌های شایع، درصد اندک اما پراهمیتی از موارد بیماری، علت تک‌ژنی دارند.

نکته ۲: از نظر وابسته بودن ایجاد بیماری به عوامل ژنتیکی، بیماری‌ها به سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند شامل: ۱- بیماری‌هایی که علت آن کاملا به مسائل ژنتیکی مربوط است مثل دیستروفی عضلانی دوشن ۲- بیماری‌هایی که فقط عوامل محیطی در ایجاد آن نقش دارند مانند بیماری‌های عفونی ۳- بیماری‌هایی که هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی در ایجاد آن‌ها نقش دارد. **شایع‌ترین** بیماری‌های ژنتیکی مثل اسکیزوفرنی، سرطان‌های شایع، دیابت شیرین و بیماری عروق کرونر، در این دسته قرار دارند (شکل ۲-۱۰).

نکته ۳ : در بیماری‌های چندعاملی و چند ژنی، در کنار ژن‌های مشارکت‌کننده در کنترل صفت، ژن یا ژن‌های اصلی تعیین‌کننده‌ای به نام major gene وجود دارند.

فصل

۱۱

غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

اغلب بیماری‌های مادرزادی و ژنتیکی در حال حاضر درمان ندارند و تنها راه برای مبتلا نشدن به آن‌ها "پیشگیری" از ایجاد آن‌هاست. البته برخی از بیماری‌های مادرزادی و ژنتیکی مثل PKU، شکاف کام و لب، دررفتگی مادرزادی لگن، کم‌کاری مادرزادی تیرویید، درمان دارند بشرط این‌که حداکثر در یک ماهه اول تولد تشخیص داده شوند. مؤثرترین راه پیشگیری، «انجام مشاوره ژنتیکی» قبل از ازدواج و قبل از بارداری است، اما حتی بعد از بارداری با غربالگری هم می‌توان از بروز ناهنجاری‌های مادرزادی جلوگیری کرد.

غربالگری (screening)

در پزشکی راهبردی است که در یک جمعیت یا خانواده (فرد) به‌کار می‌رود تا یک بیماری را در افرادی که فاقد نشانه‌ها و علائم هستند، شناسایی کند. ناهنجاری‌های مادرزادی و بسیاری از اختلالات ژنتیکی می‌تواند در اوایل بارداری با استفاده از تکنیک‌های مختلف تهاجمی و غیرتهاجمی شناسایی شود. هدف این آزمایش‌ها تشخیص زودهنگام نقص‌ها و اختلالات کروموزومی و ژنتیکی در جنین است. همچنین به منظور جلوگیری از وقوع بیماری‌های ژنتیکی (سرطان و ...) محققین همواره به دنبال روش‌هایی برای پیدا کردن افراد حامل ژن‌های بیماری هستند و هدف این نوع از غربالگری، شناسایی زودرس بیماری درافراد یک جامعه است، تا به این ترتیب با فراهم شدن امکان مداخله و مدیریت پیش‌هنگام، میزان مرگ و میر و ابتلا به بیماری کاهش یابد. هدف دیگرغربالگری، آگاهی دادن به همه افراد جمعیت و افزایش آگاهی آنان در رابطه با بیماری‌های ژنتیکی و ریسک وقوع آن‌ها می‌باشد.

غربالگری به دو صورت می‌تواند انجام شود:

۱. **غربالگری هدف‌دار (targeted or family screening):** بررسی اعضای یک خانواده به منظور شناسایی افراد حامل (هتروزیگوت) که با انجام تست‌های ژنتیکی به منظور تشخیص پیش از بروز علائم بیماری همراه است.

۲. **غربالگری ژنتیک جامعه (community screeing):** بررسی تمام افراد جامعه (جمعیت عمومی) با یک روش یکسان برای همه به منظور بررسی و آگاهی عمومی درباره بیماری‌های ژنتیکی.

آزمایشات غربالگری در مرحله اول و به‌منظور شناسایی بیماری و ناهنجاری به‌کار می‌رود؛ اما تست‌های تشخیصی که در مرحله دوم به‌کار می‌رود به منظور تایید بیماری و ناهنجاری انجام می‌گیرند. پس آزمایشاتی برای **غربالگری** مناسب‌تر هستند که دارای **حساسیت بالاتر** باشند. اما **تست‌های تشخیصی** می‌بایست **اختصاصیت بالاتر** داشته باشند.

