
بسم الله الرحمن الرحیم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

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

پروردگارا، بگشای بر مادرهای 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.

الگوریتم میانبر

ژنتیک

ویژه‌ی داوطلبان آزمون کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی وزارت بهداشت،
ژنتیک مولکولی وزارت علوم، داوطلبان آزمون‌های دکتری تخصصی ژنتیک پزشکی وزارت بهداشت
و سایر داوطلبانی که درس ژنتیک جزء ضرایب امتحانی آن‌ها است.

مؤلفین:

دکتر نسرین سهرابی

(دکتری تخصصی (Ph.D) ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

سارا سیدآبادی– نجمه ملک‌زاده گنابادی– زهرا کلهر

محمد مجردصومعه– ندا منصوری درخشان– رها جوادی

☐ کتاب جامع دکتر خلیلی ☐ ☐ IQB ☑ الگوریتم میانبر ☐ IQB

سرشناسنامه : سهرابی، نسرین، ۱۳۶۵-
عنوان و نام پدیدآور : الگوریتم میانبر ژنتیک: ویژه رشته داوطلبان آزمون کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی وزارت بهداشت ... / مولفین نسرین سهرابی ... [و دیگران].
مشخصات نشر : تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری : ۲۲۹ص. : مصور، جدول، نمودار.
شابک : 978-600-422-378-2
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : کتاب حاضر از سری کتاب‌های میانبر است.
یادداشت : مولفین نسرین سهرابی، سارا سیدآبادی، نجمه ملک‌زاده گنابادی، زهرا کلهر، محمد مجرد صومعه، ندا منصوری درخشان، رها جوادی.
موضوع : الگوریتم‌های ژنتیک – راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع : Genetic Algorithms – Study and teaching (Higher)
موضوع : ژنتیک انسانی – راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع : Human genetics – Study and teaching (Higher)
موضوع : ژنتیک – راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع : Genetics – Study and teaching (Higher)
رده‌بندی کنگره : ۱۴۰۱ ۷الف/۴۰۲/۵ QA
رده‌بندی دیویی : ۰۰۵/۱
شماره کتابشناسی ملی : ۵۱۶۷۹۱۶

نام کتاب: میانبر الگوریتم ژنتیک

مؤلفین: دکتر نسرین سهرابی - سارا سیدآبادی – نجمه ملک‌زاده گنابادی – زهرا کلهر
محمد مجردصومعه - ندا منصوری درخشان - رها جوادی
ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی
نوبت و سال چاپ: دوم . ۱۴۰۱
شمارگان: ۱۰۰۰
چاپ و صحافی: شباب
مدیر تولید: اقبال شرقی
مدیر فنی و هنری: مریم آرده
تایپ و صفحه‌آرایی: الهام عربی
بهاء: ۱۱۵۰۰۰ تومان
آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۶۶۵۶۸۶۲۱-۰۲۱
آموزشگاه دکتر خلیلی (شعبه شریعتی): ۲۲۸۵۶۶۲۰-۰۲۱
فروشگاه: تهران –خیابان انقلاب–روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران –پاساژ فروزنده –طبقه همکف –پلاک ۳۳۱
تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ – ۰۲۱ – ۶۶۴۸۹۳۴۹ – ۰۲۱
مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب– جنب سینما پارس– مجتمع تجاری پارس – طبقه اول
مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ – ۰۲۱
مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ – ۰۹۱۲

drkhaliligroupbook www.DKG.ir @drkhaliligroupbook

طلیعه سخن مؤلف:

مجموعه حاضر برگزیده‌ای از نکات مهم و کاربردی آخرین ویرایش کتاب اصول ژنتیک پزشکی امری ۲۰۲۱ می‌باشد. با کمک چنین مجموعه‌ای می‌توان در مدت زمان کوتاهی مروری جامع بر مطالب کتاب فوق داشت که از منابع اصلی دانشجویان داوطلب مقطع کارشناسی ارشد و دکتری ژنتیک می‌باشد. در پایان از تمامی کسانی که در تألیف و چاپ این مجموعه یاری‌گر مولفین بوده‌اند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

با احترام

گروه مولفین

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: تاریخچه‌ی ژنتیک و تأثیر آن بر علم پزشکی ۷

فصل دوم: اساس سلولی و مولکولی وراثت ۱۲

فصل سوم: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی ۲۱

فصل چهارم: فن‌آوری DNA و کاربردهای آن ۳۸

فصل پنجم: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک‌ژنی ۴۷

فصل ششم: الگوهای وراثت ۵۰

فصل هفتم: ژنتیک جمعیت و ریاضی ۶۵

فصل هشتم: محاسبه‌ی خطر ۷۳

فصل نهم: ژنتیک تکوین ۷۸

فصل دهم: عوامل ژنتیکی در بیماری‌های شایع، پلی‌ژنی و چند عاملی ۱۰۳

فصل یازدهم: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی ۱۱۸

فصل دوازدهم: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها ۱۲۳

فصل سیزدهم: ایمونوژنتیک ۱۲۸

فصل چهاردهم: اساس ژنتیکی سرطان و ژنتیک سرطان ۱۳۵

فصل پانزدهم: فارماکوژنتیک ۱۵۹

فصل شانزدهم: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی در یادگیری ۱۶۸

فصل هفدهم: بیماری‌های کروموزومی ۱۸۹

فصل هجدهم: نقایص مادرزادی متابولیسمی ۱۹۶

فصل نوزدهم: بیماری‌های تک ژنی اصلی ۲۰۱

فصل بیستم: ژنتیک تولید مثل و آزمایشات تشخیص پیش از تولد ۲۱۲

فصل بیست و یکم: مشاوره‌ی ژنتیک ۲۱۷

فصل اول

تاریخچه‌ی ژنتیک و تأثیر آن بر علم پزشکی

- تقریباً ۵۵۰۰ فنوتیپ با اساس مولکولی و تعداد ۱۶۰۰۰ ژن که جهش در آن‌ها باعث ایجاد فنوتیپ می‌شود شناخته شده‌اند.
- ارسطو و بقراط معتقد بودند که ویژگی‌های مهم انسان توسط منی تعیین می‌گردد و خون قاعدگی به‌عنوان محیط کشت و رحم به‌عنوان انکوباتور عمل می‌کند. این دانشمندان معتقد بودند که منی توسط کل بدن تولید می‌گردد و لذا پدران طاس، پسران طاس خواهند داشت.
- لیون هوک و دِگراف اسپرم و تخمک را شناسایی کردند و نقش زنان در انتقال به فرزندانشان را نیز توضیح دادند.
- Pierre de maupertuis صفاتی مانند پلی‌واکتیلی و آلبینیسم (زالی = فقدان رنگیزه) را مطالعه نمود.
- ژوزف آدامز تئوری پیرامون ویژگی‌های فرضی وراثت بیماری‌ها را منتشر کرد که اساس مشاوره ژنتیک در نظر گرفته می‌شود.
- واژه‌ی ژن توسط یوهانسون (Johannsen) گیاه‌شناس معروف دانمارکی مطرح شد که از واژه‌ی پانژن که توسط Devries ارائه شده است، الهام گرفته است. خود واژه‌ی پانژن از واژه‌ی پانژنزیس مشتق شده است. پانژنزیس توسط داروین مطرح شد.
- واژه‌ی «مندلی» به صفات و بیماری‌هایی اطلاق می‌شوند که تحت کنترل تنها یک ژن هستند و کارکرد هر کدام از ژن‌ها به شکل مستقل در یک الگوی غیرافزایشی اعمال می‌شود. در واقع در مورد صفات مندلی ما یک جفت فاکتور (یا دو آلل = آللومورف) داریم که هر کدام از آن‌ها از یکی از والدین به ارث می‌رسند. اگر هر دو آلل مشابه و یکسان باشند هموزیگوت و اگر دو آلل متفاوت باشند، هتروزیگوت نامیده می‌شوند.

