

درسامه

ژنتیک

مولف:

نسرين شهمیری

به نام مهربانترین

درسنامه

ژنتیک

مؤلف:

نسرین شهمیری

سرشناسه	: شهیمیری، نسرین، ۱۳۶۶ -
عنوان و نام پدید آور	: درسنامه ژنتیک / مؤلف نسرین شهیمیری.
مشخصات نشر	: قائم شهر: مهرالنبی، ۱۳۹۸.
مشخصات ظاهری	: ۱۶۶ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۱۰۰۰۰۰ ریال: 978-600-7985-34-2
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
موضوع	: ژنتیک پزشکی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: Medical genetics --Study and teaching (Higher)
رده بندی کنگره	: RB۱۵۵
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۴۲۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۸۹۷۸۳۶



عنوان کتاب: **درسنامه ژنتیک**
مؤلف: نسرین شهیمیری
صفحه آرای: احمد رستگار امرئی
تیراژ: ۱۰۰۰
قیمت: ۱۰۰,۰۰۰ ریال
شابک: 978-600-7985-34-2
ناشر: مهرالنبی
چاپ و صحافی: صدف

تلفن: ۰۹۱۱۲۲۶۸۵۵۷

Email: mehronnabi@yahoo.com

تقدیم به:
مادربنی نظیر و مهربانم،

و دخترم، فاطمه زهرا ای عزیز، شوماخر آینده.....



فهرست

صفحه

عنوان

پیشگفتار: ۷

فصل اول: ژنتیک چیست؟

ژنتیک چیست؟ : ۱۱

ساختار DNA : ۱۳

رونویسی از DNA و ترجمه ی mRNA : ۱۶

فصل دوم: ساختار کروموزوم

ساختار کروموزوم: ۲۳

ساختار کروماتین: ۲۶

انواع سلول: ۳۰

چرخه ی سلولی (Cell cycle): ۳۴

میتوز: ۳۶

فصل سوم: میوز

میوز: ۴۳

فصل چهارم: همانند سازی DNA (DNA Replication)

همانندسازی DNA (DNA Replication): ۵۳

فصل پنجم: جهش ها (Mutations) در ژن ها

جهش ها (Mutations) در ژن ها: ۶۷

مروری بر مفاهیم ژنتیک: ۷۵

فصل ششم: کاربوتایپ (Karyotype)

کاربوتایپ (Karyotype): ۸۳

نواقص و ناهنجاری های کروموزومی: ۸۵

موزائیسیم (Mosaicism): ۸۷

روش های وراثت: ۹۱

فصل هفتم: تریزومی های اتوزوم

تریزومی های اتوزوم: ۱۰۷

ایمپریتینگ (نقش پذیری): ۱۱۳

شجره نامه یا دودمانه (Pedigree): ۱۱۳

فصل هشتم: ساختمان ملکول هموگلوبین (HB)

ساختمان ملکول هموگلوبین (HB): ۱۲۵

آنمی سلول داسی (Sickle cell Anemia): ۱۲۷

تالاسمی: ۱۳۰

زالی یا آلینیسیم: ۱۳۲

هانتینگتون (Huntington): ۱۳۶

هموفیلی: ۱۳۹

دیستروفی عضلانی دوشین (DMD): ۱۴۱

کوررنگی (Color Blindness): ۱۴۳

فصل نهم: مشاوره‌ی ژنتیک

مشاوره‌ی ژنتیک: ۱۴۷

تراژون ها: ۱۵۱

فصل دهم: تست های ژنتیکی

تست های ژنتیکی: ۱۵۵

روش های تشخیصی قبل از تولد: ۱۵۷

واژه نامه: ۱۶۳

منابع: ۱۶۵

((باغریه ازدواج کنید، تا فرزندِ ضعیفِ نیاورید))

پیامبر اکرم (ص)

((با خویشانِ نزدیک ازدواج نکنید، چرا که فرزندِ ضعیفِ پدید می آید))

امام صادق (ع)

فصل اول

ژنتیک چیست؟

ژنتیک در واقع مطالعه‌ی علمی پدیده‌ی وراثت می‌باشد.

تقریباً هر خصوصیت و هر بیماری در انسان، یک جزء ژنتیکی دارد، که این جزء ژنتیکی یا به ارث برده می‌شود و یا اینکه تحت تأثیر عوامل رفتاری نظیر ورزش، قرار می‌گیرد. ژنتیک در واقع مطالعه‌ی ژن‌ها می‌باشد. ژن یک واحد فیزیکی و عملکردی می‌باشد که اطلاعات را به نسل بعدی منتقل می‌کند، ژن بخشی از DNA است.

ژنتیک به سه دسته‌ی اصلی تقسیم می‌شود:

۱- ژنتیک کلاسیک (مندل): که بر انتقال خصوصیات و ویژگی‌ها از یک نسل به نسل دیگر متمرکز است.

۲- ژنتیک ملکولی: این حیطه‌ی علمی روی ماده‌ی ژنتیکی متمرکز است (ژن‌ها، محصولات حاصل از ژن، و بیان ژن‌ها).

۳- ژنتیک جمعیت: این حیطه‌ی علمی بر تغییرات و تنوع ژنتیکی که درون یک جمعیت و بین جمعیت‌ها وجود دارد، تمرکز می‌کند.

چرا مطالعه‌ی ژنتیک مهم و جذاب است؟

چون انتقال اطلاعات ژنتیکی، یک حلقه‌ی ارتباطی بین نسلی، در هر گونه‌ای از موجودات زنده می‌باشد. از طرفی اطلاعات ژنتیکی، پایه و اساس فرایندها و ساختارها در موجودات زنده می‌باشد. ضمن اینکه ژنتیک نقش مهمی در سلامت انسان و تولید محصولات غذایی دارد.

قسمت اعظم فهم ما از ژن (gene)، در طول قرن بیستم حاصل شد. ساختار DNA در اواسط قرن بیستم شناسایی شد. طی ۲۵ سالِ انتهاییِ قرن بیستم، روش‌های آنالیزِ توالی‌های DNA معرفی شد، که در نهایت منجر شد به تعیین توالی ژنوم انسانی.

چطور موجودات زنده خصوصیات و ویژگی‌ها را از اجداد خود به ارث می‌برند؟

ما در ژنتیک به دنبال پاسخ سؤال فوق هستیم. بعضی از خصوصیات مربوط به ظاهر فیزیکی موجود زنده می‌باشد، برای مثال رنگ چشم، قد یا وزن. خصوصیات گسترده‌ی دیگری نیز وجود دارد، از ویژگی‌ها و خصوصیات رفتاری گرفته تا مقاومت یک فرد در برابر بیماری. خصوصیات و صفات، اغلب به ارث برده می‌شوند، برای مثال افرادِ قد بلند و لاغر، به احتمال زیادی فرزندان بلند و لاغر خواهند داشت.

سایر صفت‌ها و خصوصیات از برهمکنش میان خصوصیاتِ به ارث برده شده با محیطی که در آن زندگی می‌کنیم، حاصل می‌شوند. برای مثال یک کودک ممکن است تمایل به بلند قدی را به ارث برده باشد، اما اگر در جایی زندگی می‌کند که غذای کمی وجود دارد و به خوبی تغذیه نمی‌شود، کودک همچنان کوتاه قد باقی می‌ماند. مسیر برهمکنش و تقابل میان ژنتیک و محیط زیست برای تولید یک صفت، پیچیده است: برای مثال احتمال مرگ یک فرد در اثر سرطان یا بیماری قلبی، هم به تاریخچه‌ی خانوادگی او بستگی دارد و هم به سبک زندگی او.

صفت‌ها به واسطه‌ی ژن‌ها بیان و ظاهر می‌شوند و ژن‌ها نیز قطعات کوچکی از DNA هستند که برای یک صفت مشخص کُدگذاری شده‌اند. ژن‌ها در کروموزوم‌ها یافت می‌شوند. انسان‌ها دو مجموعه‌ی ۲۳ کروموزومی دارند، یعنی در مجموع ۴۶ کروموزوم که هر یک از مجموعه‌های ۲۳ تایی، از طرف یکی از والدین می‌باشد.

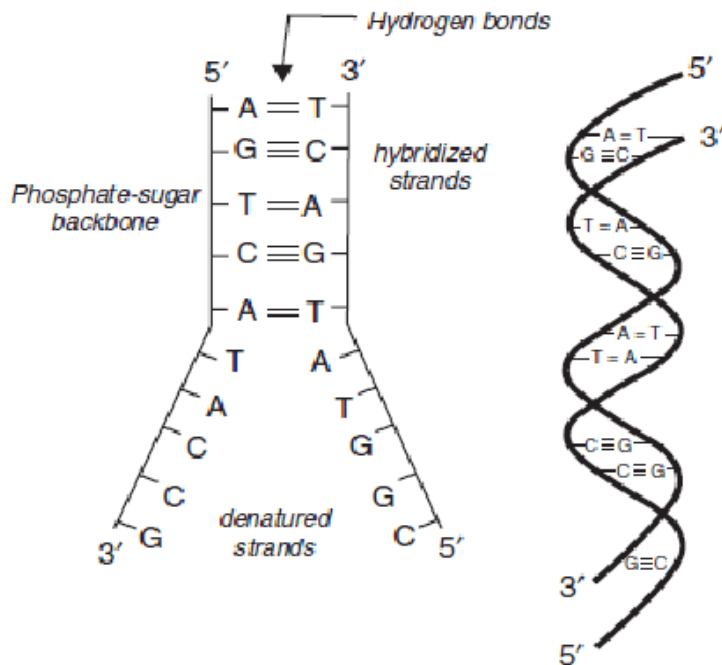
مسیر انتقال اطلاعات ژنتیکی به صورت زیر است:

فوتوپ → عملکرد → پروتئین → mRNA → DNA → ژنوتیپ

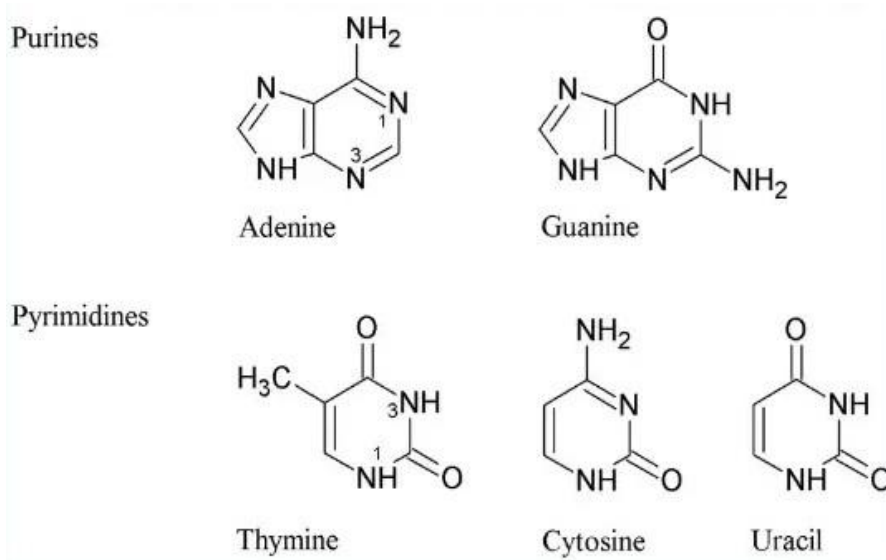
ساختار DNA:

واحد بنیادین عملکرد ژنتیکی، ژن می‌باشد، و پایه و اساس شیمیایی ژن، ملکول DNA می‌باشد. DNA، از دو رشته حاوی قند-فسفات تشکیل شده است، هر یک از قندها به یک باز پورین یا پیریمیدین متصل شده است. دو رشته‌ی DNA به واسطه‌ی پیوندهای هیدروژنی میان بازهای آدنین (A) و تیمین (T) و بازهای گوانین (G) و سیتوزین (C) کنار هم نگه داشته می‌شوند. به این ترتیب دو رشته‌ی DNA در کنار یکدیگر، یک مارپیچ دوتایی (double helix) را شکل می‌دهند.

- پورین‌ها بازهای دو حلقه‌ای هستند، شامل A و G
- پیریمیدین‌ها بازهای تک حلقه‌ای هستند، شامل T و C (و اوراسیل (U) در RNA)
- A و T با دو پیوند به یکدیگر متصل می‌شوند.
- G و C با سه پیوند به یکدیگر متصل می‌شوند.