فصل

۱۲

هموگلوبینوپاتی و هموگلوبینوپاتی‌ها

هموگلوبینوپاتی یک گروه از اختلالات ارثی است که از توارث مندلی پیروی می‌کنند، که در آن‌ها نقص در تولید یا ساختار غیرطبیعی مولکول هموگلوبین وجود دارد. معمولاً نقص‌های ساختاری هموگلوبین موجب اختلال در عملکرد آن می‌شوند ولی تولید کم آن‌ها، اگرچه عملکرد هموگلوبین را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد ولی بیماری‌زا هستند.

مفهوم حرکت (mobility)

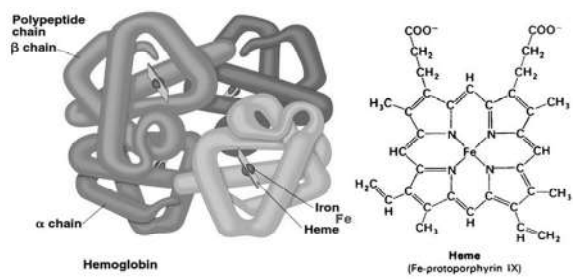
در کشورهایی که تعداد بیماران هموگلوبینوپاتی در جمعیت بومی آن‌ها کم است، اجتماعات جدیدی به وجود آمده (مهاجرت)، که فراوانی هموگلوبینوپاتی در آن‌ها بالاست.

ویژگی‌های پروتئین هموگلوبین

هموگلوبین (Hb) فراوان‌ترین پروتئین موجود در گلبول‌های قرمز بوده که نقش اساسی آن انتقال O2 و CO2 است. در هر ۱۰۰ میلی‌لیتر خون، ۱۵ گرم Hb وجود دارد. هموگلوبین از یک بخش پروتئینی بنام گلوبین و یک بخش غیرپروتئینی به نام هم که دارای اتم آهن است، تشکیل می‌شود. ۳۵ درصد وزن Hb را آهن تشکیل می‌دهد.

گلوبین دارای دو زنجیره پلی پپتیدی یکسان است. که هر یک از زنجیره‌ها دارای ۳۰ عدد لیزین و آرژنین می‌باشد. انتهای آمین Hb دارای توالی‌های والین- لوسین و والین- هیستیدین است.

اولین Hb که شناخته شد هموگلوبین A_1 بود که زنجیره‌های آن شامل دو عدد آلفا گلوبین و دو عدد بتاگلوبین است و ساختار $\alpha 2\beta 2$ دارد.



شکل ۱-۱۲. ساختار هموگلوبین شامل زنجیره‌های α گلوبین و β گلوبین

فصل

۱۳

ایمونوژنتیک

انسان در محیطی زندگی می‌کند که با عوامل و میکروارگانیسم‌های بیماری‌زای متعددی مواجه می‌شود. در مقابل این عوامل تهدیدزا شبکه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌ها به نام سیستم ایمنی وجود دارد که وظیفه‌ی شناسایی سلول‌ها و مولکول‌های خودی را از بیگانه و از بین بردن یا بی خطر کردن آن‌ها را برعهده دارد.

ایمونولوژیست‌ها سیستم ایمنی را به دو گروه تقسیم می‌کنند:

۱. سیستم ایمنی ذاتی یا طبیعی (Innate immunity)

۲. سیستم ایمنی اختصاصی (specific) یا اکتسابی (acquired) یا تطبیقی (adaptive)

ایمنی ذاتی (Innate immunity)

تمام عملکردهای ایمنی ذاتی، در ابتدای عفونت رخ می‌دهند، ایمنی ذاتی دفاع‌هایی را شامل می‌شود که پیش از تهاجم پاتوژن آماده فعالیت می‌باشند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای فیزیکی، شیمیایی و سلولی می‌باشد:

۱. پوست و مخاط (غشاهای مفروش کننده مجاری گوارشی و تنفسی به‌وسیله موکوس محافظت می‌شوند) که به‌عنوان یک سد فیزیکی عمل می‌کنند.

۲. PH اسیدی عرق و معده

۳. آنزیم‌های موجود در اشک (لیزوزیم)

۴. حرکات مژک‌ها در ریه

ایمنی ذاتی وابسته به سلول

سلول‌های مهم دخیل در ایمنی ذاتی: ماکروفاژ، نوتروفیل، سلول‌های کشنده طبیعی(NK)[1]، دندریتیک سل‌ها ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، هر دو عمل **فاگوستیوز** را انجام می‌دهند.