گروه آموزشی دکتر خلیلی

- ۳ اصل مندل
  - ۱. قانون یکنواختی Low of Uniformity ← در واقع صفات با هم مخلوط نشده و در نسل‌های بعدی ظاهر می‌شوند. فرضاً اگر نخودفرنگی کوتاه با نخودفرنگی بلند آمیزش داده شود، همه‌ی نخودفرنگی‌های نسل اول، بلند خواهد بود اما با آمیزش مجدد نخودفرنگی‌های بلند حاصل از نسل اول، مجدداً نخودفرنگی‌های کوتاه و بلند تولید می‌شوند.
  - ۲. اصل جدایی (Low of Segregation) ← هر فرد برای هر ژن دو آلل (به‌صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت) دارد و در هر بار تنها یکی از این آلل‌ها به فرزند منتقل می‌شود. این اصل به علت خطا در میوز I و عدم جدایی کروموزوم‌ها در میوز I گاهی اوقات نقض می‌شود (فصل۳): در واقع مندل با آمیزش مونوهیبرید تک‌تک مناسب به این اصل رسید.
  - ۳. اصل جورشدن مستقل ژن‌ها (Low of Independent Assortment) ← این اصل بیان می‌کند که ژن‌های مختلف به‌صورت مستقل به فرزند به ارث می‌رسند. در مطالعات بعدی نشان داده شد که این اصل همیشه درست نیست زیرا بعضی از ژن‌ها بر روی کروموزوم خیلی به هم نزدیک بوده و تمایل دارند همیشه با هم به ارث برسند. به این مجموعه از ژن‌ها که همیشه با هم دیده می‌شوند اصطلاحاً هاپلوتایپ گفته می‌شود.

  مندل با کمک آمیزش دی‌هیبریدی به این اصل رسید، یعنی همزمان نحوه‌ی انتقال دو صفت به نسل بعد را در گیاهان نخودفرنگی بررسی کرد.

  ❖ قوانین دوم و سوم مربوط به میوز I هستند.

- هر سلول دارای یک هسته می‌باشد که داخل آن چندین ساختار رشته‌ای وجود دارد که کروموزوم نامیده می‌شود. (کروما = رنگ، سوما = جسم) علت این نامگذاری این است که کروموزوم‌ها با رنگ‌های خاصی رنگ‌آمیزی شده و هر کروموزوم سومای منحصر به فردی را به نمایش می‌گذارد.
  - والترساتن و تئودور بووری ← اعلام کردند کروموزوم‌ها حامل عوامل توارثی هستند ← تئوری کروموزومی ساتن
  - توماس مورگان ← تبدیل تئوری کروموزومی به تئوری ژن
  - آلفونس جانسن ← مشاهده‌ی کیاسما بین کوروموزوم‌های همولوگ (مشابه)
  - دارلینگتون ← با استفاده از جمع‌آوری لاله‌ها در سفرش به ایران، نقل و انتقال و مکانیک کروموزوم‌ها را توضیح داد
- ژنوم = Gene (آلمانی) + Ome (گرفته شده از کروموزوم)
- اولین بار تئوفیلوس پینتر تعداد کروموزوم‌های انسان را ۴۸ عدد اعلام کرد، اگر چه شواهدی واضح داشت که نشان می‌داد تعداد کروموزوم‌های انسان ۴۶ عدد است. در نهایت تجیوولوون ۴۶ کروموزوم را به‌عنوان تعداد صحیح کروموزوم‌های انسان اعلام کردند.
- اختلالات کروموزومی (فصل ۱۷) به اختلالاتی گفته می‌شود که در اثر حذف و اضافه شدن کامل یک کروموزوم یا انحرافات کروموزومی مثل جابه‌جایی‌های کروموزومی ایجاد شوند. گاهی این اختلالات نیز به طریق مندلی به ارث می‌رسند.

گروه تالیفی دکتر خلیلی

- سیرشناسایی DNA به‌عنوان اساس وراثت
  - فرد گریفیت ← با کار بر روی سویه استرپتوکوکوس،اسیدهای نوکلیئک را شناسایی کرد و اصل ترانسفورماسیون را مطرح کرد. که مطابق این اصل ویژگی‌های یک سویه به سویه‌ی دیگر منتقل می‌شود.
  - اسوالدآوری، مکلین مک کارتی و کولین مک لود ← با کار بر روی پنوموکوک ← DNA را به‌عنوان ماده‌ی ژنتیکی معرفی کردند.
  - واتسون و کریک ← شناسایی ساختار DNA ← مطالعات قبلی موریس ویلکینز و روزالین فرانکلین به شناسایی این ساختار کمک شایانی کرده است.
- فرانسیس کریک، پائول زمنیک و مهلون هوگلند ← شناسایی tRNA.
- اولین صفت ژنتیکی که با تعیین توالی پروتئین خالص شده شناسایی شد صفت کم‌خونی داسی شکل (Sickle cell anemia) بود. تغییر در نوکلئوتیدهای DNA منجر به تغییر در آمینواسید خاصی در پروتئین هموگلوبین شده و شکل آن را به حالت داسی در می‌آورد.
- مزایای مگس سرکه (دروزوفیلا ملانوگاستر) در مطالعات ژنتیکی
  - تولید مثل راحت و سریع ← ۲۰ تا ۲۵ نسل در سال
  - دارای صفات قابل شناسایی و با توارث مندلی ← مانند بال مجعد، بدن زرد
  - تنها ۴ جفت کروموزوم دارد که به خاطر تفاوت‌های ظاهری‌شان به راحتی قابل تشخیص‌اند.
  - کروموزوم غده‌ی بزاقی لارو این حشره یکی از بزرگ‌ترین کروموزوم‌ها در طبیعت است
  - حداقل ۱۰۰ برابر کروموزوم‌های موجود در بدن مگس سرکه است.
  - کل ژنوم آن تنها ۱۸۰ میلیون جفت باز دارد که تعیین توالی هم شده است.
- جان دالتون که به خاطر نظریه اتمی‌اش معروف است، بیماری‌هایی مانند هموفیلی و کوررنگی را مطالعه کرد. به همین علت کوررنگی را گاهی دالتونیسم نیز می‌نامند. این دو بیماری هر دو توارث وابسته به جنس دارند.
- شناسایی اولین صفت تک ژنی ← توسط ویلیام باستون و آرچیبلدگرود ← هر دو آپکاپتونوری را بررسی کردند. گرود علاوه بر الکاپتونوری روی بیماری‌های آلبنیسم و سیستینوری هم کار کرد و متوجه شد که هر سه این بیماری‌ها توارث اتوزومی مغلوب دارند.
- دسته‌بندی اختلاف ارثی
  - تک ژنی
  - کروموزومی
  - چند عاملی
  - چند ژنی
  - بیماری ژنتیکی سوماتیکی اکتسابی ← تمام بیماری‌ها در دوران بارداری ایجاد نمی‌شوند. در واقع در طول عمر انسان رخداد خطا حین تکثیر DNA منجر به تجمع جهش‌های سوماتیکی می‌گردد.
- ویکتورمک کیوسیک فهرستی از اختلالات تک ژنی را در سایت OMIM یا Online Mendelian Inheritance in man منتشر کرد،که تا سال ۲۰۱۹ شامل ۲۵۰۰۰ بیماری بود.
- اولین ناهنجاری کروموزومی که در سال ۱۹۵۹ شناسایی شد، تری‌زومی ۲۱ (سندروم داون) است. در همان سال سندروم‌های کلاین فلتر و ترنر نیز شناسایی شدند.