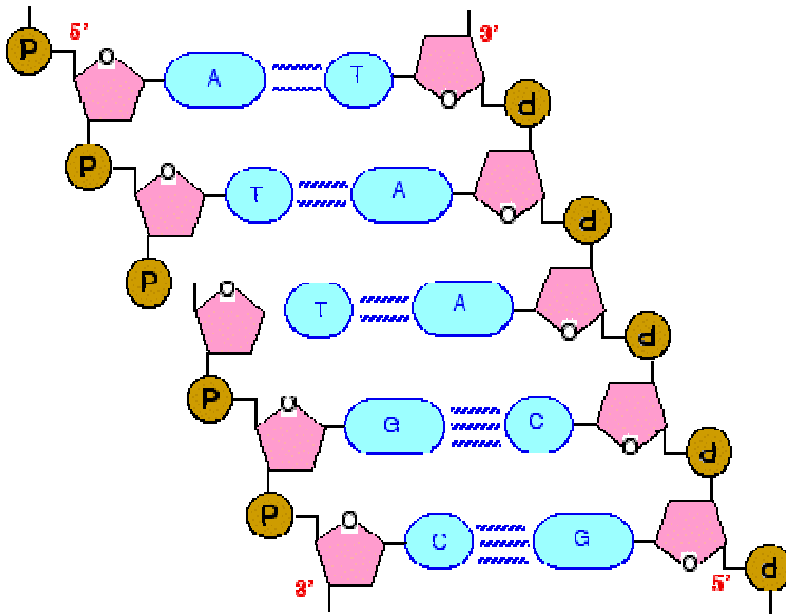


تصویر ۱: ساختار مارپیچی و دو رشته‌ای DNA

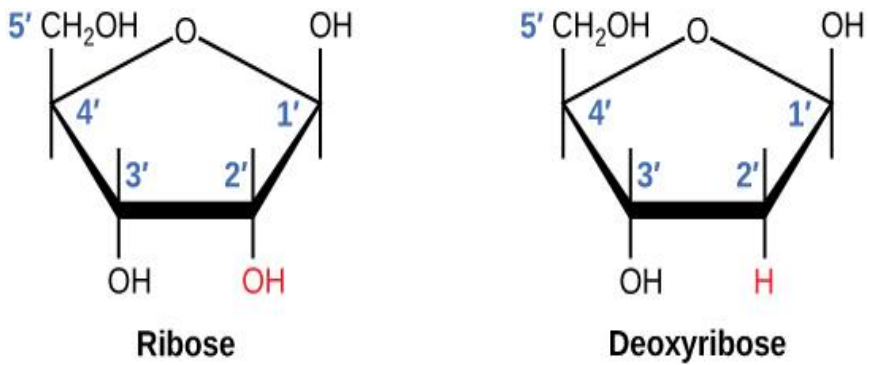


تصویر ۲: ساختار بازهای تک حلقه ای و دو حلقه ای

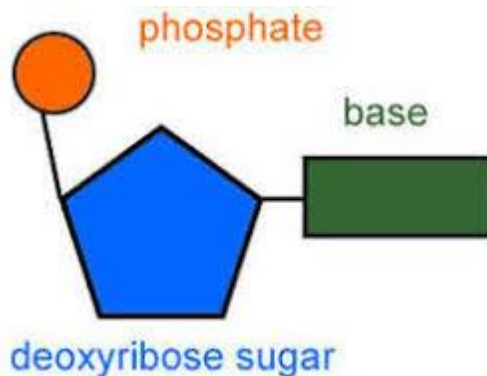
DNA ساختار مارپیچ دوتایی دارد، دارای رشته‌های قند- فسفات می‌باشد که با پیوندهای هیدروژنی میان بازهای C و G یا A و T، دو رشته‌ی DNA به هم وصل می‌شوند. انتهای آزاد رشته‌های DNA برحسب محل 3 یا 5 که در قند ریبوز است، مشخص می‌شود.



تصویر ۳: رشته‌های قند - فسفات DNA



تصویر ۴: ساختار قند ریبوز و دئوکسی ریبوز



تصویر ۵: ساختار یک نوکلئوتید

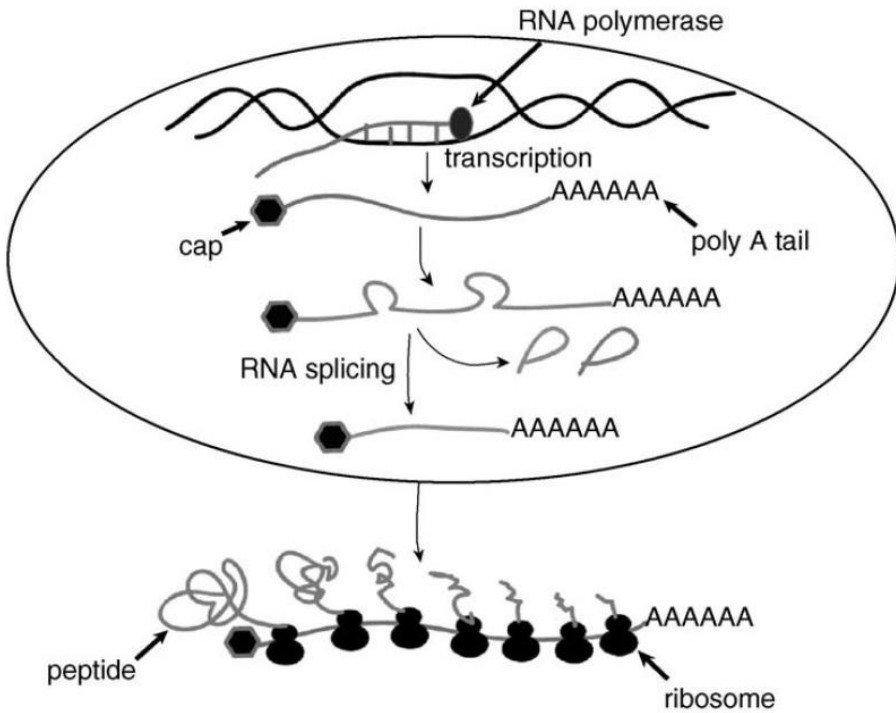
رونویسی از DNA و ترجمه‌ی mRNA :

طی کپی‌برداری از DNA، دو رشته‌ی آن از هم جدا می‌شوند، و در رشته‌ی سنتز شده‌ی جدید، توالی بازها بر اساس رشته‌ی الگو تعیین می‌شود، یعنی A در مقابل T و C در مقابل G قرار می‌گیرد. بنابراین DNA، در ساختار خود، اطلاعات ضروری که برای کپی‌برداری ضروری است، دارا می‌باشد.

همچنین توالی بازها در DNA، گدهایی را فراهم می‌کند که در نهایت ساختار پروتئین‌ها را تعیین می‌کنند. پروتئین‌ها از زنجیرهای آمینواسید تشکیل شده‌اند. نحوه‌ی چینش و ترتیب قرارگیری آمینواسیدها، تعیین‌کننده‌ی خواص منحصر به فرد هر پروتئین است. توالی آمینواسیدی در یک پروتئین، برحسب توالی بازها که در رشته‌ی DNA وجود دارد و برای پروتئین کدگذاری شده، تعیین می‌گردد.

هر آمینواسید در DNA، به واسطه ۳ باز که اصطلاحاً کُدون (codon) نامیده می‌شوند، شناسایی می‌شود، در واقع هر کُدون نمایانگر یک آمینواسید است. توالی پایه و اولیه‌ی بازها در یکی از رشته‌های DNA، رونویسی می‌شود و رشته‌ی RNA (در واقع mRNA یا RNA پیامبر) که مکمل رشته‌ی اولیه است، تولید می‌شود، و سپس mRNA روی ریبوزوم به

پروتئین ترجمه می‌شود. به فرایند کپی‌برداری از توالی DNA مربوط به یک ژن و تولید RNA پیامبر (mRNA) رونویسی یا transcription گویند.



تصویر ۶: فرایند رونویسی از DNA و ترجمه ی mRNA

بیان ژن به شدت تحت کنترل است، فرایند کنترل بیان ژن به واسطه ی ژن‌های خاصی است که در سلول‌های مشخصی، در مقاطع زمانی مشخص خاموش و روشن می‌شوند، خاموش و روشن شدن این ژن‌ها طی فرایند رشد و نمو و یا در پاسخ به سیگنال‌های فیزیولوژیک می‌باشد.

کنترل کردن فرایند رونویسی تحت تأثیر پروتئین‌های بازدارنده یا فعال کننده قرار دارد. این پروتئین‌ها به مکان خاصی متصل می‌شوند، یعنی در محلی دقیقاً قبل از توالی کُدگذاری

شده‌ی مربوط به یک ژن؛ به این توالی که قبل از توالی کُدگذاری شده قرار دارد، توالی پرموتر (promoter) گویند. توالی‌های دیگری نیز در DNA وجود دارند که به آن‌ها توالی‌های افزایش دهنده (enhancers) یا بالابرنده گویند، این توالی‌ها در محدوده‌ی طویل‌تری کار می‌کنند و DNA را در یک ناحیه از حالت فشردگی و جمع شدگی خارج می‌کنند تا سرعت رونویسی، افزایش یابد.

در صورتی که یک پروتئین فعال کننده و آغازگر مناسب به قطعه‌ی پرموتر متصل شود، بخشی از رشته‌ی DNA که قرار است به عنوان الگو عمل کند و در آغاز یک ژن قرار دارد، باز می‌شود. به این ترتیب آنزیم RNA پلیمرز به رشته‌ی الگو متصل می‌شود. آنزیم RNA پلیمرز، توالی رشته‌ی الگو را می‌خواند، و یک ملکول RNA که مکمل رشته‌ی الگوی DNA می‌باشد، کپی می‌کند. نحوه‌ی رشد و گسترش ملکول RNA از 5' به سمت 3' است. ملکول mRNA که به این ترتیب تولید می‌شود یک نسخه و کپی دقیق از توالی DNA است؛ البته RNA یک استثنا نسبت به DNA دارد، به این ترتیب که در ملکول RNA، تیمیدین (T) وجود ندارد، بلکه به جای آن باز اوریدین یا اوراسیل (U) وجود دارد.

بلافاصله پس از آغاز رونویسی، قسمت باقی مانده از 7- متیل گوانین به سر 5' و اکثراً قسمت باز، وصل می‌شود و کلاه یا cap را تشکیل می‌دهد، رونویسی ادامه پیدا می‌کند تا کل توالی کُدگذاری شده‌ی مربوط به ژن، رونویسی شود. بعضی از ژن‌ها نزدیک به انتهای 3' یک توالی دارند که برای شکافتن (cleavage) در آن محل، و همچنین برای اضافه شدن 200- 100 باز آدنین (A) به واسطه‌ی آنزیم و تشکیل دنباله‌ی پلی آدنین (poly-A) سیگنال می‌دهد.

در واقع اضافه شدن تعداد زیادی آدنین، مشخصه ژن‌هایی به نام ژن‌های خانه‌دار (house keeping genes) می‌باشد، این ژن‌ها در اکثر سلول‌ها بیان می‌شوند. به نظر می‌رسد کلاه 5' و دنباله‌ی poly-A، ملکول mRNA را تثبیت می‌کنند و ارسال آن را به سیتوپلاسم تسهیل می‌کنند.

به طور خلاصه، اطلاعات ژنتیکی در DNA، به یک رشته‌ی mRNA کپی می‌شود. یک کلاه هفت متیل گوانوزین به انتهای 5' در mRNA که در حال طویل شدن می‌باشد، اضافه می‌شود، و برای اکثر پیام‌هایی که از هسته صادر می‌شود، دنباله‌ی poly A نیز به

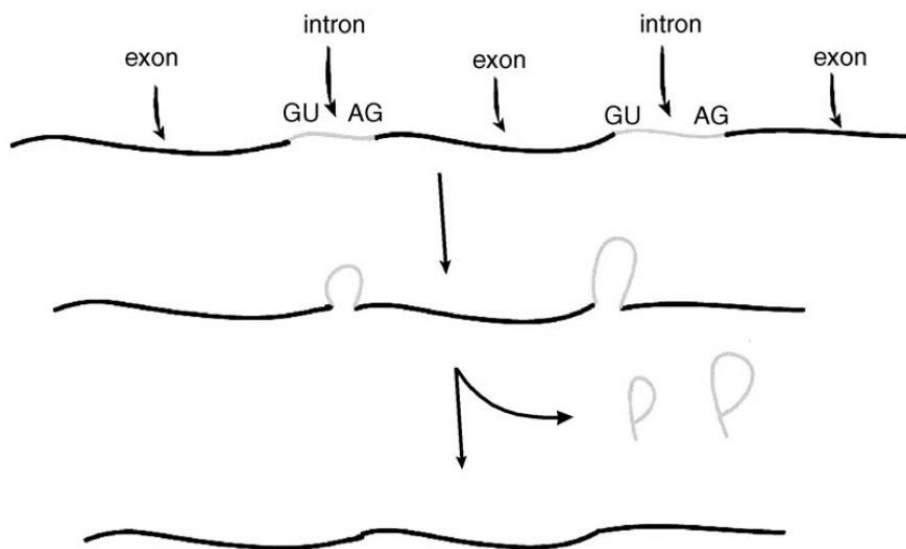
انتهای 3' ملکول mRNA اضافه می‌شود. اینترون‌ها از پیام حذف می‌شوند و اگزون‌ها در کنار هم پیرایش (splicing) می‌شوند، و سپس mRNA بالغ به سیتوپلاسم ارسال می‌شود. سپس پپتید روی ریبوزوم‌هایی که به mRNA وصل شدند، تولید می‌شود.

معمولاً توالی DNA مربوط به یک ژن، که برای تولید یک نوع پروتئین کُدگذاری شده است، طویل‌تر از حد مورد نیاز است. در واقع توالی‌های کُدگذاری شده به قطعاتی به نام اگزون‌ها (exons) شکسته شده‌اند که در فواصل میان اگزون‌ها، قطعاتی به نام اینترون‌ها قرار گرفته‌اند (introns). بعضی از اگزون‌ها ممکن است طولی در حد ۱۰۰ باز یا بیشتر داشته باشند، در حالی که طول اینترون‌ها می‌تواند در حد چندین هزار باز باشد.