- **تفاوت مونوسیت و ماکروفاژ:** مونوسیت‌ها سلول‌هایی‌اند که در گردش خون وجود دارند و می‌توانند از گردش خون به بافت‌ها مهاجرت کرده و تبدیل به ماکروفاژ شوند.
- **مکان ماکروفاژها:** ماکروفاژها عمدتاً در حوالی غشای پایه رگ‌های خونی، بافت پیوندی، ریه، کبد و پوشش سینوزوئیدهای طحال و سینوس‌های مدولاری گره‌های لنفاوی وجود دارند.

1. Natural Killer Cells

فصل

۱۴

ژنتیک سرطان

سرطان شرایطی است که در آن سلول‌ها بدون کنترل تقسیم می‌شوند. تولد و مرگ سلول تحت کنترل ژنتیک است و چنانچه جهش سوماتیکی، یک واریته‌ای را به وجود آورد که سریع‌تر تکثیر کند، کلون جهش یافته تمایل به کنترل ارگانیسم خواهد داشت. سرطان نتیجه یک سری جهش‌های سوماتیکی هستند که در برخی موارد همراه با یک استعداد ارثی می‌باشند.

اصول ژنتیک سرطان متفاوت از سایر بیماری‌هاست و ژنتیک سرطان دارای پیچیدگی خاصی است. واژه سرطان برای گروه ناهمگنی از بیماری‌ها استفاده می‌شود که تظاهرات معمول آن‌ها شامل رشد و تکثیر کنترل نشده سلول می‌باشد. سلول‌های غیرطبیعی که تشکیل می‌شوند می‌توانند به بافت مجاور تهاجم کرده و از طریق جریان خون و سیستم لنفاوی به سایر بخش‌های بدن نفوذ کنند. فرایند کلی تشکیل سرطان به‌عنوان **کارسینوژنز** شناخته می‌شود.

مقدمه

ژنتیک‌شناسان بالینی معمولاً در مدیریت واریانت‌های ژن‌های نادر و بسیار نفوذپذیر نقش داشته‌اند، به‌عنوان مثال در BRCA1 و BRCA2. افزایش درک و توانایی سنجش ژن‌های مرتبط با افزایش متوسط خطر ابتلا به سرطان، به‌عنوان مثال RAD51C در سرطان تخمدان، این نقش و پیچیدگی‌های مشاوره ژنتیک را در ژنتیک سرطان گسترش داده است.

ویژگی‌های کلی سرطان

۱. عدم وابستگی به سیگنال‌های رشد خارجی
۲. عدم حساسیت به سیگنال‌های خارجی بازدارنده رشد
۳. توانایی جلوگیری از آپوپتوز
۴. توانایی همانندسازی به‌طور نامحدود
۵. رگ‌زایی (آنژیوژنز)
۶. توانایی تهاجم به بافت‌ها و ایجاد تومورهای ثانوی
۷. سلول‌های سرطانی از تمایز کم‌تری نسبت به سلول‌های طبیعی برخوردارند و هرچه این تمایز کم‌تر باشد، سرطان پیشرفته‌تر است.