گروه آموزشی دکتر خلیلی

- سندروم‌های ریز حذف (Micro deletion syndrome) به سندروم‌هایی اطلاق می‌شود که در آن بخش خیلی کوچکی از ژنوم حذف می‌شود. لذا این سندروم‌ها با استفاده از تکنیک‌های سیتوژنتیکی مطالعه با میکروسکوپ نوری قابل‌شناسایی نمی‌باشند و از تکنیک‌هایی مثل FISH، CGH و micro array باید کمک گرفت.
- فرانسیس گالتون پسر عموی چارلز داروین علاقه‌ی زیادی به صفات چند عاملی مانند قد، وزن و هوش داشت. اکثر تحقیقات وی بر روی دوقلوهای همسان بود و ضریب بازگشتی (Regression coefficient) را به‌عنوان وسیله‌ای برای تخمین درجه تشابه بین وابستگان معرفی کرد.
- در وراثت کمی چندین ژن در ایجاد یک صفت نقش دارند که هر کدام از ژن‌ها دارای یک اثر افزایشی اندکی هستند. برخلاف صفات مندلی که ژن‌ها به‌صورت مستقل عمل نموده و اثر افزایشی اعمال نمی‌گردد.
- برخی اصطلاحات رایج در ژنتیک:
  - بروز (Incidence): به موارد جدید بیماری اشاره می‌کند.
  - شیوع (prevalence): به نسبتی از افراد مبتلا در هر زمان اشاره می‌کند. شیوع معمولاًکم‌تر از میزان بروز است،به این دلیل که امید به زندگی کاهش یافته یا این‌که بیماری در سنین بالا خود را نشان می‌دهد.
  - فراوانی (Frequency): یک اصطلاح عمومی است که ویژگی عملی ندارد و در هنگام محاسبه‌ی فراوانی‌های ژنی مترادف بروز در نظر گرفته می‌شود.
  - بیماری‌های مادرزادی: به بیماری‌هایی گفته می‌شود که در زمان تولد نمایان می‌شوند. مثل شکاف کام، لذا بیماری‌هایی که در سنین بالا خود را نشان می‌دهند مثل هانتینگتون مادرزادی نیستند. از طرفی همه‌ی بیماری‌های مادرزادی، منشاء ژنتیکی ندارند مثل از هم گسیختگی جنین
- ۴۰ تا ۵۰ درصد سقط‌های رخ داده شده در سه ماهه‌ی اول بارداری ناهنجاری کروموزومی دارند و تقریباً یک مورد از هر ۴ بارداری به سقط خودبه‌خودی منجر می‌شود حداقل ۱۰ درصد تمام بارداری‌ها از لحاظ کروموزومی غیرطبیعی می‌باشند.
- از میان همه‌ی نوزادان ۳ درصدشان حداقل یک ناهنجاری عمده‌ی مادرزادی دارند که حداقل ۵۰ درصد آن‌ها به شکل کامل یا نسبی توسط فاکتورهای ژنتیکی ایجاد می‌شود.
  - بروز ناهنجاری کروموزومی در نوزادان: $\frac{۱}{۲۰۰}$
  - بروز ناهنجاری تک‌ژنی در نوزادان: $\frac{۱}{۱۰۰}$
- حدود ۱۴-۱۲ درصد از کودکان در سنین دوران مدرسه، مشکلاتی با منشأ تکوینی نشان می‌دهند.
- ۵۰ درصد از کل نابینایی‌های کودکی، ۵۰ درصد از کل ناشنوایی‌های کودکی به‌علت ناهنجاری‌های ژنتیکی ایجاد می‌شود. ناهنجاری‌های ژنتیکی و بدشکلی‌های مادرزادی مجموعاً ۳۰ درصد پذیرش‌های بیمارستانی و ۴۰ تا ۵۰ درصد از همه‌ی مرگ و میرهای دوران کودکی را شامل می‌شود.
- تقریباً ۱ درصد از تمام بدخیمی‌ها توسط توارث تک‌ژنی ایجاد می‌شود.
- ۵ تا ۱۰ درصد سرطان‌های شایع مانند پستان، کلون و تخمدان در اثر وراثت تک ژنی ایجاد می‌شود.
- تا سن ۲۵ سالگی، ۵ درصد از جمعیت دارای یک اختلال می‌باشند که ژنتیک در ایجاد آن اختلال دخیل است. از طرفی، بیش از ۵۰ درصد از جمعیت بزرگسالان در کشورهای پیشرفته دارای یک شکل پزشکی مشخص ژنتیکی می‌باشند.

فصل دوم

اساس سلولی و مولکولی وراثت

L

سلول
- سیتوپلاسم: شامل سیتوزول با غلظت نیم‌مایع (حاوی)
  - عناصر حل شدنی
  - ساختار اسکلتی سلولی
  - اندامک‌های مختلف نیز در سیتوپلاسم قرار گرفته‌اند.
    - گلژی: ترشح فرآورده‌های سلول
    - میتوکندری: تولید انرژی از طریق مسیرهای متابولیکی فسفریلاسیون اکسیداسیون
    - پراکسیزوم و لیزوزوم: مسئول تخریب و دفع ضایعات سلولی و مولکول‌های سمی
- هسته: جسم رنگ پذیر تیره که حاوی هستک و مواد وراثتی (یعنی کروموزوم‌ها) می‌باشد.
- دارای غشای دو لایه‌ی فسفولیپیدی است. وظایف این غشا
  - محافظت از محتویات درون سلولی
  - دارای نفوذپذیری انتخابی است و به برخی موارد اجازه‌ی ورود و یا خروج می‌دهد.
  - دارای پروتئین‌های سراسری است که در شناسایی و ارتباط و سیگنالینگ بین سلول‌ها نقش دارند.