بنابراین اکثر طول یک ژن، مربوط به اینترون‌هاست که کُدگذاری خاصی ندارند. تعداد اگزون‌ها در یک ژن ممکن است بسیار کم باشد، یعنی در حد ۱ یا ۲ اگزون و یا حداکثر ۱۲ عدد. برای تولید mRNA بالغ از نسخه‌ی اولیه ی RNA، لازم است اینترون‌ها برداشته شوند و اگزون‌ها در کنار هم پیرایش شوند. این کار طی فرایندی آنزیمی در هسته اتفاق می‌افتد.

انتهای 5' یک اینترون همیشه شامل دو باز GU می‌باشد، و به دنبال آن توالی دیگری قرار دارد که در تمام اینترون‌ها شبیه هم هستند، اما دقیقاً یکسان نیستند. به این قسمت اولیه از اینترون‌ها، دهنده‌ی اتصال می‌گویند (splice donor). انتهایی 3' از ملکول RNA که به آن پذیرنده‌ی اتصال (splice acceptor) گویند، به بازهای AG ختم می‌شود. در واقع بعد از بازهای GU و قبل از بازهای AG، توالی توافقی (consensus sequence)، قرار دارد.

فرایند پیرایش برای هر اینترون در محل پذیرنده آغاز می‌شود، یعنی جایی که ملکول RNA برش داده می‌شود و انتهایی 3' اینترون به بقایای باز A (آدنین) در داخل اینترون متصل می‌شود و ساختاری شبیه به یک کَمند تشکیل می‌دهد. سپس یک برش در محل دهنده‌ی اتصال (splice donor) انجام می‌شود و اگزون‌ها از طرفین حمله می‌کنند به اینترون و سپس به یکدیگر وصل می‌شوند.



تصویر ۷: فرایند پیرایش mRNA

در شکل فوق، ملکول RNA دارای سه اگزون و دو اینترون است. انتهای 5' یک اینترون، شامل یک توالی GU (دهنده‌ی اتصال = splice donor) و انتهای 3' شامل یک AG (پذیرنده‌ی اتصال یا splice acceptor) می‌باشد. اینترون‌ها از پیام قطع می‌شوند تا ساختارهای کَمَند مانند را تشکیل دهند، و اگزون‌ها به یکدیگر وصل می‌شوند تا mRNA بالغ را شکل دهند.

فرایند پیرایش RNA، یکی از اقدامات دیگر برای کنترل بیان ژن است. با توجه به اینکه ملکول‌های کنترلی در سلول‌های خاصی حضور دارند، تحت تأثیر این ملکول‌ها یکسری از اگزون‌های خاص ممکن است در mRNA گنجانده شوند و یکسری دیگر از اگزون‌ها ممکن است گنجانده نشوند، به این ترتیب فرایند پیرایش هر بار به صورت متمایز رخ می‌دهد. در نتیجه می‌توان از یک ژن مشابه، چندین نوع پروتئین مختلف تولید کرد، و بر تنوع و گوناگونی پروتئین‌هایی که در ژنوم رمزگذاری شده‌اند افزوده می‌شود. اگزون‌های خاص ممکن است با دامنه‌های عملکردی خاصی از پروتئین‌ها منطبق باشند، و منجر به تولید پروتئین‌های متعدد با عملکردهای گوناگون از یک ژن یکسان می‌شوند.

mRNA بالغ، برای ترجمه شدن به پروتئین، به سیتوپلاسم ارسال می‌شود. طی فرایند ترجمه، توالی mRNA خوانده می‌شود، و توالی آمینواسید یک پروتئین شکل می‌گیرد. دستگاه یا ماشین ترجمه شامل یک مجموعه از پروتئین-RNA است که ریبوزوم نامیده می‌شود. توالی mRNA به صورت سه تایی خوانده می‌شود، که به این توالی‌های ۳ تایی، کُدون (codon) می‌گویند، کُدون‌ها از انتهای 5' در mRNA شروع می‌شوند و در آغاز همیشه کُدون AUG وجود دارد که مربوط به اسید آمینه ی متیونین می‌باشد (اگرچه اغلب این متیونین باقی مانده، بعداً برداشته می‌شود). هر کُدون با یک آنتی کُدون مکمل خاص، مطابقت دارد که این آنتی کُدون بخشی از یک ملکول RNA دیگر به نام RNA ناقل یا حامل (tRNA)^۱ می‌باشد. ملکول‌های tRNA برحسب توالی آنتی کُدونی که دارند به آمینواسیدهای خاصی متصل می‌شوند. بنابراین ترجمه ی پروتئین شامل اتصال یک tRNA خاص به کُدون مناسب می‌باشد، به این ترتیب آمینواسید بعدی، در پپتید در حال رشد جای می‌گیرد، آمینواسید به واسطه فرایند آنزیمی و یک پیوند آمیدی به پپتید وصل می‌شود.

فرایند ترجمه وقتی به یک کُدون توقف^۲ می‌رسد، پایان می‌یابد. کُدون‌های stop شامل UAA، UGA یا UAG می‌باشند. سپس پپتید تولید شده از ریبوزوم جدا می‌شود تا به مکان مناسبی درون سلول منتقل شود یا از سلول ترشح شود. اصلاحات لازم پس از ترجمه نظیر گلیکولیزه شدن طی فرایند ترجمه آغاز می‌شود و پس از کامل شدن ترجمه، همچنان ادامه می‌یابد. توالی‌های خاص آمینواسیدی، رفت و آمد پپتید را درون سلول تعیین می‌کنند، و آن را به سمت پردازش و انتقال هدایت می‌کنند.

1. Transfer RNA
2. Stop Codon

فصل دوم

ساختار کروموزوم:

در زبان یونانی chroma به معنی رنگ و soma به معنی جسم، تنه یا بدن می‌باشد (chromosome). کروموزوم در واقع یک توالی خطی از ژن‌ها می‌باشد. انتهای هر ژن به ژن بعدی وصل می‌شود و کروموزوم را شکل می‌دهد. کروموزوم‌ها ساختارهایی هستند که حاوی ژن‌های هر فرد می‌باشند. انسان‌ها به طور معمول در هر سلول از بدن خود، ۴۶ کروموزوم دارند. انسان‌ها از هر جفت کروموزوم، یکی را از پدر و یکی را از مادر به ارث برده‌اند. اگر کروموزومی وجود نداشته باشد، یا تکرار شود یا آسیب ببیند، شخص دچار مشکل جسمانی و بیماری خواهد شد.

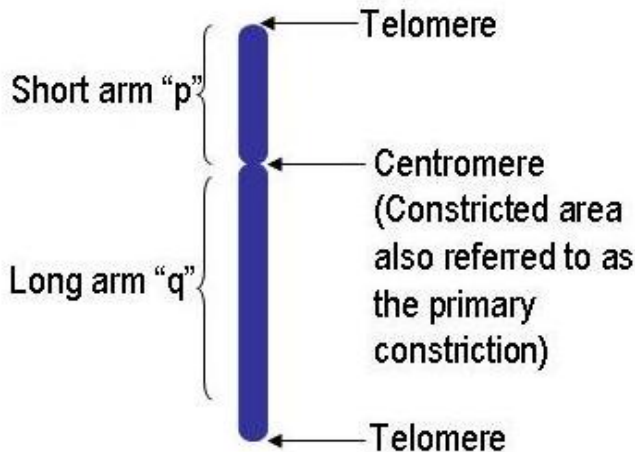
کروموزوم در واقع، قطعه‌ی بسیار بلندی از DNA دو رشته‌ای می‌باشد. ژن‌های زیاد و متفاوتی در هر کروموزوم یافت می‌شوند. تعداد کروموزوم‌ها در موجودات مختلف، متفاوت است. مثلاً مگس سرکه، ۸ کروموزوم دارد.

همانطور که ذکر شد، انسان‌ها ۲۳ جفت یا ۴۶ کروموزوم دارند. به ۴۴ کروموزوم، کروموزوم‌های اتوزوم^۱ گویند و به دو کروموزوم باقی مانده، کروموزوم‌های جنسی می‌گویند. زنان دو کروموزوم جنسی X و مردان یک کروموزوم جنسی X و یک کروموزوم جنسی Y دارند. به آرایش کروموزومی یک فرد، کاریوتایپ گویند. کروموزوم در هسته سلول قرار دارد. در واقع هر کروموزوم از رشته‌ی DNA تشکیل شده که این رشته‌ی طولی DNA، به طور محکم و چندین بار به دور پروتئین‌هایی به نام هیستون، پیچ خورده است، و پیچ خوردن DNA به دور هیستون‌ها، سبب حفظ ساختار کروموزوم می‌شود.

1. Autosome

وقتی سلول در حال تقسیم نباشد، کروموزوم‌ها در هسته‌ی سلول قابل مشاهده نیستند، حتی زیر میکروسکوپ. با این وجود، طی تقسیم سلول، رشته‌های DNA که کروموزوم‌ها را تشکیل داده است، بیش‌تر و محکم‌تر پیچ می‌خورند و حالا می‌توان کروموزوم را زیر میکروسکوپ مشاهده کرد. اکثر اطلاعات محققان از کروموزوم‌ها، از مشاهده‌ی آن‌ها طی تقسیم سلولی حاصل شده است.

هر کروموزوم، یک نقطه‌ی تنگ شدگی دارد که به آن سانترومر گویند، این نقطه کروموزوم را به دو بخش یا دو بازو تقسیم می‌کند. به بازوی کوتاه، بازوی p، و به بازوی بلند کروموزوم، بازوی q، گفته می‌شود. محل قرارگیری سانترومر روی هر کروموزوم، شکل مشخصی به هر کروموزوم می‌بخشد، که از این مورد می‌توان برای توصیف محل و مکان ژن‌های خاص، بهره برد.

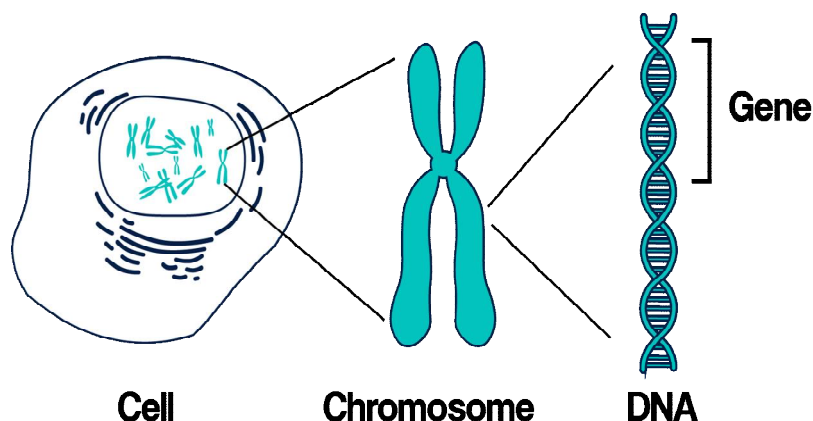


تصویر ۸: بازوها، سانترومر و تلومرها در کروموزوم

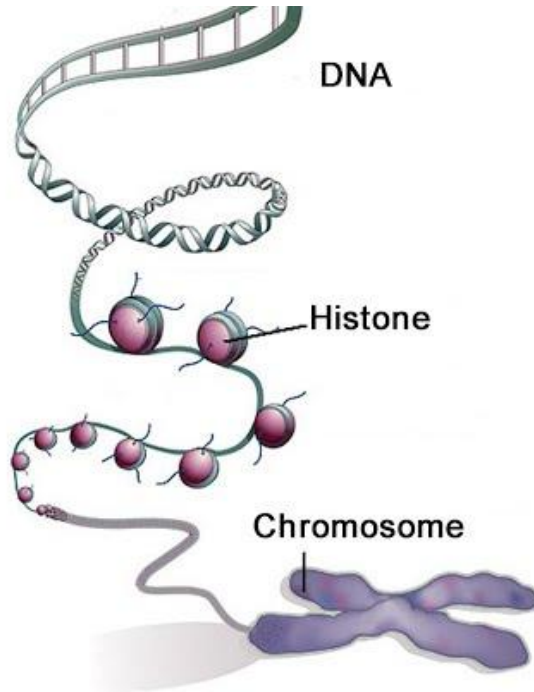
در کروموزوم‌ها مناطقی به نام تِلومِر وجود دارد. تلومِر‌ها ساختارهای ویژه‌ای در انتهای کروموزوم‌ها به خصوص در یوکاریوت‌ها می‌باشند که از توالی‌های تکراری DNA و پروتئین‌های غیر نوکلئوزومی تشکیل شده‌اند، ساختارهای تکراری DNA که در نواحی تلومِر وجود دارند، برای محافظت این نواحی از نوترکیبی و تخریب ضروری هستند. تلومِر‌ها خودشان نواحی فقیر از نظر ژن هستند ولی به نواحی غنی از ژن نزدیک هستند. پروتئین‌های متعددی به توالی تلومری TTAGGG متصل شده‌اند که در پایداری تلومر و ترمیم DNA نقش دارند. نقص در سنتز این پروتئین‌ها می‌تواند سبب بروز نقص در حفظ تلومر و نیز ترمیم DNA و در نهایت بروز تعدادی از اختلالات و سندرم‌های ژنتیکی شود.