جدول ۵-۱۴. اطلاعات مهمی راجع به سندرم‌های سرطان خانوادگی

سندرم	الگوی توارث	ژن جهش یافته	موقعیت کروموزومی	سرطان‌های اصلی
Familial breast/ovarian cancer	AD	BRCA1	17q21	پستان، تخمدان، کولون، پروستات
Familial breast (and ovary) cancer	AD	BRCA2	13q12-13	پستان، تخمدان
FAP	AD	APC	5q21	کلورکتال، دئودنال، تیروئید
Turcots syndrome	AD	APC hMLH1 hMSH2	5q21 3p21 2p22-21	کلورکتال، مغز
Lynch syndrom	AD	hMLH1 hMSH2 hPMS1 hPMS2 hMSH6 TACSTD1	3p21 2p22-21 2q31 7p22 2p16 2p21	کلورکتال، اندومتریال، مجاری ادراری، تخمدان، معده، روده کوچک، کبد و صفرا
MYH polyposis	AR	MYH	1p33	
Muir- Torre syndrome	AD	hMSH2	2p22-21	همانند لینچ۲ به همراه تومورهای غدد سباسه و حنجره
Juvenile polyposis	AD	SMAD4/DPC4 BMPR1A	18q21.1 10q22	کلورکتال
PJS	AD	STK11	19p13.3	معده- روده ای، پستان، تخمدان، رحم، بیضه،
Cowden syndrome	AD	PTEN	10q23	پستان (زنان)، سمینوم بیضه‌ای، تیروئید (پاپیلاری)
Retinoblastoma	AD	RB1	13q14	رتینوبلاستوما
Li- Fraumeni syndrome	AD	TP53	17p13	سارکوما، پستان، مغز، لوسمی، کورتکس آدرنال
سندرم پانکراس ملانوم مولتیپل مول آتیپیک خانوادگی	AD	CDKN2A	9p21.3	ملانوما
سندرم‌های پاروگانگلیومای فئوکروموسیتومای ارثی	AD	SDHA SDHB SDHC SDHD SDHAF2 TMEM127 MAX	5p15.33 1p36.13 1q23.3 11q23.1 11q12.2 2q11.2 14q23.3	پاراگانگلیوما
سندرم استعداد تومور BAP1	AD	BAP1	3p21.1	مزوتلیوما
لیومیوماتوز ارثی و سرطان سلول کلیوی	AD	FH	1q43	لوسمی کلیوی و رحمی
MEN1	AD	MEN1	11p13	پاراتیرئید، تیروئید، هیپوفیز پیشین، سلول‌های جزایر پانکراس
MEN2	AD	RET	10q11.2	تیروئید (مدولاری)، فئوکروموسیتوما
VHLD	AD	VHL	3q25-26	همانژیوبلاستومای CNS، کلیه، پانکراس، فئوکروموسیتوما
Gorlin syndrome (Medulloblastoma syndrome)	AD	PTCH	9q22	کارسینوم سلول بازال، سندرم مدولوبلاستوما، کراتوسیت‌های دندانزا، فیبرومای تخمدانی
Birt- Hogg-Dube syndrome	AD	FLCN	17p11.2	کلیه

فصل

۱۵

فارماکوژنتیک، پزشکی فردمحور و درمان بیماری‌های ژنتیک

افراد مختلف می‌توانند واکنش‌های مختلفی به داروها نشان دهند. به‌عنوان مثال در مورد یک داروی یکسان فردی می‌تواند حساس و فرد دیگر به همان دارو کاملا مقاوم باشد. این تنوع در پاسخ به داروها گاها علت غیرژنتیکی دارد اما در اکثر موارد منشا ژنتیکی دارد.

فارماکوژنتیک: اولین بار توسط وگل (vogel) برای مطالعه تنوع‌هایی استفاده شد که در افراد بر اثر دارو بروز می‌کند و منشا ژنتیکی دارند. اما امروزه فارماکوژنتیک به منظور بررسی اثر ژن‌ها روی کارآمدی داروها و اثرات جانبی آن می‌باشد. (فارماکوژنتیک ژن‌های منفرد را در پاسخ به دارو بررسی می‌کند). در بحث فارماکوژنتیک، دانستن چندین مفهوم ضرورت دارد:

- فارماکوژنتیک: نقش ژن‌ها بر بازدهی و تأثیرات جانبی داروها، مطالعه تنوع در پاسخ به داروهایی که به یک ژن منفرد مرتبط می‌شود.
- فارماکوژنومیک: تعامل بین داروها و ژنوم، مطالعه کل ژنوم و ارتباط آن در پاسخ به دارو.
- فارماکوکینتیک: توصیف متابولیسم دارو که شامل جذب دارو، تبدیل آن به متابولیت‌های فعال و سم‌زدایی یا تجزیه آن است.
- فارماکودینتامیک: تعامل بین داروها و اهداف مولکولی، آن‌ها. مثال: اتصال دارو به گیرنده خود.

متابولیسم دارو

مراحل متابولیسم یک دارو می‌تواند به شرح زیر باشد:

۱. دارو از طریق روده جذب می‌شود.

۲. وارد جریان خون شده و بین بافت‌های مختلف توزیع می‌شود (شکست و دفع دارو می‌تواند بلافاصله بعد از توزیع بدون اثرگذاری خاص اتفاق بیافتد).

۳. درصد کمی از دارو به برهم کنش با سلول و اثرگذاری بر آن می‌رسد.

۴. بخش قابل توجهی از دارو بدون اثرگذاری خاص شکسته می‌شود.

۵. بخش زیادی از دارو به‌صورت شکسته شده و یا حتی تغییر نیافته دفع می‌شود.