گروه آموزشی دکتر خلیلی

اسیدهای نوکلئیک

DNA: واحدهای تشکیل‌دهنده‌ی آن نوکلئوتید نامیده می‌شوند که شامل:
- قند داکسی ریبوز
- باز آلی: پورین: آدنین (A) و گوانین (G)؛ پیریمیدین: تیمین (T) و سیتوزین (C)
- فسفات

- DNA اغلب در کروموزوم‌ها مشاهده می‌شود.
- DNA از دو رشته تشکیل شده است که در جهات مخالف (موازی ناهمسو) به هم چسبیده‌اند (Anti parallel). نوکلئوتیدها در هر تک رشته، به‌وسیله‌ی پیوندهای فسفودی‌استر به هم متصل شده‌اند. اتصال هر دو رشته به هم نیز به وسیله‌ی پیوندهای هیدروژنی میان بازهای آلی در مرکز مارپیچ ایجاد می‌گردد.

RNA: واحدهای تشکیل‌دهنده‌ی آن نوکلئوتید نامیده می‌شوند که شامل
- قند ریبوز
- باز آلی: پورین: آدنین (A) و گوانین (G)؛ پیریمیدین: یوراسیل (U) و سیتوزین (C)
- فسفات

- RNA در سیتوپلاسم و در غلظت‌های بالاتر در هستک هسته دیده می‌شود.
- RNA تنها از یک رشته‌ی منفرد تشکیل شده شده است.

- چیدمان بازهای آلی در اسیدهای نوکلئیک به‌صورت تصادفی نیست یعنی همیشه یک باز آلی پورین همیشه در مقابل یک باز آلی پیرمیدین قرار می‌گیرد. گوانین به‌وسیله سه پیوند هیدروژنی با سیتوزین و آدنین به‌وسیله‌ی دو پیوند هیدروژنی باتیمین جفت می‌گردد.
- همانندسازی ← یعنی تولید دو رشته‌ی مارپیچ DNA دختری (جدید) از روی DNA دو رشته‌ای مادری (قدیمی) ← طی این فرآیند که در مرحله‌ی S چرخه سلولی رخ می‌دهد، دو رشته‌ی DNA مادر توسط هلیکاز از هم جدا شده و از روی هر رشته با کمک آنزیم DNA پلی‌مراز رشته‌ی جدید در نقاط متعدد به نام مبدأهای همانندسازی ساخته می‌شود. جهت همانندسازی از سمت $5'$ به $3'$ است. مبداهای همانندسازی ۵۰ تا ۳۰۰ کیلوباز از هم فاصله دارند. ۲۰ تا ۸۰ مبدأ همانندسازی خوشه یا واحدهای همانندسازی را تشکیل می‌دهند.

فرآیند همانندسازی به‌صورت نیمه حفاظتی است. یعنی بعد از همانندسازی دو رشته‌ی DNA خواهیم داشت. در هر DNA یک رشته مادری و یک رشته دختری است.

- در هر مرحله‌ی S چرخه سلولی همانندسازی DNA در واحدهای همانندسازی منفرد در زمان‌های مختلف رخ می‌دهد.
- ساختار کروموزوم: دو رشته‌ی DNA به هم پیچ‌وتاب خورده و مارپیچ اولیه را تشکیل می‌دهند. سپس این مارپیچ به دور دانه‌های پروتئینی به نام هیستون (پروتئین‌های قلیایی) پیچ‌خورده و ساختارهایی به نام نوکلئوزوم ایجاد می‌کنند. سومین مرحله‌ی پیچ‌خوردگی بر روی لوپ‌های بلند روی اسکفولد (اسکلت) پروتئینی غیرهیستونی و اسیدی شکل می‌گیرد و ساختارهایی به نام فیبرهای کروماتینی ایجاد می‌شود. پیچش محکم این ساختار در نهایت کروموزوم نامیده می‌شود که در زیر میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. به این ساختار کلی، مدل سولونوئیدی گفته می‌شود.
- اگر مولکول DNA دو رشته دناتوره (واسرشت = جدا) شود، مجدداً این دو رشته به هم متصل (رناتوره) می‌شوند. سرعت این رناتوراسیون به حضور توالی‌های منحصر به فرد و تکرار دارد. هر چه‌قدر توالی‌های تکراری

گروه تالیفی دکتر خلیلی

بر روی دو رشته DNA بیش‌تر باشد،این توالی‌ها سریع‌تر همدیگر را پیدا کرده و رناتوراسیون با سرعت بیش‌تری صورت می‌گیرد.

انواع توالی‌های DNA انسانی

- ۶۰ تا ۷۰ درصد توالی‌های منحصربه‌فرد توالی‌های با تکرار اندک ← این ژن‌ها پروتئین‌هایی کد می‌کنند که وظایف متعددی را در سلول انجام می‌دهند. مانند آنزیم‌ها، هورمون‌ها و ...
- ۳۰ تا ۴۰ درصد توالی‌های منحصربه‌فرد توالی‌های تکرار متوسط یا با تکرار زیاد ← این توالی‌ها رونویسی نمی‌شوند و در DNA ماهواره و یا توالی پراکنده واقع شده‌اند. به این توالی‌ها DNA زباله (Junk) یا دورریختی گفته می‌شود اما برخی از این نواحی طی تکامل حفظ شده و ممکن است در تنظیم بیان ژن نقش داشته باشند.
- تعداد ژن‌های انسان: ۲۵ هزار تا ۳۰ هزار ←
  - در نواحی هتروکروماتین و سانترومری که اغلب غیرکننده‌اند ← حامل تعداد اندکی ژن هستند.
  - در نواحی ساب تلومریک بیش‌ترین تعداد (چگالی) ژن دیده می‌شود.
- در واقع کم‌تر از ۲ درصد ژنوم کدکننده‌ی پروتئین است.

کروموزوم‌های غنی از ژن: ۱۹، ۲۲

کروموزوم‌های فقیر از نظر تعداد ژن: ۴، ۱۸

- اندازه‌ی ژن‌ها نیز به شدت متغیر است. یعنی برخی از ژن‌ها تنها یک اگزون دارند و برخی از آن‌ها تا ۷۹ اگزون نیز دارند مانند دیستروفین که ۲/۵ مگاباز از ژنوم را اشغال می‌کند. اغلب ژن‌های انسانی اینترون (توالی مداخله‌گر غیرکننده) نیز دارند که اندازه اینترون‌ها نیز متغیر است. اینترون‌ها از اگزون‌ها بزرگ‌تر هستند و گاهی داخل اینترون‌ها ممکن است یک ژن دیگر قرار گرفته باشد. ژن‌های انسانی معمولاً همپوشان نیستند و از هم به‌اندازه‌ی ۳۰kb فاصله دارند. البته گاهی در خانواده‌ی HLA همپوشانی دیده می‌شود.
- خانواده‌های چند ژنی ← خانواده‌هایی هستند که چندین ژن با علمکرد مشابه دارند. این ژن‌ها نتیجه‌ی مضاعف شدن ژن اجدادی و سپس واگرایی تکاملی هستند. بعضی از خانواده‌های ژنی به‌صورت فیزیکی در روی ژنوم نزدیک به هم قرار گرفته‌اند مثل خوشه‌های آلفا یا بتا گلوبین که به ترتیب روی کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۶ قرار گرفته‌اند یا این‌که در سرتاسر ژنوم پراکنده‌اند مثل خانواده‌ی ژنی همئوباکس (HOX).