وظیفه اصلی تلومِر، حفاظت و پایداری انتهای کروموزوم، و جلوگیری از نوآرایی و تجزیه و تخریب آن می‌باشد. در اغلب سلول‌های سوماتیکی، بر اثر تقسیمات متوالی سلول، طول توالی تلومری کاهش می‌یابد، یکسری سیگنال درون سلول فعال می‌شود، که در پی آن چرخه‌ی سلولی متوقف و مرگ برنامه ریزی شده سلول اتفاق می‌افتد.

تلومراز، آنزیمی درون سلولی است که سبب حفظ طول تلومر و مانع از کوتاه شدن آن می‌شود، همچنین سبب ادامه یافتن تقسیمات سلولی برخی از سلول‌های سوماتیکی در محیط آزمایشگاه می‌شود. بررسی‌های دقیق ارتباط تلومر و تلومراز می‌تواند به پیشگیری از فرایند پیری، سندرم‌های پیری و بیماری‌های وابسته به پیری، کمک نماید.



تصویر ۹: سلول، کروموزوم و ژن



تصویر ۱۰: هیستون در ساختار کروموزوم

کروموزوم‌های اتوزوم بین زنان و مردان مشابه هستند. ۲۲ کروموزوم اتوزوم بر حسب سایز و اندازه شان شماره گذاری می‌شوند.

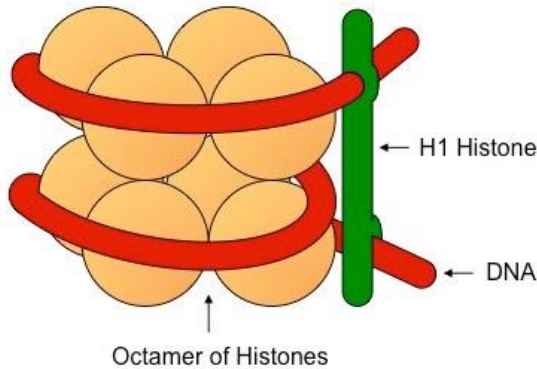
ساختار کروماتین:

کروماتین ماده‌ای لیفی^۱ و فیبری می‌باشد که از تجمع نوکلئوزوم‌ها شکل می‌گیرد. رشته‌ی کروماتین حدوداً ۳۰ نانومتر قطر دارد، در واقع هیستون H1، ۶ نوکلئوزوم را تا می‌زند و طوری چین می‌دهد که کنار هم قرار گیرند و رشته‌ی کروماتین را تشکیل دهند. ماریپیچ دوتایی DNA، دو نانومتر قطر دارد، و حدوداً ۲ دور به دور ۸ ملکول هیستون، پیچ می‌خورد و نوکلئوزوم را تشکیل می‌دهد. در واقع هر نوکلئوزوم حاوی ۸ پروتئین هیستون است، یعنی

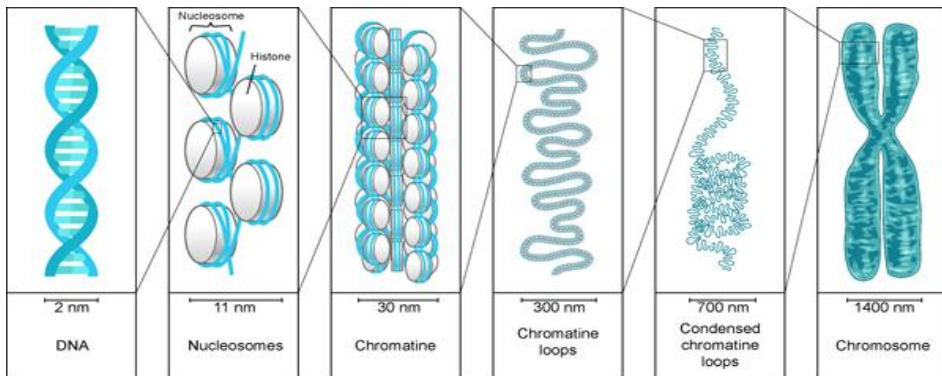
1. Fibrous

H4، H3، H2B، H2A (از هر کدام دوتا). نوکلئوزوم ساختاری شبیه به دیسک یا قرص دارد و قطر آن ۱۱ نانومتر است. شش نوکلئوزوم به واسطه ی هیستون H1، کنار هم در یک صفحه تا می‌خورند و رشته ی کروماتین با قطر ۳۰ نانومتر را تشکیل می‌دهند و با به هم فشرده شدن رشته کروماتین، کروموزوم شکل می‌گیرد.

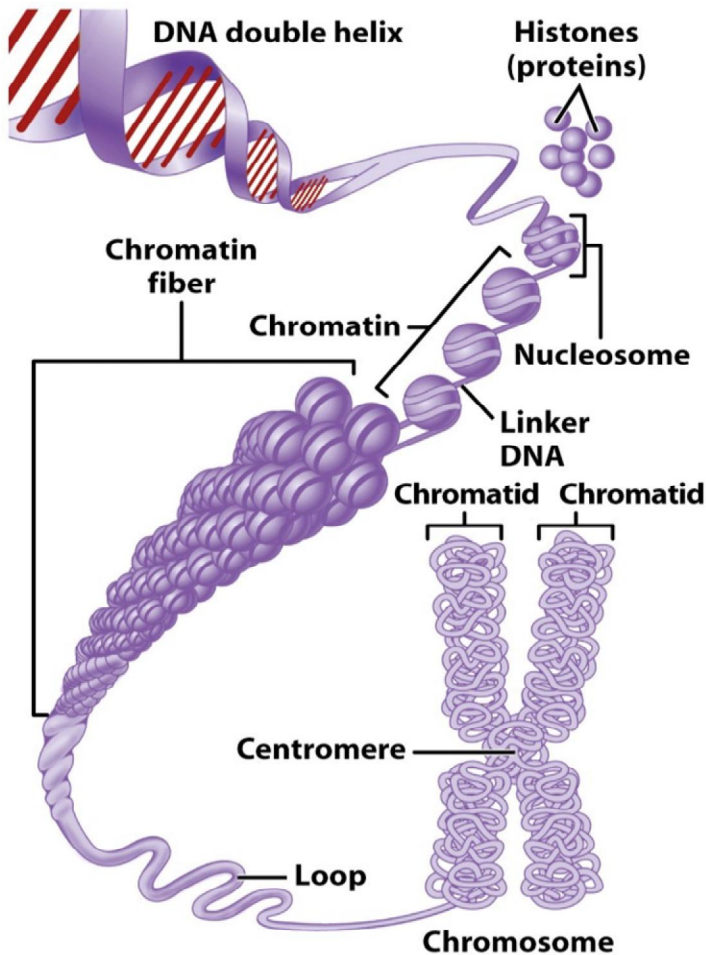
Diagram of a Nucleosome (SIDE VIEW)



تصویر ۱۱: ساختار نوکلئوزوم



تصویر ۱۲: سایز ساختارهای تشکیل دهنده ی کروموزوم

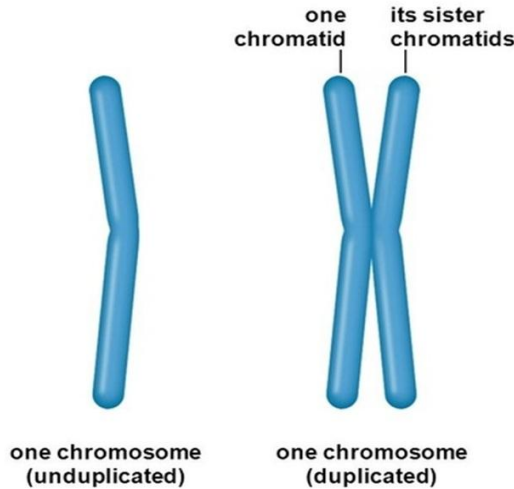


تصویر ۱۳: هیستون‌ها، نوکلئوزوم‌ها، کروماتین و کروماتید

به نسخه‌ی کپی‌برداری شده از روی کروموزوم تک رشته‌ای اولیه، کروماتید (chromatid) می‌گویند. کروموزوم یک کپی از خودش می‌سازد. بنابراین قبل از تقسیم سلولی، هر سلول بایستی ابتدا DNA خود را کپی کند. یعنی هر یک از کروموزوم‌های تک رشته‌ای، تکرار و تکثیر می‌شوند تا کروموزوم دو رشته‌ای را تشکیل دهند. برای مثال یک سلول انسانی از ۴۶ کروموزوم تک رشته‌ای تشکیل شده است. برای تقسیم سلولی، هر

کروموزوم تکثیر می‌شود تا ۴۶ کروموزوم دو رشته‌ای تولید شود. در واقع یک کروماتید، یک کپی از کروموزوم تک رشته‌ای اولیه می‌باشد.

دو واژه کروموزوم و کروماتید اغلب با هم اشتباه می‌شوند. اگر چه به نظر می‌رسد که شبیه هستند، اما ماهیت این دو ساختار بیولوژیکی با هم متفاوت است.



تصویر ۱۴: کروماتیدهای خواهری

وقتی کروماتیدهای خواهری طی میتوز یا میوز از هم جدا شوند، مجدداً عنوان کروموزوم خواهند داشت.

تفاوت های کروموزوم و کروماتید:

- ✓ کروموزوم در سراسر چرخه‌ی زندگی یک سلول حضور دارد.
- ✓ کروماتید تنها زمانی که سلول دستخوش میتوز یا میوز قرار می‌گیرد، تولید می‌شود.
- ✓ کروموزوم ماده‌ی ژنتیکی را منتقل می‌کند.
- ✓ کروماتید سلول را قادر می‌سازد که تکثیر شود.

همانطور که قبلاً ذکر شد، ژن واحد اساسی فیزیکی و عملکردی وراثت می‌باشد، که اطلاعات را از یک نسل به نسل بعدی منتقل می‌کند، در واقع ژن، قطعه‌ای از DNA می‌باشد.

انواع سلول:

سلول‌ها در جهان به دو نوع اصلی وجود دارند: پروکاریوت (Prokaryotic) و یوکاریوت (Eukaryotic).

"Karyose" از واژه‌ای یونانی نشأت می‌گیرد به معنی دانه، هسته، مغز. در زیست‌شناسی از این واژه‌ی یونانی برای اشاره به هسته‌ی سلول استفاده می‌شود. "Pro" به معنی قبل یا پیش و "Eu" به معنی واقعی، درست یا خوب می‌باشد. بنابراین Prokaryotic به معنی قبل از یک هسته (عقب‌تر از هسته) و Eukaryotic به معنی دارای یک هسته‌ی واقعی می‌باشد.

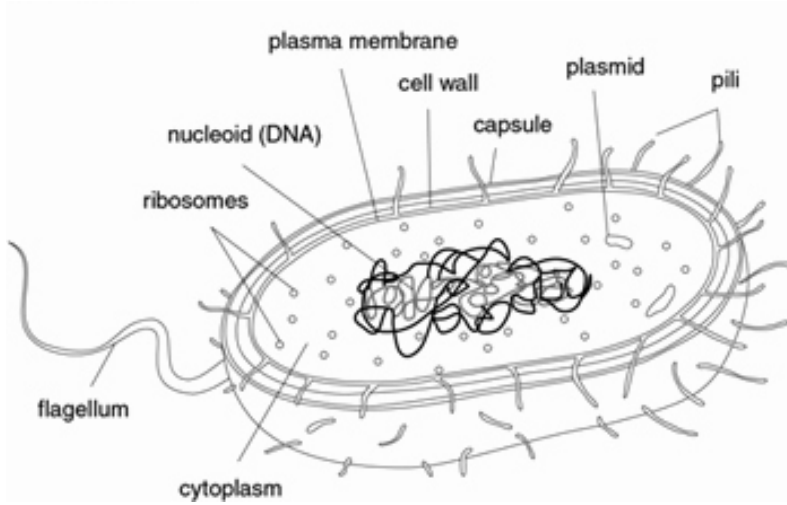
تفاوت‌های سلول‌های یوکاریوت و پروکاریوت:

- سلول‌های پروکاریوت، هسته ندارند. در حالی که سلول‌های یوکاریوت هسته‌ی واقعی و کامل دارند، که توسط یک غشای دولایه (دولایه) احاطه شده است.
- این دو دسته سلول از نظر سائز و پیچیدگی نیز با هم متفاوتند. سلول‌های یوکاریوت نسبت به سلول‌های پروکاریوت بسیار بزرگتر و پیچیده‌تر می‌باشند.
- DNA در سلول‌های یوکاریوت با پروتئین‌هایی به نام هیستون به هم بافته شده و کمپلکس می‌شود و کروموزم‌ها را تشکیل می‌دهد؛ در حالی که DNA در سلول‌های پروکاریوت برهنه است، یعنی در ساختار آن هیستون وجود ندارد و DNA به شکل کروموزوم در نمی‌آید.
- یک سلول یوکاریوت چندین کروموزوم دارد؛ اما یک سلول پروکاریوت فقط یک ملکول DNA حلقوی و دوایر بسیار کوچک‌تری از جنس DNA، به نام پلاسمید دارد.
- هر چه سلول پروکاریوت ساده‌تر و کوچک‌تر باشد، به تعداد کمتری از ژن‌ها برای فعالیت احتیاج دارد، در مقایسه با سلول یوکاریوت.