- **تغییر بیوشیمیایی**

- تجزیه دارو غالبا در کبد انجام می‌شود.

فصل

۱۶

بیماری‌های تک ژنی

بیماری‌های تک ژنی دسته‌ای از بیماری‌های ژنتیکی هستند که در اثر اختلال در یک ژن خاص رخ می‌دهند. **اکثر اختلالات تک ژنی به تنهایی نادر می‌باشند و حتی در مجموع** به نسبت، سهم کمی از بیماری‌های ژنتیکی را شامل می‌شوند و تقریبا ۲-۱٪ جمعیت را درگیر می‌کنند اما این بیماری‌ها مهم می‌باشند و در مجموع و در سطح جامعه بخش تقریبا زیادی به این دسته از بیماری‌های ژنتیکی مبتلا می‌شوند.پس فهم ملکولی و بالینی این گروه از بیماری‌های ژنتیکی بسیار حائز اهمیت است. تا کنون در حدود ۱۰۰۰۰ صفت و بیماری ژنتیکی با عامل تک ژنی شناسایی شده است. حال در این فصل به بررسی بعضی از این بیماری‌های تک ژنی مهم و شایع می‌پردازیم.

بیماری‌های نورولوژیک (Neurological Disorders)

از آن‌جا که اختلالات نورولوژیک در سنین بالا بروز می‌کنند، شایستگی تولید مثلی افراد مبتلا تحت تاثیر قرار نگرفته و به‌طور پیوسته به نسل بعد منتقل می‌شود. در نتیجه در بررسی این دسته از بیماری‌ها شاهد خانواده‌های بزرگی از مبتلایان هستیم. از طرف دیگر وجود موارد متعدد بیماری در یک خانواده از طریق انجام آنالیز پیوستگی می‌تواند ژن‌های درگیر در بیماری را به خوبی شناسایی کند. به همین علت بیماری‌های نورولوژیک جزء اولین اختلالاتی بودند که علت ژنتیکی ناشناخته آن شناسایی شد.

بیماری هانتینگتون (HTT: Huntington Disease)

بیماری هانتینگتون (HD) با مرگ سلولی انتخابی و پیش‌رونده آهسته در سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. برای این بیماری تاکنون درمان موثری پیشنهاد نشده است.

شیوع

این بیماری در اکثر نقاط جهان حدود ۱ در ۱۰۰۰۰ است. به‌طور کلی شروع این بیماری مربوط به سنین ۳۰ تا ۵۰ سال است. البته نوع نادری از آن که ویژگی‌های بالینی متفاوتی نشان می‌دهد در جوانان (سن بروز پایین) بروز می‌کند.

فصل

۱۷

ژنتیک بیوشیمیایی

در ابتدای قرن بیستم میلادی مفهوم فردیت شیمیایی **(chemical individuality)** اولین بار توسط پزشک معروف انگلیسی دکتر آرچیبالد گرود (Archibald Edward Garrod) بیان شده و منجر به ظهور مفهوم IEM[1] گردید.

بعد از آن دو تن از دانشمندان به نام‌های بیدل و تاتوم (Beadle and Tatum) نظریه معروف یک ژن یک آنزیم را ارائه کردند. طبق این نظریه تمامی فرآیندهای متابولیک در همه‌ی جانداران از انسان تا باکتری، دارای چند مرحله یا واکنش بوده و وظیفه کاتالیز این واکنش‌ها به عهده آنزیم‌هاست و خود این آنزیم‌ها محصول یک ژن خاص هستند.

IEMها مجموعه بیماری‌های ارثی بیوشیمیایی‌اند که در آن‌ها اختلال در مسیرهای متابولیسم مواد مختلف مثل پروتئین‌ها، چربی‌ها و اوره وجود دارد. علائمی که در این بیماری‌ها وجود دارد به این دلیل است که ممکن است یک ماده ضروری بدن تولید نشده و یا ماده‌ای که به جای محصول اصلی تولید می‌شود، سمی بوده و برای بدن خطرناک باشد. معمولا نوزادان در بدو تولد حالت طبیعی داشته و علائم بعد از چند روز بروز می‌کند. تشخیص بالینی بیماری‌های متابولیک کار مشکلی است چرا که علائم آن غیراختصاصی بوده و در بیماری‌های دیگر هم مشاهده می‌شود. بهترین راه پیش‌گیری از این بیماری‌ها غربالگری (screening) نوزادان در روزهای اولیه تولد است.