خانواده‌های چند ژنی ۲ دسته‌اند

۱. کلاسیک: از نظر توالی بسیار به‌هم شبیه هستند.
- الف) ژن‌های کدکننده‌ی RNA ریبوزومی در ناحیه‌ی سازمان‌دهی هستکی (NOR) برروی بازوی کوتاه کروموزوم‌های اکروسنتریک
- ب) خانواده ژنی tRNA که سرتاسر ژنوم پراکنده‌اند.

۲. ابرخانواده‌های ژنی: از نظر توالی تشابه کمی به هم دارند اما از نظر عملکردی به هم مرتبط هستند و پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که دومین‌های مشابه دارند.
- الف) HLA روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶
- ب) ژن‌های کدکننده‌ی گیرنده سلولی‌های T.

- اولین مطالعه‌ها که منجر به شناسایی ژن شد بر روی ژن β– گلوبین انسان انجام شده بود.
- ژن‌های کاذب (سودوژن‌ها): به ژن‌هایی گفته می‌شود که در واقع کپی‌هایی از ژن اصلی (ساختاری) هستند. اما فاقد عملکرد هستند و از روی آن‌ها هیچ پروتئینی تولید نمی‌گردد.

- انواع توالی‌های DNA تکراری در ژنوم انسان
  - الف) پشت سرهم
    - DNA ستلایت (ماهواره)
      - ۱۰ تا ۱۵ درصد از ژنوم را شامل می‌شود.
      - شامل توالی‌های DNA تکراری کوتاه ساده یا نسبتاً پیچیده از نظر رونویسی غیرفعال هستند.
      - اطراف سانترومر کروموزوم‌های مشخص قرار دارند.
      - از طریق سانتریفیوژ شیب چگالی می‌توان آن‌ها را جدا کرد.
    - DNA ستلایت
      - توالی‌های تلومری
        - از نظر رونویسی غیرفعال هستند.
        - توالی ۱۰ تا ۱۵کیلوباز در انتهای تلومر کروموزوم‌ها که در واقع از تکرارهای یک توالی ۶ بازی تشکیل شده
        - این توالی‌ها برای حفظ یکپارچگی کروموزوم لازم هستند و توسط تلومراز به کروموزوم اضافه می‌شوند.
      - DNA مینی ستلایت بسیار متغیر (VNTR)
        - شامل توالی تکرارهای کوتاه پشت سر هم از یک توالی مرکزی
        - در انگشت نگاری DNA از این توالی استفاده می‌شود.
    - میکروستلایت‌ها
      - شامل توالی تکراری پشت سرم یک، دو، سه و چهار نوکلئوتیدی به ندرت این توالی‌ها داخل توالی کدکننده قرار می‌گیرند البته توالی‌های تکراری سه نوکلئوتیدی درون یا نزدیک برخی ژن‌ها دیده شده و باعث بیماری می‌شوند.
      - تغییر در این توالی تکراری به علت سرخوردن آنزیم DNA پلی‌مراز در حین همانندسازی است (Slipped strand mispairing)
  - ب) پراکنده
    - عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه
      - ۵ درصد از ژنوم انسان را شامل می‌شود.
      - شامل ۷۵۰۰۰۰ هزار نسخه از این توالی
      - شایع‌ترین این توالی‌ها، توالی‌های DNAای ۳۰۰bp هستند که دارای توالی مشابه با ذره‌ی شناسایی کننده‌ی سیگنال (SRP) هستند. SRPها در سنتز پروتئین نقش دارند. به این توالی‌ها، توالی‌های Alu نیز گفته می‌شود زیرا دارای جایگاه شناسایی آنزیم محدودکننده‌ی AluI هستند.
    - عناصر هسته‌ای پراکنده بلند
      - تقریباً ۵ درصد از DNA ژنوم را به خود اختصاص داده‌اند.
      - شایع‌ترین این توالی‌ها LINE1 یا L1 است که بیش از ۱۰۰۰۰۰ نسخه از یک توالی DNA با اندازه‌ی بیش از ۶۰۰۰ جفت باز را شامل می‌شود. این توالی‌ها کدکننده‌ی آنزیم نسخه‌بردار معکوس (revers transcriptase) هستند.

- عملکرد این توالی‌های تکراری پراکنده هنوز مشخص نیست.
- اعضای خانواده‌ی Alu در دو انتهای خود توالی‌های تکراری مستقیم هستند و از این جهت شبیه ترانسپوزون‌ها (عناصر قابل جابه‌جایی) هستند. ترنسپوزون‌ها اولین بار توسط باربارا مک کلینتاک در ذرت شناسایی شدند. این عناصر به خودی خود از یک جایگاه در ژنوم به جایگاه دیگر منتقل می‌شوند. هم در گیاهان و هم در حیوانات دیده می‌شوند. توالی‌های تکراری در Alu محل‌های انجام نوترکیبی نابرابر هستند و منجر به جهش‌های بیماری‌زا شده و یا برتری انتخابی می‌شود. لذا هر دو توالی‌های Alu و LINE1 به‌عنوان یک عامل جهش‌زا در بیماری‌های وراثتی مطرح‌اند.

گروه تالیفی دکتر خلیلی

DNA میتوکندری (mtDNA)
- DNA دو رشته‌ای و حلقوی
- سایز: ۱۶/۶ کیلوباز
- دارای فشردگی بالایی است.
- DNA تکراری اندکی دارد.
- ۳۷ ژن را کد می‌کند:
  - ۲ تا rRNA
  - ۲۲ تا tRNA
  - ۱۳ تا ژن کدکننده پروتئین مانند سیتوکروم b و سیتوکروم اکسیداز
- برخی از کرون‌های کدکننده‌ی آمینواسید در ژنوم هسته با ژنوم میتوکندری تفاوت دارد.
- میتوکندری منحصراً از طریق اووسیت مادر به ارث می‌رسد و لذا توارث مادری دارد.

رونویسی تولید mRNA تک رشته $\text{DNA} \xrightarrow[\text{RNA پلی مراز II}]{\text{رونویسی توسط}}$

دو رشته کنترل رونویسی به‌صورت دائمی یا برگشت‌پذیر توسط فاکتورهای درونی و محیطی انجام می‌شود. در فرآیند رونویسی فاکتورهای عمومی رونویسی (TF)ها به توالی ۲۰۰ جفت بازی و در سمت ′۵ یا بالادست اکثر ژن‌های یوکاریوتی به‌نام پروموتر متصل می‌شوند. پروموترها به دو تسه جعبه TATA و غنی از GC تقسیم می‌شوند.