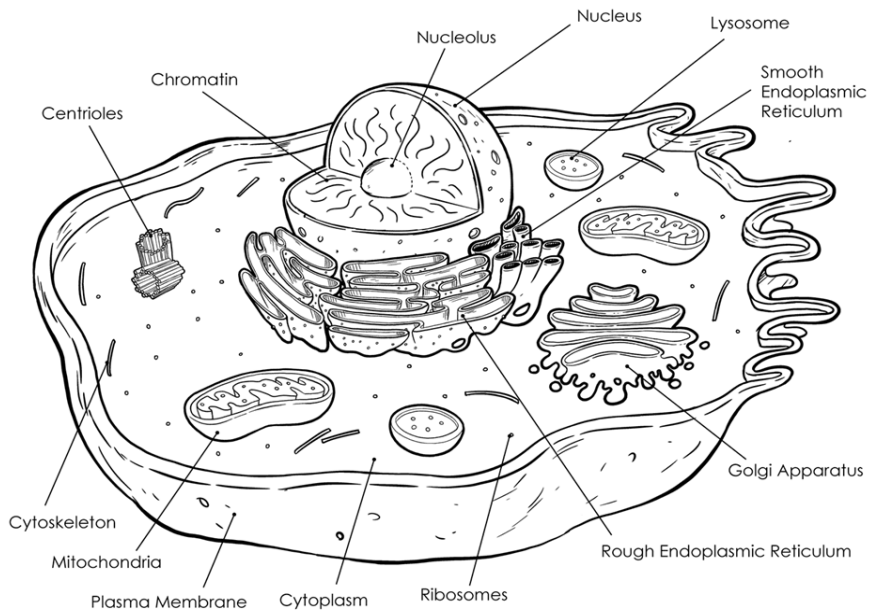
- هر دو نوع سلول یوکاریوت و پروکاریوت تعداد زیادی ریبوزوم دارند اما ریبوزوم‌های سلول‌های یوکاریوت نسبت به سلول‌های پروکاریوت، بزرگتر و پیچیده تر هستند. یک ریبوزوم یوکاریوت از پنج نوع rRNA و حدود ۸۰ نوع پروتئین درست شده است، در حالی که ریبوزوم‌های پروکاریوت تنها از سه نوع rRNA و حدود ۵۰ نوع پروتئین درست شده‌اند.
- سیتوپلاسم سلول‌های یوکاریوت از یک مجموعه‌ی بزرگ و پیچیده از اندامک‌ها پُر شده است که بسیاری از این اندامک‌ها توسط غشای خودشان محصور شده‌اند. درحالی که سلول‌های پروکاریوت هیچ نوع اندامکی که خودش دارای غشا باشد و مستقل از غشای پلاسمایی باشد، ندارند.

شباهت‌های سلول‌های یوکاریوت و پروکاریوت:

- هر دو نوع سلول، غشای پلاسمایی دارند که داخل آن با سیتوپلاسم پر شده است و داخل سیتوپلاسم ساختارهای کوچکی به نام ریبوزوم قرار دارند.
- هر دو سلول DNA دارند که دارای آرشیوی از دستورات العمل‌ها و فرمان‌ها برای عملکرد سلول است.
- هر دو نوع سلول عملکردهای مشابه دارند و با روش یکسانی عملکردها و وظایف خود را انجام می‌دهند.



تصویر ۱۵: یک سلول پروکاریوت (نظیر باکتری)



تصویر ۱۶: یک سلول یوکاریوت (نظیر سلول جانوری، سلول گیاهی، قارچ، پروتوزواها یا تک یاختگان و...)

کار و وظیفه سلول:

سلول همانند آجری که برای ساختمان استفاده می‌شود، بافت‌ها و اعضای بدن را تشکیل می‌دهد. هر سلول از نظر کارکرد مستقل می‌باشد، یعنی می‌تواند به تنهایی تحت شرایط مناسب زندگی کند. در شرایط مناسب، سلول می‌تواند مرز خود را تعریف کند و خودش را از تغییرات بیرونی محفوظ نگه دارد و بدین ترتیب محیط درونی سلول دستخوش تغییر نخواهد شد. سلول می‌تواند در شرایط مناسب از قندها استفاده کند و انرژی لازم برای فرایندهای مختلف را کسب کند، بدین ترتیب زنده می‌ماند. سلول تمام اطلاعات مورد نیاز برای تکثیر خود را دارا می‌باشد و با سایر سلول‌ها برهمکنش خواهد داشت تا بتواند یک بافت یا عضو بدن که حاوی چندین سلول می‌باشد، تولید کند. حتی ممکن است بتوان یک گیاه کامل را تقریباً با یک سلول منفرد از آن گیاه، تولید و تکثیر کرد.

دیواره ی سلول (cell wall):

- ✓ دیواره از سلول محافظت و آن را حمایت می‌کند.
- ✓ دیواره از کربوهیدرات‌ها نظیر سلولز، پکتین و از پلی ساکاریدها ساخته شده است.
- ✓ دیواره قوی است اما حاوی منفذ و سوراخ است یعنی به آب و مواد شیمیایی اجازه می‌دهد که از آن عبور کنند.

غشای سلول (cell membrane):

- ✓ غشای سلول از لیپیدها ساخته شده است یعنی اسیدهای چرب. ماهیت آبگریز بودن اسیدهای چرب سبب می‌شود دی گلیسیریدها یک ورقه ی نازک شکل دهند که آب نتواند از آن عبور کند (نظیر ورقه ی نازکی از روغن روی آب).
- ✓ غشا شبیه یک بادکنک است یعنی ورقه ی کروی شکلی می‌باشد که دور سلول قرار گرفته و اجازه نمی‌دهد که آبی که در بیرون وجود دارد با آب موجود در داخل سلول مخلوط شود.
- ✓ غشا قوی و محکم نیست، اما به شدت در مقابل آب سفت و محکم است یعنی باعث می‌شود وقایعی که در داخل سلول اتفاق می‌افتد با وقایعی که در خارج از آن رخ می‌دهد متفاوت باشد، به این ترتیب مرز سلول مشخص می‌شود، یعنی با کمک غشا، مرز سلول تعریف می‌گردد.

✓ یکسری پروتئین در غشای سلول به عنوان نگهبان هستند یعنی اجازه می‌دهند بعضی مواد به سلول وارد و برخی از سلول خارج شوند.

سیتوزول (cytosol):

✓ سیتوزول در واقع محتوای آبکی درون سلول می‌باشد که از نمک‌ها و پروتئین‌ها تشکیل شده است. این مواد به عنوان آنزیم عمل می‌کنند.

میکروتوبول‌ها و میکروفیلانمنت‌ها (microtubules & microfilaments)

✓ کابل‌ها یا ریسمان‌هایی از جنس پروتئین می‌باشند که به دور سلول کشیده می‌شوند.
 ✓ اسکلتی برای سلول فراهم می‌کنند، نظیر کابل‌ها و تیرک‌های یک پُل معلق.
 ✓ ساختاری برای حرکت اجزای سلولی به دور سلول فراهم می‌کنند، چیزی شبیه به تسمه نقاله.

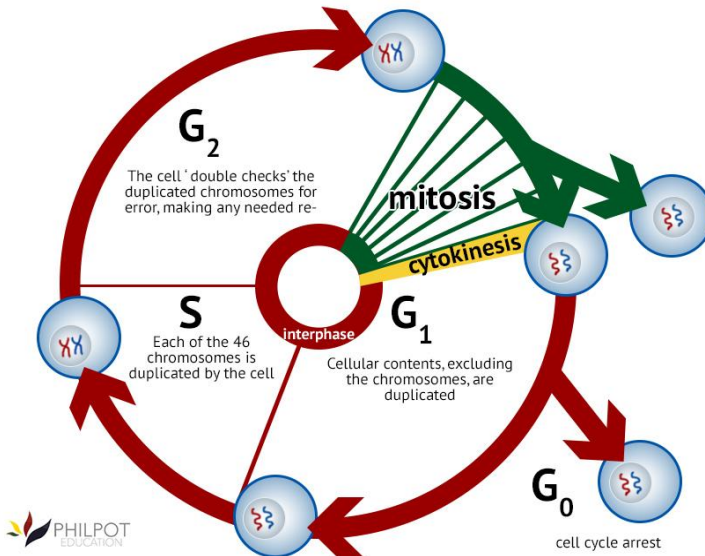
اندامک‌ها (organelles):

✓ اندامک‌ها زیرمجموعه‌هایی در سلول هستند که عملکردهای متفاوتی دارند.
 ✓ هر اندامک با یک غشاء احاطه شده است که آن را از سیتوزول جدا می‌سازد.
 ✓ اندامک‌ها شامل هسته، میتوکندری، واکنول، ریبوزوم، شبکه اندوپلاسمیک، و دستگاه گلژی می‌باشند.

چرخه‌ی سلولی (Cell cycle):

اطلاعات ژنتیکی (DNA) در یک موجود زنده طی چرخه‌ی سلولی از یک سلول به سلول دیگر منتقل می‌شود. در چرخه‌ی سلول، محتوای سلولی دو برابر می‌شود و سپس سلول به دو نیمه تقسیم می‌شود. با این وجود، بایستی بین وقایع هسته‌ای و وقایع سیتوپلاسمی فرق قائل شد. از این جهت که تکثیر و کپی‌برداری از DNA (منظور فرم کروماتین می‌باشد) و دو نیمه شدن آن (منظور فرم کروموزومی DNA می‌باشد)، فرایندهایی هستند که با دقت زیادی تحت کنترل و تنظیم هستند، که در نهایت منجر به تولید دو سلول می‌شود که از نظر ژنتیکی یکسان هستند. همزمان با تکثیر DNA، سیتوپلاسم نیز رشد می‌کند و پس از آن به دو نیمه تقسیم می‌شود، اما فرایند آن به شدت تحت کنترل نیست.

در واقع چرخه سلولی، مراحل زندگی یک سلول یوکاریوت می‌باشد که در سلول‌هایی که تقسیم می‌شوند به ترتیب شامل مراحل میتوز و سیتوکینز است. به سه مرحله ابتدایی یعنی G_1 ، S و G_2 ، مجموعاً اینترفاز گفته می‌شود و به دو مرحله پایانی یعنی میتوز و سیتوکینز، تقسیم سلولی گفته می‌شود. بنابراین به طور کلی چرخه سلول شامل اینترفاز و تقسیم سلولی است و از پایان یک تقسیم شروع می‌شود و تا پایان تقسیم بعدی، ادامه می‌یابد. بیشتر چرخه سلولی به اینترفاز اختصاص دارد که مدت زمان این مرحله در سلول‌های مختلف متفاوت است. بعضی سلول‌ها در این مرحله باقی می‌مانند و تقسیم سلولی در آن‌ها برای همیشه متوقف می‌شود. در این حالت گفته می‌شود که سلول وارد مرحله G_0 شده است. در اینترفاز سلول بسته به نوع و محل آن در بدن، عملکرد معمول خود را انجام می‌دهد.



تصویر ۱۷: چرخه سلول

یک فرد در طول زندگی خود، به دلایل متعددی به سلول‌های جدید احتیاج دارد. بنابراین سلول‌ها باید تکثیر شوند (اگر چه همه‌ی انواع سلول‌ها در بزرگسالان تکثیر نمی‌شوند).

دو نوع فرایند متمایز در تقسیم سلولی وجود دارد. اولین نوع تقسیم شامل میتوز می‌باشد و در اکثر سلول‌های بدن (سلول‌های سوماتیک) استفاده می‌شود. نوع دوم تقسیم سلولی شامل میوز است و توسط پیش سازهای سلول اسپرم و تخمک استفاده می‌شود.

همانطور که ذکر شد، اینترفاز، دوره‌ای از چرخه‌ی زندگی سلولی است که هنوز به طور فعال تقسیم نشده است. اینترفاز از ۳ فاز یا مرحله‌ی مجزا تشکیل شده است:

(G₁) gap 1 ✓

(S) synthesis (سنتز) ✓

(G₂) gap 2 ✓

اینترفاز هم در سلول‌های سوماتیکی که برای میتوز آماده می‌شوند رخ می‌دهد و هم در سلول‌های رده‌ی جنینی که برای میوز آماده می‌شوند.

- در G₁، محتوای سلولی، به غیر از کروموزوم، دو برابر می‌شود.
- در مرحله‌ی S، هر یک از ۴۶ کروموزوم با دقت توسط سلول کپی می‌شوند. کروموزوم اصلی که از روی آن نسخه‌ی کپی تهیه شده است، در محل سانترومر، به کروموزوم تازه تولید شده (کروماتید خواهری)، متصل باقی می‌ماند. همین اتصال کروموزوم اولیه به کروموزوم کپی شده ی جدید باعث می‌شود ظاهر X مانند کروموزوم که برای همه آشنا است، پدید آید. هر یک از ۲ ملکول DNA (ملکول اولیه و نسخه‌ی کپی آن)، با عنوان کروماتید خواهری نامگذاری می‌شوند. در انتهای مرحله‌ی S، سلول حاوی دو برابر از محتوای ژنتیکی خود می‌شود که از ابتدا با آن شروع کرده بود.
- در مرحله‌ی G₂، سلول دو بار، کروموزوم‌های کپی شده را برای پیدا کردن خطاها و اشتباهات کنترل می‌کند، و تعمیرات و ترمیم‌های لازم را انجام می‌دهد؛ وقتی مرحله‌ی G₂ پایان می‌یابد، سلول آماده است که به سمت میتوز حرکت کند.