امروزه بیش از ۶۰۰ نوع بیماری متابولیک مادرزادی کشف شده که می‌توان آن‌ها را براساس مسیر متابولیسمی، متابولیت و عملکرد آنزیم یا اندامک سلولی دسته‌بندی کرد. در سال ۲۰۰۰ دانشگاه British Columbia یک بررسی جامع بر روی کودکان مبتلا به IEM انجام داد. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بروز IEM تقریبا ۴۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده بوده و تخمین زده شد که حدود ۱۵ درصد از کل ناهنجاری‌های تک ژنی در این جمعیت مربوط به IEM است.

از آنجا که در تظاهرات بالینی بسیاری از IEM شباهت زیادی وجود دارد، بررسی بی حالی زودرس، استفراغ، هیپوتونی، تاخیر رشد عصبی و تشنج، معمولاً بر روی "صفحه متابولیک" متمرکز است. این شامل اندازه‌گیری میزان خاصیت شیمیایی اولیه خون و الکترولیت‌ها از جمله گلوکز و لاکتات، کبد، آزمایشات عملکرد کلیه و تیروئید، اسیدهای آمینه، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) است. به‌طور فزاینده ای توسط تجزیه و تحلیل توالی‌یابی مستقیم ژن یا توالی‌یابی کل اگزوم/ ژنوم (WES/ WGS) پشتیبانی می‌شود. استفاده از WES/ WGS به‌طور حتم برای غربالگری نوزادان در مواردی که این امکان وجود دارد، دقیقاً به این دلیل که تشخیص زود هنگام در طیف وسیعی از شرایط متابولیک نادر (که ممکن است توسط

1. Inborn Error of metabolism

فصل

۱۸

تشخیص پیش از تولد (PND) و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) و ژنتیک تولید مثلی

تشخیص پیش از تولد (PND) به زبان ساده توانایی شناسایی ناهنجاری‌ها در کودک متولد نشده است. و می‌توان آن را انتخابی مناسب برای زوج‌هایی دانست که احتمال فرزند مبتلا به اختلالات ارثی خطرناک و یا نقص از بدو تولد در آن‌ها وجود دارد.

تکنیک‌های مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد

۱. اولتراسونوگرافی

اولتراسونوگرافی یک روش ارزشمند و پرکاربرد در تشخیص پیش از تولد می‌باشد. این روش علاوه‌بر بررسی وضعیت عمومی بارداری (موضع‌گیری جفت و شناسایی موارد چندقلویی) به منظور تشخیص ناهنجاری‌های ساختاری نیز کاربرد گسترده‌ای دارد. مثل پلی‌داکتیلی (انگشت اضافه) می‌تواند نشان‌دهنده‌ی بعضی از سندرم‌ها از جمله سندرم دنده‌ای کوتاه - پلی‌داکتیلی (Short-rib polydactyly Syndromes) باشد یا کوچک بودن فک نشانگر یک سندرم تک ژنی باشد.

- سونوگرافی در هفته ۱۲ بارداری: در این سن اندازه‌گیری ضخامت پوست پشت گردن جنین یا همان **شفافیت گردن** (Nuchal translucency) اهمیت ویژه‌ای دارد. از آن‌جا که **افزایش NT** در جنین‌های مبتلا به **سندرم داون** دیده می‌شود، اندازه‌گیریNT در سه ماهه‌ی اول و دوم بارداری به‌عنوان بخشی از غربالگری سندرم داون به‌صورت روتین انجام می‌شود.
- سونوگرافی در هفته ۱۸ بارداری: به تمام زنان حامله حدود هفته ۱۸ حاملگی به منظور بررسی ناهنجاری‌های ساختاری مثل نقایص لوله عصبی (NTD) یا ناهنجاری‌های قلبی سونوگرافی توصیه می‌شود.

مزیت: این روش **غیرتهاجمی** بوده و به علت همراه نداشتن آسیب برای جنین و مادر بسیار ارزشمند است.

نکته ۱: در آینده نزدیک عمده‌ترین روش اسکن جنین برپایه تکنیک‌های سه بعدی و رزونانس مغناطیسی (MRI) خواهد بود.

نکته ۲: افزایش میزان NT علاوه بر افزایش احتمال ناهنجاری‌های کروموزومی همچون سندرم داون با ناهنجاری‌های قلبی نیز ارتباط مستقیمی دارد. در صورت مشاهده این وضعیت حتما باید اسکن قلب و در صورت نیاز کاریوتایپ جنین (از روش‌های تهاجمی) تهیه شود.