به رشته‌ی الگو که از روی آن رونویسی انجام می‌شود رشته‌ی

′۳ ——— ′۵ رشته‌سنس
′۵ ——— ′۳ رشته‌ی آنتی‌سنس

رشته‌ی آنتی‌سنس

سنس گفته می‌شود و به‌رشته‌ی مکمل این رشته (در جهت $′۳ \rightarrow ′۵$) رشته‌ی آنتی‌سنس گفته می‌شود که دقیقا مشابه توالی mRNA است.

پردازش RNA ← شامل مجموعه‌ای از تغییرات بر روی مولکول RNA اولیه در هسته
- پیرایش:
  - حین و بعد از رونویسی، اینترون‌ها حذف می‌شوند این عمل در هسته و قبل از انتقال RNA به سیتوپلاسم انجام می‌شود. در سر ′۵ اینترون‌ها GT و در ′۳ آن AG می‌باشد.
  - فرآیند پیرایش توسط مولکول RNA کوچک هسته‌ای (SnRNA) انجام می‌شود.
- کلاهک گذاری:
  - بعد از رونویسی از روی حدود ۳۰-۲۰ نوکلئوتید، این فرآیند انجام می‌شود.
  - شامل اضافه شدن مولکول گوانین به سر ′۵mRNA با اتصال غیرمعمول تری‌فسفات $′۵ \rightarrow ′۵$
  - این مولکول توسط آنزیم متیل ترانسفراز در C شماره‌ی ۷ متیله می‌شود.
- پلی‌آدنیلاسیون: اضافه شدن حدود ۲۰۰ نوکلئوتید آدنین به انتهای ′۳ مولکول mRNA

وظایف کلاهک ′۵
- انتقال mRNA به سیتوپلاسم
- تسهیل اتصال ریبوزوم به mRNA
- جلوگیری از تخریب mRNA توسط اگزونوکلئازهای سلولی اندوژن (درون سلول)

وظایف پلی‌آدنیلاسیون: خروج mRNA از هسته و همچنین ترجمه‌ی آن را تسهیل می‌نمایند.

- ریبوزوم: دو زیر واحد دارد
  - زیرواحد کوچک: تعداد زیادی پروتئین ریبوزومی + ۱۸SrRNA
    ۵SrRNA
  - زیرواحد بزرگ: تعداد زیادی پروتئین ریبوزومی + ۵/۸SrRNA
    ۲۳SrRNA
- به مجموعه‌ی ریبوزوم‌ها، پلی‌ریبوزوم‌ها یا پلی‌زوم‌ها گفته می‌شود.

گروه آموزشی دکتر خلیلی

- tRNA
  - محل قرارگیری: سیتوپلاسم
  - با مصرف ATP و با کمک آنزیم پپتیدیل ترنسفراز، آمینواسیدها برروی مولکول tRNA قرار می‌گیرند.
  - این آمینواسیدها، به‌وسیله‌ی آنزیم پپتیدیل ترنسفراز و تشکیل پیوندهای پپتیدی به هم متصل و زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی شکل می‌گیرد.
- تغییرات پس از ترجمه
  - هیدروکسیلاسیون
  - متیلاسیون
  - اضافه شدن کربوهیدرات یا لیپید
  - تجزیه‌ی پروتئولیتیکی پلی‌پپتید مثل تبدیل پروانسولین به انسولین
- هدف از این تغییرات
  - کسب ساختار طبیعی
  - کسب فعالیت عملکردی
  - انتقال به مکان مخصوص در سلول
- ترتیب کدون‌های سه‌تایی در یک ژن به‌عنوان چارچوب خواندن (Reading Frame) گفته می‌شود. هر کدونی مخصوص یک آمینواسید خاص است. بعضی از آمینواسیدها بیش از یک رمز سه تایی دارند. یعنی کدون‌های متفاوت ممکن است منجر به قرارگیری آمینواسیدهای مشابه در زنجیره‌ی پروتئینی شود. اصطلاحاً گفته می‌شود که برخی از کدون‌ها دارای انحطاط (degenerate) هستند.
- کدون‌های mRNA با توالی ۳ نوکلئوتیدی ویژه به نام آنتی‌کدون در tRNA جفت می‌شود. ۶۴ کدون در mRNA داریم، در حالی‌که تنها ۳۰ مولکول tRNA سیتوپلاسمی داریم لذا یک tRNA قادر است چندین کدون را که در باز موقعیت سوم با هم تفاوت دارند، را شناسایی کرده و با آن‌ها جفت شود.
- ژن‌های خانه‌دار (house keeping genes) به ژن‌هایی گفته می‌شود که در همه‌ی سلول‌ها وجود دارند و پروتئین‌های مشترکی مانند پروتئین‌های ریبوزومی، کروموزومی و اسکلت سلولی را کد می‌کنند.
- پروموتر ← در سمت $5'$ اکثر ژن‌های یوکاریوتی
  - TATA ← در بالادست آغاز رونویسی با فاصله‌ی ۲۵ جفت بازی ← در آغاز رونویسی در سطح پایه نقش دارد. جهش در آن باعث تغییر جایگاه آغاز رونویسی می‌شود.
  - GC ← در فاصله‌ی ۸۰ جفت بازی از پروموتر ← وظیفه‌ی آن افزایش رونویسی است.

هر دوی این توالی‌ها به‌صورت Cis فعالیت می‌کنند، یعنی این توالی‌ها تنها بر روی بیان ژن‌های مجاور خود اثر دارند نه تمام ژن‌ها.

- انواع توالی‌های تنظیمی در ژنوم
  - تقویت‌کننده‌ها (Enhancerها) ← افزایش سطح رونویسی ← مثل جعبه‌ی TATA و GC
  - خاموش‌کننده‌ها (Silencerها) ← مانع رونویسی می‌شوند.
  - عناصر مرزی (Baundany) ← ۵۰۰ جفت باز تا سه کیلوباز هستند و مانع فعالیت عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور می‌شوند.
- فاکتورهای رونویسی
  - در تنظیم بیان ژن درگیرند.
  - به توالی‌های نوکلئوتیدی کوتاه در DNA متصل می‌شوند.
  - دارای دو دمین هستند
    - دومین فعال‌کننده‌ی رونویسی
    - دومین اتصال به DNA