میتوز:

پس از آنکه محتوای سلول و کروموزوم‌ها در مرحله‌ی اینترفاز، دو برابر شدند، میتوز می‌تواند آغاز شود. طی میتوز، کروموزوم‌های دو برابر شده از یکدیگر جدا می‌شوند و دو مجموعه‌ی کروموزومی مشابه را تشکیل می‌دهند. هر مجموعه‌ی کروموزومی بخشی از سلول دختری

جدید خواهد بود. سلول‌های دختر، با تقسیم یکسان سیتوپلاسم سلول والد و طی فرایندی که سیتوکینز نام دارد، تولید می‌شوند. سیتوکینز بلافاصله پس از میتوز و قبل از شروع G1 رخ می‌دهد.

میتوز نیز نظیر اینترفاز، دارای فازهای (یا مراحل) مجزایی می‌باشد، که به شرح زیر هستند:

✓ **پروفاز:** به استثنای دوره‌ی میتوز، کروموزوم‌ها در سایر مراحل به صورت شل پیچ خورده اند. طی مرحله‌ی پروفاز در سلول‌های سوماتیک، کروموزوم‌های تکثیر شده، شروع می‌کنند به فشردگی تا فرم متراکم کروموزوم که برای تعیین کاربوتایپ استفاده می‌شود را تشکیل دهند. به علاوه در مرحله‌ی پروفاز، فیبرهای (تارهای) دوکی شکل تشکیل می‌شوند، و غشایی که دوره هسته‌ی سلول را فرا گرفته، منحل می‌شود.

✓ **پرومتافاز:** در این مرحله، فیبرهای دوکی، شروع می‌کنند به وصل شدن به سانترومرهای هر کروموزوم. کروموزوم‌ها همچنان به متراکم شدن و فشردگی ادامه می‌دهند و در یک خط در وسط سلول قرار می‌گیرند.

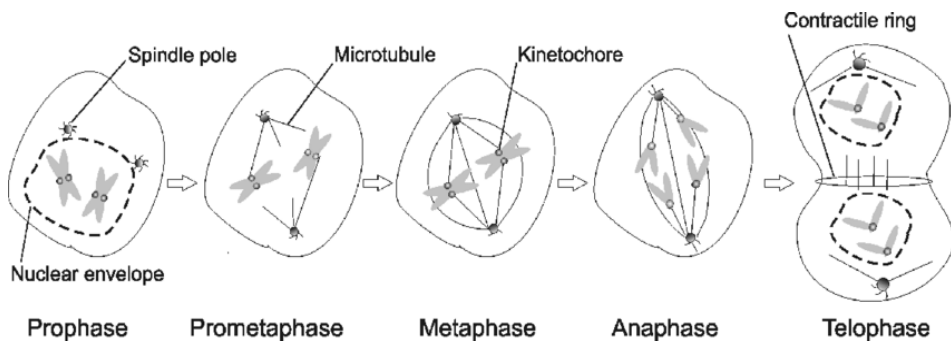
✓ **متافاز:** در این مرحله کروموزوم‌ها به فشردگی ترین حالت خود می‌رسند، و در یک صف در وسط سلول قرار می‌گیرند. فیبرهای دوکی که به سانترومرها متصل بودند، شروع می‌کنند به کوتاه شدن. معمولاً کاربوتایپ‌ها را با استفاده از کروموزوم‌های مرحله‌ی متافاز، تهیه و تعیین می‌کنند.

✓ **آنافاز:** در این مرحله فیبرهای دوکی کوتاه می‌شوند و سبب می‌شوند که سانترومرها دو نیمه شده و از هم جدا شوند. هر کروماتید خواهری به یک انتهای سلول کشیده می‌شود، که در نتیجه در یک سلول منفرد، ۹۲ کروماتید مجزا و متفاوت ایجاد می‌شود. ۴۶ عدد از این کروماتیدها به یک انتهای سلول حرکت می‌کنند و ۴۶ عدد دیگر به سمت دیگر سلول حرکت می‌کنند.

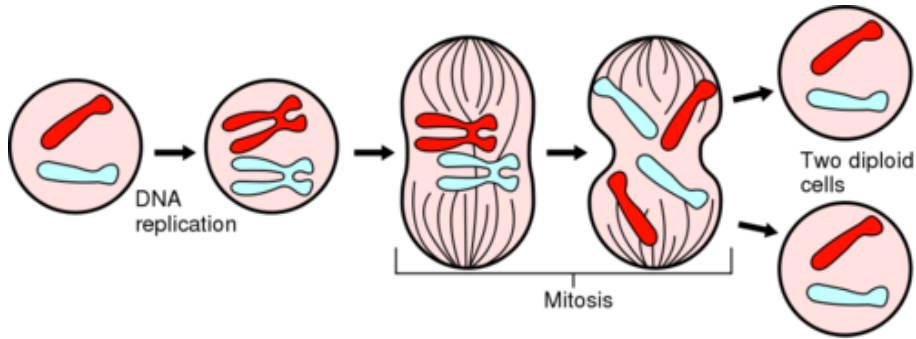
✓ **تلوفاز:** در این مرحله، فیبرهای دوکی شروع می‌کنند به منحل و محو شدن و تشکیل غشاهای هسته‌ای به دور دو مجموعه‌ی مجزا از کروموزوم‌ها، آغاز می‌شود. کروموزوم‌ها کم کم از حالت بسیار فشردگی و متراکم خود خارج شده و شل می‌شوند.

طی میتوز سلول جسمی یا سوماتیکِ جدیدی تولید می‌شود. اما میوز نوعی از تقسیم سلولی است که به دنبال آن سلول‌های اسپرم و تخمک تولید می‌شوند.

میتوز یک فرایند اساسی و بنیادین برای ادامه‌ی زندگی است. طی میتوز، یک سلول تمام محتوای خود را دو برابر و کپی می‌کند، که شامل کروموزوم‌ها نیز می‌شود. از آنجایی که این فرایند بسیار مهم و حیاتی است، مراحل میتوز به دقت توسط تعدادی از ژن‌ها کنترل می‌شود. زمانی که میتوز به طور صحیح کنترل و تنظیم نمی‌شود، می‌تواند منجر به مشکلات جسمانی و بیماری‌هایی نظیر سرطان شود.



تصویر ۱۸: مراحل میتوز



تصویر ۱۹: فرایند تشکیل دو سلول دختر. همانطور که مشاهده می‌شود در اثر میتوز دو سلول دختر حاصل می‌شود که از نظر تعداد کروموزوم مشابه با سلول والد اولیه می‌باشند.

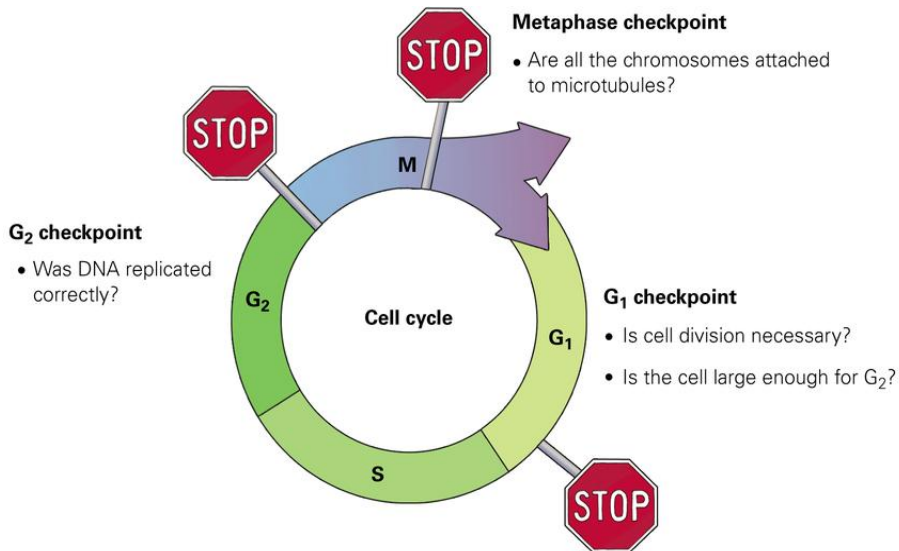
در چرخه‌ی سلولی زمان‌های حساسی وجود دارد که به آن‌ها نقطه‌ی واری و کنترل یا check point گویند. در این نقاط، عبور سلول از یک مرحله به مرحله دیگر توسط پروتئین‌هایی کنترل می‌شود. این نقاط واری عبارتند از:

(۱) انتهای G_1

(۲) انتهای G_2

(۳) انتهای میتوز

اختلال در عملکرد این پروتئین‌های کنترل کننده، می‌تواند سبب ابتلا به سرطان شود.



تصویر ۲۰: نقاط وارسی (checkpoint) در چرخه سلولی

میتوز فقط در یوکاریوت‌ها رخ می‌دهد. فرایند میتوز سبب می‌شود سلول‌های سوماتیک یک موجود زنده تکثیر شود. و همانطور که می‌دانیم سلول‌های سوماتیک، سلول‌های غیرجنسی یک موجود زنده می‌باشد. میتوز برای رشد موجود زنده لازم است. طی میتوز، تعداد سلول‌های یک موجود افزایش می‌یابد، بنابراین اساس رشد و نمو در موجودات چند سلولی، میتوز است.

از طرفی سلول‌ها به طور مداوم در پوست و دستگاه گوارش، پوسته‌ریزی می‌شوند و می‌میرند و با سلول‌های جدید جایگزین می‌شوند که لازمه‌ی آن وقوع میتوز است. وقتی بافت‌ها آسیب می‌بینند و ترمیم می‌شوند، سلول‌های جدید بایستی کپی دقیقی از سلول قبلی باشند تنها در این صورت است که می‌توانند عملکرد سلول قبلی را ادامه دهند.

بعضی از حیوانات می‌توانند بخش‌هایی از بدن خود را احیا کنند و تولید سلول‌های جدید را با استفاده از میتوز انجام می‌دهند. بعضی از گیاهان نیز فرزندان تولید می‌کنند که از نظر

ژنتیکی مشابه خودشان هستند، به چنین فرزندان که از نظر ژنتیکی با گیاه والد شبیه می‌باشند، کلونی^۱ می‌گویند.

در نتیجه ی تقسیم میتوزی، تغییری در اطلاعات ژنتیکی رخ نمی‌دهد. همچنین تغییری در تعداد کروموزوم ایجاد نمی‌شود، چون تکثیر DNA به صورت نیمه حفاظت شده است و توزیع DNA به صورت یکسان انجام می‌شود. همچنین طی میتوز سلول یکبار تقسیم می‌شود. دو سلول مشابه دختری در اثر میتوز ایجاد می‌شود.

در واقع میتوز دو سلول دختر تولید می‌کند که مشابه سلول والد هستند. اگر سلول والد هاپلوئید باشد، سلول‌های دختری هم هاپلوئید خواهند بود. اگر سلول والد دیپلوئید باشد، سلول‌های دختری نیز دیپلوئید خواهند بود.

$$n \longrightarrow n$$

$$2n \longrightarrow 2n$$

فصل سوم

میوز:

میوز نوع دیگری از تقسیم سلولی است و به ما اطمینان می‌دهد که انسان‌ها در هر نسل دارای تعداد مشابهی از کروموزوم‌ها هستند. فرایند میوز دو مرحله‌ای است و تعداد کروموزوم‌ها را به نصف کاهش می‌دهد تا سلول‌های اسپرم و تخمک تشکیل شود. (۲۳ → ۴۶)

وقتی سلول‌های اسپرم و تخمک طی فرایند لقاح با هم تلفیق می‌شوند، از آنجایی که هر کدام حاوی ۲۳ عدد کروموزوم هستند، منجر به تولید رویانی خواهند شد که ۴۶ کروموزوم دارد. همچنین میوز اجازه می‌دهد از طریق فرایند به هم آمیختن DNA، زمانی که سلول‌ها در حال تقسیم هستند، تنوع و تغییر ژنتیکی رخ دهد. طی میوز، هسته سلول دو بار تقسیم می‌شود، در صورتی که DNA فقط یکبار کپی و تکثیر می‌شود.

همانطور که ذکر شد میوز فرایند تقسیم سلولی است که در یوکاریوت‌ها رخ می‌دهد و دارای ویژگی‌های زیر است:

- دو تقسیم متوالی: شامل میوز I و میوز II
- بین دو تقسیم، سنتز DNA رخ نمی‌دهد (یعنی مرحله S، بین میوز I و میوز II وجود ندارد)
- نتیجه میوز: ۴ سلول می‌باشد که تعداد کروموزوم آن‌ها نصف سلول اولیه می‌باشد

$$2n \rightarrow n$$

میوز I:

میوز فرایندی است که طی آن سلول‌های پیشگام و اولیه ی جنینی، سلول‌های بالغ تخمک و اسپرم را تولید می‌کنند. طی میوز I، تعداد کروموزوم‌ها به نصف کاهش می‌یابد و به همین دلیل میوز I اغلب با عنوان تقسیم کاهشی خوانده می‌شود. میوز I از چهار مرحله تشکیل می‌شود: پروفاز I، متافاز I، آنافاز I و تلوفاز I. پروفاز I مرحله‌ی پیچیده‌ای برای سلول‌هاست.