۲. آمنیوسنتز

در این روش با هدایت دستگاه سونوگرافی از طریق جدار شکمی مادر حدود ۱۰ تا ۲۰ میلی‌لیتر از مایع آمنیوتیک که حاوی سلول‌های جنین است، گرفته می‌شود. این عمل معمولا در هفته‌ی شانزدهم بارداری انجام می‌شود. بعد از جداسازی، توده سلولی

فصل

۱۹

مشاوره‌ی ژنتیک و موارد اخلاقی

علم ژنتیک برخلاف سایر تخصص‌ها اغلب به پیشگیری بیش‌تر از درمان می‌پردازد و همچنین هدف آن دربیش‌تر موارد نه تنها خود فرد مبتلا به بیماری ژنتیک، بلکه تمام افراد خانواده است.

مشاوره ژنتیک شاخه‌ای از ژنتیک پزشکی است که به بررسی احتمال بروز بیماری‌های ژنتیکی در افراد می‌پردازد و یکی از اصلی‌ترین اهداف مشاوره ژنتیک، تعیین خطر تکرار یک بیماری ارثی در هر خانواده درگیر با بیماری است.



مشاور ژنتیک مثل همه مشاوره‌های پزشکی یک فرآیند ارتباطی و تعاملی **دو طرفه** است که شامل تشخیص، توضیح وراهنمائی، برای انتخاب بهترین گزینش در رابطه با یک بیماری توارثی می‌باشد. در واقع نوعی **آموزش** است که هدف آن رفع نگرانی‌های مربوط به ایجاد(خود فرد) و یا انتقال (نسل بعد) یک بیماری ژنتیکی است.

اساس مشاوره، بحث درباره یک اختلال ژنتیکی خاص است که به درک اطلاعات و رویارویی با مشکل کمک می‌کند و راه کارهای جلوگیری از بروز بیماری در اختیار زوجین قرار می‌گیرد.

شخصی که چنین اطلاعاتی و توصیه‌هایی را ارائه می‌دهد **مشاوره‌دهنده** (counselor) و شخصی که به دنبال این اطلاعات است و به در خواست او شجره‌نامه مورد بررسی قرار می‌گیرد، **مشاوره‌گیرنده** (consultand) نامیده می‌شود.

به فردی مبتلا یا مشکوکی که باعث می‌شود فرد دیگر در خانواده به دنبال این اطلاعات مشاوره‌ای باشد، به صورت کلی **پروباند** (proband) یا **مورد شاخص** (index case) می‌گویند. (اگر مذکر باشد پروپوزیتوس (propositus) و اگر مونث باشد پروپوزیتا (proposita) گفته می‌شوند). در واقع توسط پروباند است که کل خانواده مورد توجه قرار می‌گیرد. این فرد را در شجره‌نامه با فلشی مشخص می‌کنند.

منابع

منابعی که برای تالیف کتاب استفاده شده

۱. اصول ژنتیک پزشکی امری ۲۰۲۱ (ویرایش ۱۶)

Emery's Elements of Medical Genetics 2021

۲. ژنتیک ملکولی انسانی استراخان (ویرایش ۴)

Human molecular genetics(Tom Strachan and Andrew Read)

۳. مهندسی ژنتیک (مقدمه‌ای بر کلونینگ ژن و آنالیز DNA) تی‌ای براون (ویرایش ۷)

Gene cloning and DNA analysis T.A.Brown

۴. ژنتیک مولکولی پزشکی در هزاره‌ی سوم دکتر محمدرضا نوری دلویی

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkpublish.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkpublish.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور







دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان



www.agkpublish.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (ا) گروه تألیفی دکتر خلیلی



مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkpublish.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی

آناهید گستر خلیلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	فسا (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
ارومیه (آقای دکتر آرمیون)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
اصفهان (آقای نصری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	کاشان (خانم صادق‌پور)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۶
بوشهر (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کردستان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	کرمان (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	کهکیلویه (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	گلستان (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴
خرم‌آباد (خانم میر)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	گیلان (آقای وحیدی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
ساری (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴
سمنان (آقای دکتر سلمانی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	همدان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	یزد (خانم مهندس آزاد)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳

بانک کتاب ناهید

«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین



www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران – خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران
پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱
تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