گروه تالیفی دکتر خلیلی

- انواع دومین‌های اتصال به DNA (علت هر کدام از نام‌گذاری‌ها خصوصیات ساختاری ویژه‌ی آن‌هاست):
  ۱. مارپیچ – دور – مارپیچ: رایج‌ترین دومین است.
  ۲. انگشت روی
  ۳. زیپ لوسین
  ۴. مارپیچ – حلقه - مارپیچ
- انواع سطوح تنظیم بیان ژن
  در سطح رونویسی ← تنظیم بیان بیش‌تر ژن‌ها در سطح رونویسی رخ می‌دهد.
  در سطح پردازش RNA
  در سطح اتصالی RNA
  در سطح تخریب mRNA و ترجمه
- تبدیل نوکلئوتید G به A در موقعیت ۲۰۲۱۰ در ناحیه‌ی ′۳UTR (ناحیه‌ی ترجمه نشده) مربوط به ژن پروترومبین پایداری mRNAی مربوط به این ژن را بالا برده و لذا منجر به افزایش پروترومبین در پلاسما می‌شود.
- ویژگی‌ها و وظایف RNA کوچک مداخله‌گر (siRNA)
  توالی کوتاه ۲۳- ۲۱ نوکلئوتیدی دو رشته‌ای
  وظیفه: تجزیه‌ی mRNAی هدف با کمک کمپلکس RISC (کمپلکس خاموش سازی القا شده یا ریبونوکلئاز که حاوی RNA است.)
- وظایف miRNA (ریز RNAها): اتصال به mRNA ← ایجاد شکافتگی اندونوکلئوتیکی mRNA و یا جلوگیری از ترجمه‌ی آن mRNA.
- روش‌های تولید ایزوفرم‌های متناوب (جایگزین): ایزوفرم‌های جایگزین یعنی از یک ژن بیش از یک نوع پروتئین تولید شود، برای این کار روش‌های مختلفی داریم:

۱. اکثریت ژن‌های انسانی (یعنی ۹۵ درصد) دستخوش پیرایش متناوب می‌شود پیرایش متناوب یعنی اگزون‌های مختلف مربوط به یک ژن با چیدمان مختلف کنار هم قرار بگیرند. لذا هر کدام از این چیدمان‌ها وقتی ترجمه شوند، پروتئین‌های متفاوتی می‌دهند. در واقع با این روش‌ها می‌توانیم از ۲۵ تا ۳۰ هزار ژن که داریم، میلیون‌ها پروتئین مختلف بسازیم.
۲. بعضی از ژن‌ها بیش از یک پروموتر دارند و هر کدام از این پروموترها رونویسی و ترجمه را از جایگاه ویژه مربوط به خود شروع می‌کنند لذا پروتئین‌های مختلفی تولید می‌کنند.
۳. پلی‌آدنیلاسیون متناوب

- اصل مرکزی (central dogma):

ابتدا تصور می‌شد که اطلاعات از DNA به RNA منتقل می‌شود و این انتقال یک طرفه است، اما مطالعات بر روی رتروویروس‌ها نشان داد که گاهی اطلاعات از RNA به DNA منتقل می‌شود که به آن سنتز DNA با میانجی‌گری RNA (RNA directed DNA syrthesis) گفته می‌شود. یعنی ابتدا از روی DNA، RNA ساخته می‌شود و سپس از روی آن RNA، یک DNA جدید ساخته می‌شود. این DNA بعداً در DNA هسته‌ای دیگر سلول‌های ادغام می‌شود. این اطلاعات از بررسی‌های انجام شده روی تشابه به توالی‌ها در انسان با توالی‌های انکوژنی در رتروویروس‌ها به‌دست آمد.

DNA
↓
RNA
↓
پـــــروتئین

گروه تألیف دکتر خلیلی

- جهش ← تغییر در ماده‌ی ژنتیکی که ناشی از تکامل است، اگر چه گاهی جهش‌ها بیماری‌زا هستند.
- دلایل ایجاد جهش‌ها:
  - الف) تماس با ماده‌ی جهش‌زا
  - ب) خطا در همانندسازی یا ترمیم DNA به شکل خودبه‌خودی ← اکثریت جهش‌ها از این نوع هستند.
- محل رخ دادن جهش‌ها:
  - در بافت یا سلول سوماتیکی ← به فرزندان منتقل نمی‌شوند اما می‌توانند باعث بیماری در بزرگسالی می‌شوند مثلا سرطان ایجاد کنند.
  - در بافت گنادی و گامت‌ها: قابل انتقال به نسل بعد ← مگر این‌که جهش در بافت گنادی به گونه‌ای باشد که تأثیر منفی روی باروری فرد بگذارد و هرگز فرد قادر به تولید مثل نباشد و یا این‌که بر بقا و سن بلوغ فرد اثر گذارد.
- هر فرد بیش از ۶ آلل جهش یافتنی مغلوب کشنده یا نیمه کشنده دارد که در حالت هموزیگوت اثر جدی بسیار بدی دارد. شمار حقیقی این آلل‌ها می‌تواند خیلی بیش‌تر باشد. به همه‌ی انواع آلل‌ها خطرناک اصطلاحاً بار ژنتیکی جمیعت (Genetic load) گفته می‌شود.
- در برخی از بیماران مبتلا به آنمی فانکونی برگشت جهش‌های خطرناک وراثتی در سلول‌هایی که به لحاظ فنوتیپی طبیعی هستند گزارش شده است. به این نوع جهش‌ها، جهش‌های برگشتی گفته می‌شود.

جدول ۱-۲. کلاس‌ها، گروه‌ها و انواع اصلی موتاسیون‌ها و اثرات آن‌ها بر محصولات پروتئینی

کلاس	گروه	نوع	اثر بر محصول پروتئینی
جایگزینی	مترادف	خاموش*	همان اسیدآمینه ایجاد می‌شود.
	نامترادف	بدمعنی*	اسیدآمینه تغییر می‌کند - که می‌تواند بر عملکرد یا پایداری پروتئین اثر بگذارد
		بی‌معنی*	کدون خاتمه - باعث فقدان عملکرد یا بیان به دلیل تخریب mRNA می‌شود.
		جایگاه پیرایش	پیرایش غیرطبیعی - حذف اگزونی یا حفظ اینترونی
		پروموتور	تغییر بیان ژن
حذف	مضربی از ۳ باشد (کدون)		حذف در چارچوب یک یا چند اسیدآمینه - ممکن است بر عملکرد یا پایداری پروتئین اثر بگذارد
	مضربی از ۳ نباشد	تغییر چارچوب	احتمالا باعث خاتمه زودهنگام ترجمه همراه با فقدان عملکرد یا بیان شود.
	حذف بزرگ	حذف نسبی ژن	ممکن است باعث خاتمه زودهنگام ترجمه همراه با فقدان عملکرد یا بیان شود.
		حذف کامل ژن	فقدان بیان ژن
درج	مضربی از ۳ باشد (کدون)		درج در چارچوب یک یا چند اسیدآمینه - ممکن است بر عملکرد یا پایداری پروتئین اثر بگذارد.
	مضربی از ۳ نباشد	تغییر چارچوب	احتمالا باعث خاتمه زودهنگام ترجمه شده که همراه با فقدان عملکرد یا بیان می‌باشد.
	درج بزرگ	مضاعف‌سازی نسبی ژن	ممکن است باعث خاتمه زودهنگام ترجمه همراه با فقدان عملکرد یا بیان شود.
		مضاعف‌سازی کامل ژن	ممکن است به دلیل افزایش دُزاژ ژنی، اثر داشته باشد.
	افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی	جهش دینامیک	تغییر بیان ژن با تغییر عملکرد یا پایداری پروتئین

* برخی از انواع این جهش‌ها می‌توانند باعث پیرایش نادرست شوند.