پس از میوز I، سیتوکینز رخ می‌دهد و سلول والد اولیه را به دو سلول دختر تقسیم می‌کند. سیتوکینزی که طی میوز رخ می‌دهد، در مردان و زنان با هم فرق دارد. در مردان در اثر میوز I، دو سلول دختر که از نظر اندازه یکسان هستند و هر کدام حاوی ۲۳ عدد کروموزوم می‌باشند، تولید می‌شود. با این وجود در زنان، سیتوکینز نامساوی است. یک سلول دختر، اکثر محتوای سلولی و ۲۳ عدد کروموزوم تکثیر شده را دریافت می‌کند. سلول دختر کوچک‌تر با عنوان جسم قطبی یا گویچه ی قطبی نامیده می‌شود، و در نهایت به جای آنکه به یک سلول بالغ تخمک تبدیل شود، زوال یافته و می‌میرد. گویچه ی قطبی نیز ۲۳ عدد کروموزوم تکثیر شده و البته محتوای سلولی بسیار کمی را دریافت می‌کند اما در نهایت از بین می‌رود.

میوز I:

پروفاز I: کروموزوم‌هایی که طی اینترفاز دو برابر شدند، طی پروفاز I شروع می‌کنند به متراکم شدن تا فرم فشرده‌ای پیدا کنند. کروموزوم‌های همولوگ، طی فرایندی که سیناپس^۱ نامیده می‌شود به صورت جفت کنار هم قرار می‌گیرند (سیناپس طی میتوز رخ نمی‌دهد). طی سیناپس، به طور تصادفی، مکان‌هایی از کروموزوم‌های همولوگ به هم می‌چسبند و کیاسما^۲ را تشکیل می‌دهند. در محل کیاسما، کروموزوم‌های همولوگ اطلاعات ژنتیکی را با هم تبادل می‌کنند (که به آن تقاطع کروموزومی یا کراسینگ اور^۳ می‌گویند). همچنین در مرحله‌ی پروفاز I، فیبرهای دوکی تشکیل می‌شوند و غشای هسته ناپدید می‌شود. در انتهای پروفاز I، جفت‌های کروموزومی (تتراد) شروع می‌کنند به حرکت کردن به سمت مرکز سلول.

1. Synapsis
2. Chiasma
3. Crossing over

متافاز I: در این مرحله، فیبرهای دوکی به هر سانترومر وصل می‌شوند. جفت‌های کروموزومی در وسط سلول در یک خط قرار می‌گیرند.

آنافاز I: در این مرحله، کیاسمای که طی پروفاز I تشکیل شده بود، ناپدید می‌شود و جفت کروموزوم‌های همولوگ به واسطه ی کوتاه شدن فیبرهای دوکی، از هم جدا می‌شوند و کشیده می‌شوند. برخلاف آنافازی که در میتوز رخ می‌دهد، در آنافاز میوز، کروماتیدهای خواهری کشیده نشده و از هم جدا نمی‌شوند. در عوض، جفت‌های کروموزومی همولوگ از هم جدا می‌شوند، در نتیجه ۲۳ کروموزوم تکثیر شده (دو برابر شده) به یک انتهای سلول و ۲۳ کروموزوم دو برابر شده ی دیگر به سمت دیگر سلول مهاجرت می‌کنند. هر یک از انتهای سلول یا قطب‌های سلول، حاوی ۲۲ کروموزوم اتوزوم دو برابر شده به اضافه ی یک کروموزوم جنسی دو برابر شده می‌باشد.

تلوفاز I: کروموزوم‌های دو برابر شده، به یکی از دو قطب سلول می‌رسند. کروموزوم‌ها که به شدت پیچ خورده بودند، حالا پیچ و تاب آن‌ها شروع می‌کند به باز شدن و غشاهای هسته‌ای شروع می‌کنند به تشکیل شدن در اطراف کروموزوم‌ها.

میوز II:

بین میوز I و میوز II، یک اینترفاز مختصر رخ می‌دهد. برخلاف اینترفازی که در آغاز میتوز و میوز I رخ می‌دهد، هیچگونه تکثیر اطلاعات ژنتیکی طی اینترفاز II وجود ندارد. از نیمه ی دوم میوز، یعنی میوز II، گاهی با عنوان تقسیم برابر، یاد می‌شود. طی میوز II، کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند و در سلول‌های دختری توزیع می‌شوند، اما کاهش ی در تعداد کروموزوم‌ها وجود ندارد. میوز II شامل مراحل پروفاز II، متافاز II، آنافاز II، و تلوفاز II، می‌باشد. به دنبال میوز II، سیتوکینز رخ می‌دهد. همانند سیتوکینزی که بعد از میوز I رخ داد، فرایند سیتوکینز پس از میوز II نیز در زنان و مردان با هم فرق دارد. در مردان پس از سیتوکینز، دو سلول دختر حاصل می‌شود که از نظر اندازه مشابه هستند و هر کدام حاوی ۲۳ کروموزوم می‌باشند. در زنان، مجدداً سیتوکینز، نابرابر و نامساوی خواهد بود. سلول پیش ساز تخمک که پس از سیتوکینز در میوز I تولید شده بود، مجدداً در انتهای میوز II تقسیم می‌شود و در نتیجه ی سیتوکینز، یک جسم قطبی دیگر و یک تخمک بالغ تولید می‌شود.

پروفاز II: بسیار شبیه به پروفاز میتوز است. کروموزوم‌هایی که در اینترفاز I دو برابر شده بودند و فشرده‌گی و تراکم آن‌ها طی اینترفاز II کاهش یافته بود، حال در پروفاز II مجدداً شروع می‌کنند به فشرده شدن تا به فرم بسیار متراکم در بیابند. غشایی که دور هسته‌ی سلول بوده ناپدید می‌شود و فیبرهای دوکی تشکیل می‌شوند. در انتهای پروفاز II، کروموزوم‌ها شروع می‌کنند به حرکت کردن به سمت مرکز سلول.

متافاز II: فیبرهای دوکی به هر سانترومر متصل می‌شوند. کروموزوم‌ها به وسط سلول می‌رسند.

آنافاز II: فیبرهای دوکی طی آنافاز II، کوتاه می‌شوند، به همین دلیل سانترومرها از هم جدا شده و دو نیم می‌شوند. وقتی سانترومر نصف می‌شود، هر کروماتید خواهری به یکی از قطب‌های سلول کشیده می‌شود، در نتیجه یک سلول با ۴۶ کروماتید متمایز ایجاد می‌شود. ۲۳ تا از این کروماتیدها در یک قطب سلول و ۲۳ کروماتید دیگر در سمت مقابل سلول خواهند بود.

تلفاز II: در این مرحله فیبرهای دوکی شروع می‌کنند به ناپدید شدن، و غشاهای سلولی شروع می‌کنند به تشکیل شدن به دور ۲ گروه از کروموزوم‌های متمایز. کروموزوم‌ها از حالت به شدت متراکم و فشرده‌ی خود خارج شده و شروع می‌کنند به شل شدن.

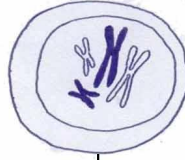
پس از تکمیل میوز، ۴ سلول دختر وجود خواهد داشت. هر سلول دختر حاوی ۲۳ کروموزوم می‌باشد. این ۴ سلول دختر از نظر ژنتیکی با سلول والد اولیه شبیه نیستند.

در مردان، هر یک از ۴ سلول دختر، یک گامت (سلول جنسی) می‌باشد که قابلیت زنده ماندن دارد. با این حال در زنان، تنها یکی از سلول‌های دختر، سلول تخمکی می‌باشد که قابلیت زیست دارد. ۳ سلول دیگر اجسام یا گویچه‌های قطبی هستند. طی میوز، اجسام قطبی ماده‌ی کروموزومی یکسان دریافت می‌کنند اما در عوض میزان دریافت محتوای سیتوپلاسمی که برای زنده ماندن آن‌ها لازم است، بسیار کم می‌باشد. سلول تخمک تقریباً تمام ماده‌ی سیتوپلاسمی را از سلول اولیه به نفع خود کسب می‌کند و مقدر ناچیزی از سیتوپلاسم به اجسام قطبی می‌رسد.

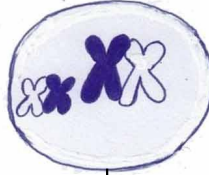
میوز I در زنان

پروفاز I

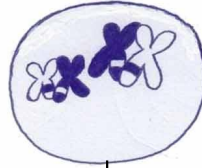
کروموزوم‌ها شروع می‌کنند به
متراکم شدن.



- کروموزوم‌های همولوگ جفت
می‌شوند.
- کراسینگ اور رخ می‌دهد.