گروه تالیفی دکتر خلیلی

- انواع جهش‌ها:
  - جایگزینی بازی منفرد
  - درج
  - حذف
  - از دست دادن یا به‌دست آوردن کل کروموزوم

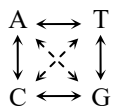
جدول ۲-۲. فراوانی انواع متفاوت جهش‌ها

نوع جهش	درصد از کل
دگر معنی‌یابی معنی	۵۶
پیرایش	۱۰
تنظیمی	۲
حذف و درج‌شدگی کوچک یا هر دو	۲۴
حذف و درج‌های بزرگ	۷
موارد دیگر (بازآرایی‌های پیچیده و یا واریته‌های تکراری)	<۱

Indels = جهش‌هایی که درگیر درج و حذف هم‌زمان نوکلئوتیدها هستند.

- شایع‌ترین جهش‌ها، جهش‌های جایگزینی هستند و جهش‌های دگر معنی (missense) تقریباً نصف کل جهش‌ها را به خود اختصاص می‌دهند.
- انواع جایگزینی‌ها:
  - جایگزینی باز پورین به پورین دیگر یا تبدیل باز پیریمیدین به پیریمیدین: انتقال (transition)
  - جایگزینی یک باز پورین با پیریمیدین یا برعکس: تبدیل (transversion)

- پورین: A، G
- پیریمیدین: T، C



- خطوط منقطع: transition
- خطوط ممتد: transversion

- فراوانی جهش‌های transition بیش‌تر از transversion است، که این امر به‌خاطر فراوانی بالای جهش transition، از نوع C به T می‌باشد که در دی‌نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد. در واقع در این دی‌نوکلئوتیدها C متیله شده و سپس به‌طور خودبه‌خودی دآمینه می‌شود و تبدیل به T می‌شود که توسط سیستم تعمیر هم به عنوان جهش شناخته نمی‌شود. این جهش به‌خاطر تبدیل یک باز پیریمیدین به یک باز پیریمیدین دیگر است و از نوع transition به شمار می‌آید. به این دی‌نوکلئوتیدهای CpG نقاط داغ جهش (Hotspots) گفته می‌شود.
- حذف یعنی از دست دادن یک یا چند نوکلئوتید ← اگر این حذف به‌صورت مضرب صحیحی از ۳ نباشد قالب خواندن به هم ریخته و جهش Frameshift رخ می‌دهد.
- گاهی حذف‌ها ناشی از کراسینگ اوورهای نابرابر بین توالی‌های تکراری هستند مثل بیماری HNPP.
- درجه یعنی اضافه شدن یک یا چند نوکلئوتید ← که مثل حذف‌ها اگر مضربی از ۳ نباشند، چارچوب خواندن به هم می‌ریزد. و جهش Frameshift رخ می‌دهد. جهش‌های درجی نیز گاهی ناشی از کراسینگ اوور نابرابر بین توالی‌های تکراری یا در اثر جابه‌جایی فاکتورهای ترنسپوزونی رخ می‌دهد.

گروه تألیفی دکتر خلیلی

جدول ۳-۲. نام‌گذاری جهش‌ها مثال‌هایی از جهش‌های ژن CFTR

نوع جهش	نوکلئوتید	توصیف پروتئین	شرح نتایج
دگر معنی	C.350G>A	P.Arg117His	تبدیل آرژنین به هیستیدین
بی‌معنی	C.16246G>T	P.Gly542K	تبدیل گلایسین به کدون پایان
پیرایش	C.489+1G>T		جهش جایگاه دهنده پیرایش
حذف (۱bp)	C.948T	P.phe316leu12	جهش تغییرچارچوب
حذف (۳bp)	C.1501-1523delCTT	P.phe508del	حذف در چارچوب فنیل آلانین
درج (۱۶p)	C.3767dupc	P.Leu1258 phefsx7	جهش تغییر چارچوب

جهش‌ها را براساس ژنوم یا cDNA (mRNA) به ترتیب و با پیشوندهای g یا c نام‌گذاری می‌کنند. نخستین باز کدون آغاز AUG است با این وجود به دلایل تاریخی این شیوه همواره به کار نمی‌رود و نخستین باز cDNA مربوط به CFTR در واقع نوکلئوتید ۱۳۳ است.

- تعدادی از اختلالات تک ژنی به علت توسعه‌ی تکرارهای سه تایی بوده‌اند. این جهش‌ها وقتی طولشان بیش‌تر می‌شود ناپایدار می‌شوند لذا جهش‌های دینامیک نامیده می‌شوند. تکرارهای سه نوکلئوتیدی که طولشان از یک اندازه‌ی خاص کوتاه‌تر است به‌طور پایدار در طی میتوز و میوز منتقل می‌شوند. افزایش تعداد تکرارها از یک تعداد تکرار مشخص برای هر بیماری با افزایش یا کاهش تعداد تکرارها در طی میوز همراه است، با احتمال بیش‌تری به شکل ناپایدار منتقل می‌شود.

نکته: این افزایش تکرارها توجیه کننده‌ی پدیده‌ی Anticipation (پیش‌دستی) است. در این پدیده بیماری در نسل بعد در سن پائین‌تر و با شدت بیش‌تر فرد را درگیر می‌کند.

- چگونگی رخداد افزایش در تعداد تکرارهای سه‌تایی
  - کراسینگ اوور نابرابر
  - تبادل کروماتیدهای خواهری نابرابر در DNA تکثیر نشده
  - جفت شدن ناجور رشته‌ی سرخورده و لغزش پلی‌مرازی در همانندسازی DNA

جدول ۴-۲. مسیرهای ترمیم DNA، ژن‌ها و بیماری‌های مربوط به آن‌ها

انواع ترمیم DNA	مکانیسم	ژن	بیماری
ترمیم برش بازی (BER)	حذف بازهای غیرطبیعی	MYH	سرطان کلورکتال
ترمیم برش نوکلئوتیدی NER	حذف دایمرهای تیمین و بدشکلی‌های شیمیایی بزرگ	XP	گزرودرما پیگمنتوزوم
ترمیم پس از همانندسازی	حذف شکستگی دو رشته‌ای به وسیله نوترکیبی همولوگ یا اتصال غیرهمولوگ‌ها	NBS	سندرم شگستگی Nijmegen
		BLM	سندرم بلوم
		$BRCA_{1,2}$	سرطان پستان
ترمیم جفت باز ناجور (MMR)	تصحیح جفت بازهای ناجور ناشی از اشتباهات در همانندسازی DNA	MSH, MLH	سرطان کلورکتال (HNPCC)