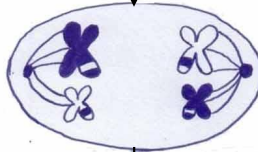
- کروموزوم‌های نوترکیب



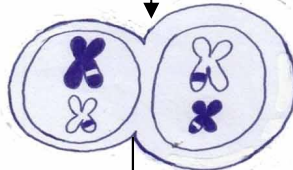
متافاز I



آنافاز I



تلوفاز I



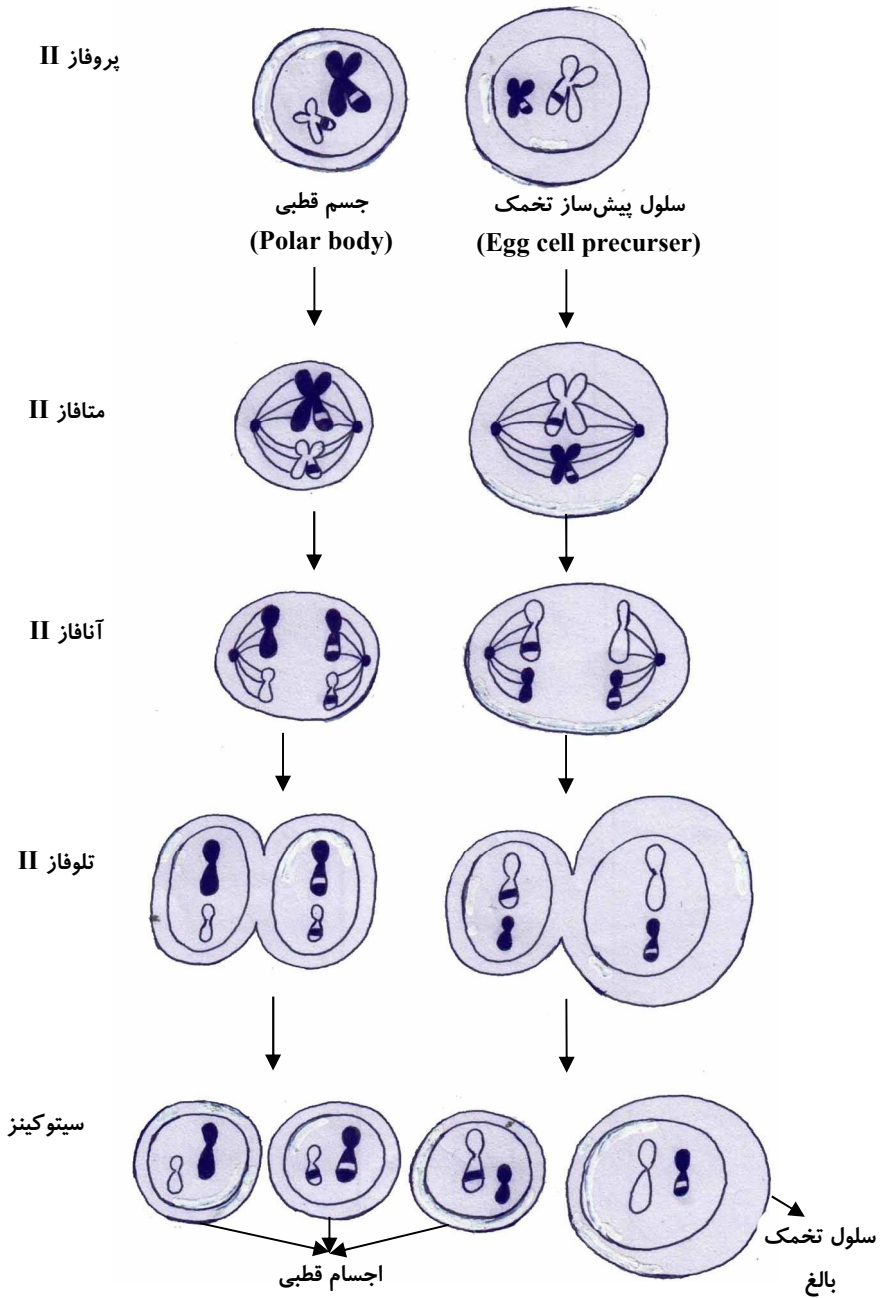
سیتو کینز

← جسم قطبی

→ سول پیش‌ساز تخمک

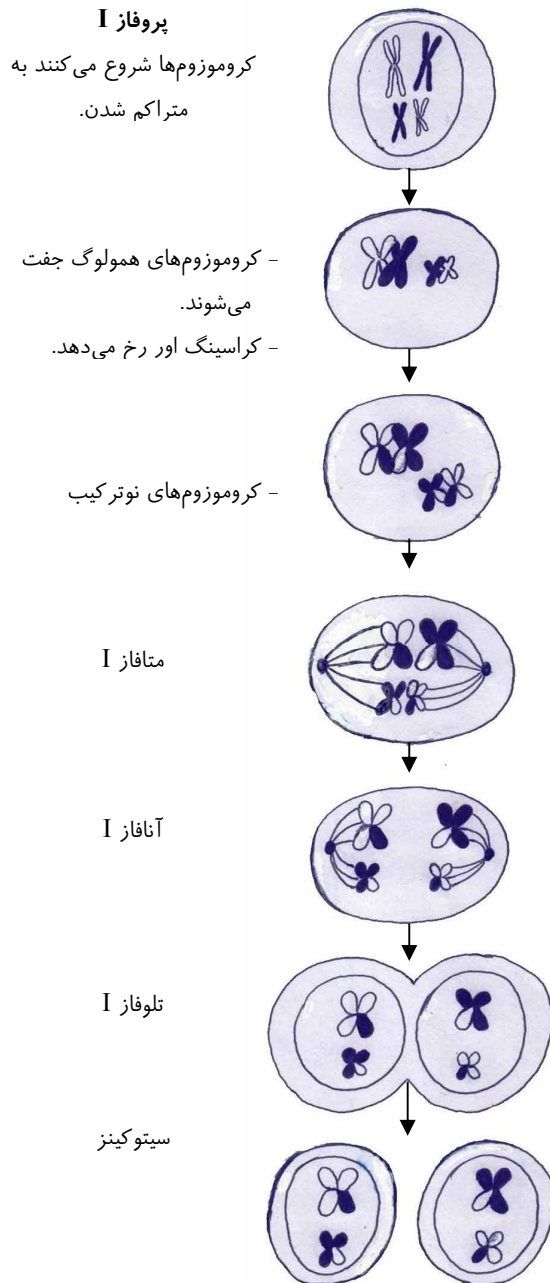
تصویر ۲۱: میوز I در زنان

میوز II در زنان



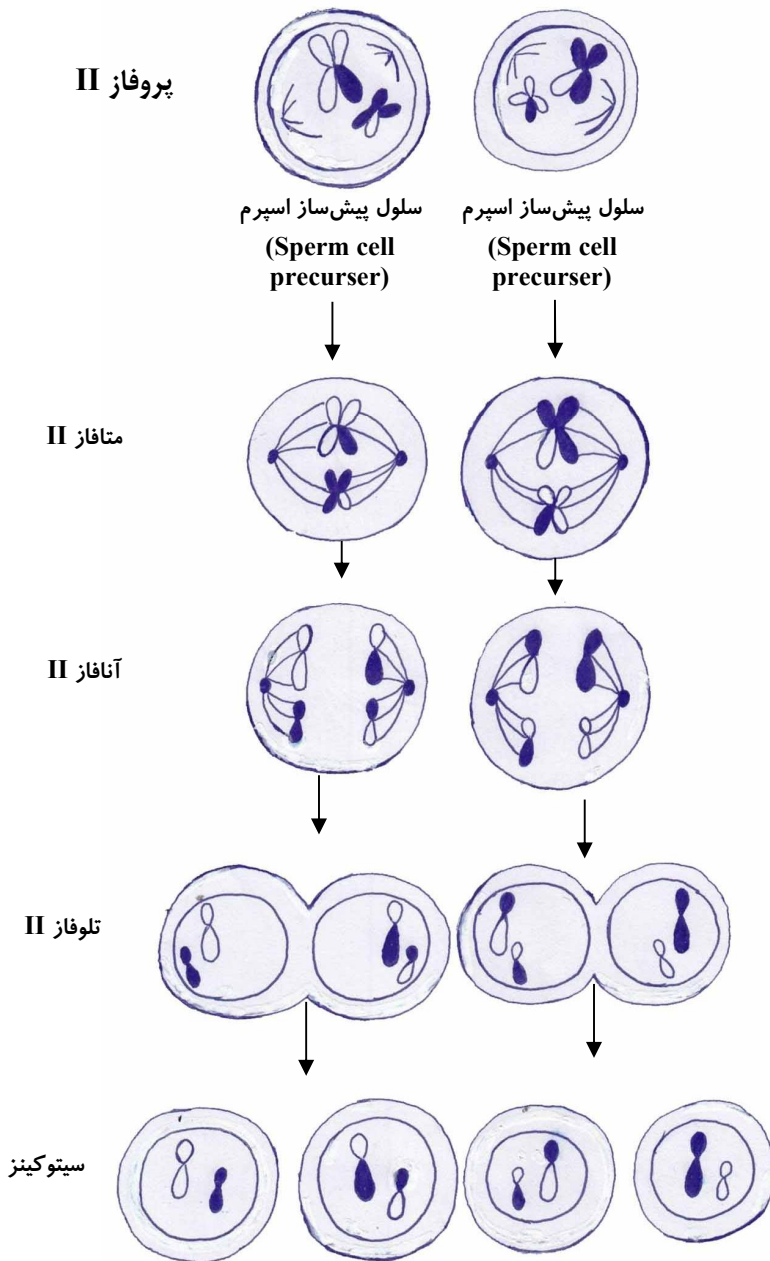
تصویر ۲۲: میوز II در زنان

میوز I در مردان

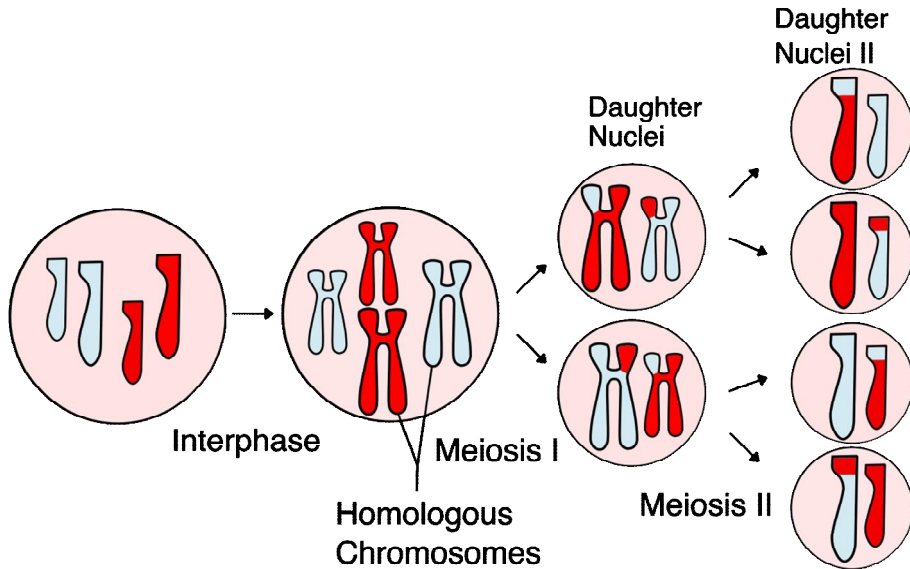


تصویر ۲۳: میوز I در مردان

میوز II در مردان



تصویر ۲۴: میوز II در مردان



تصویر ۲۵: کاهش تعداد کروموزوم و تبادل ماده ژنتیکی طی میوز

بسیاری از جانداران، به منظور تولید مثل، گامت تولید می‌کنند و امکان ترکیب آن‌ها را با یکدیگر فراهم می‌سازند. جانداران دیپلوئید، گامت‌های هاپلوئید ایجاد می‌کنند. بدیهی است که اگر گامت‌ها هاپلوئید نبودند، تعداد کروموزوم‌ها از نسلی به نسل دیگر پیوسته رو به افزایش می‌گذاشت و در واقع در هر نسل، تعداد کروموزوم‌های جانداران دو برابر می‌شد.

جانوران نر، طی فرایند اسپرم‌زایی، اسپرم تولید می‌کنند. دیواره‌ی داخلی لوله‌های اسپرم‌ساز (لایه زاینده) از سلول‌هایی به نام اسپرماتوگونی ساخته شده است، که این سلول‌ها پی در پی تقسیم می‌توز انجام می‌دهند و تعداد زیادی سلول به نام اسپرماتوسیت اولیه تولید می‌کنند. بعضی از این اسپرماتوسیت‌های اولیه تقسیم میوز انجام می‌دهند. از هر اسپرماتوسیت اولیه طی میوز I، ۲ سلول اسپرماتوسیت ثانویه و از هر اسپرماتوسیت ثانویه طی میوز II، ۲ سلول اسپرماتید تولید می‌شود. در نهایت اسپرماتیدها تمایز یافته و اسپرم ایجاد می‌شود.

در جانوران ماده، تخمک طی فرایند تخمک‌زایی تولید می‌شود. سلول‌های اووگونی (لایه‌ی زاینده‌ی تخمدان در دوران جنینی)، در دوران جنینی رشد کرده و وارد میوز I می‌شوند و اووسیت‌های اولیه را ایجاد می‌کنند. این اووسیت‌های اولیه تا سن بلوغ بدون فعالیت، در مرحله‌ی پروفاز I متوقف می‌شوند. از سن بلوغ تا دوران یائسگی، هر ماه یکی از این اووسیت‌های اولیه، تقسیم میوز را از سر می‌گیرد و به دلیل سیتوکینز نامساوی، از هر اووسیت اولیه، یک سلول هاپلوئید بزرگ به نام اووسیت ثانویه و یک سلول هاپلوئید کوچک به نام جسم قطبی یا گویچه‌ی قطبی ایجاد می‌شود.

اووسیت ثانویه پس از ترک تخمدان، در صورت لقاح با اسپرم، میوز II را انجام می‌دهد. میوز II نیز با سیتوکینز نامساوی همراه است. سلول بزرگ ایجاد شده پس از رشد به اوول یا تخمک تبدیل می‌شود (ovule) و سلول کوچک نیز به دومین گویچه‌ی قطبی تبدیل می‌شود و می‌میرد (اولین گویچه‌ی قطبی نیز می‌تواند میوز II را انجام دهد و ۲ عدد دومین گویچه‌ی قطبی ایجاد کند اما در نهایت گویچه‌های قطبی می‌میرند).

مواد مخدر، الکل، پرتوهای فرابنفش، رادیواکتیو و اشعه‌ی X، ممکن است سبب اختلال در گامت‌زایی و تشکیل اسپرم و تخمک‌های غیرعادی شوند.

فصل چهارم

هماندسازی DNA (DNA Replication):

فرایندهای سلولی مهم نظیر همانند سازی DNA¹، رونویسی و ترجمه، طی مرحله‌ی اینترفاز رخ می‌دهند، چون طی اینترفاز، DNA به صورت شل پیچ خورده است (برخلاف مرحله‌ی متافاز میتوز که DNA به صورت فشرده می‌باشد). پیچ خوردگی شل DNA در اینترفاز به آنزیم‌ها اجازه می‌دهد که به نوکلئوتیدهای DNA دسترسی پیدا کنند.

در انسان‌ها، همانند سازی DNA به طور همزمان در تعداد زیادی از نقاط DNA شروع می‌شود. به مکان‌های شروع همانند سازی و تکثیر DNA، منشأ و خاستگاه همانندسازی (ORI)² گویند، این مکان‌ها در طول دو رشته‌ی DNA در هر کروموزوم، پراکنده اند.

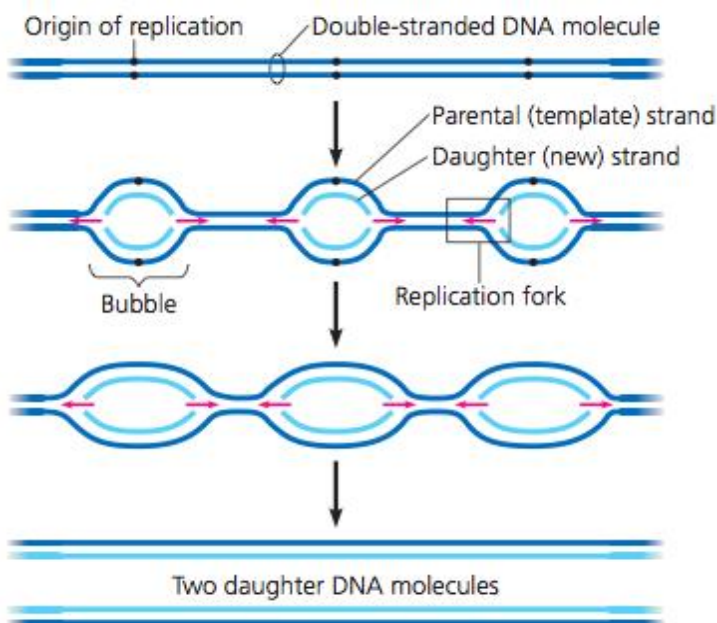
وقتی همانندسازی DNA آغاز می‌شود، دو رشته‌ی DNA در هر ORI، از هم باز می‌شوند. همچنان که دو رشته از هم جدا می‌شوند، به نظر می‌رسد که یک حباب درون مارپیچ دوتایی DNA تشکیل می‌شود. به این نواحی باز شده ی DNA، حباب‌های همانند سازی گویند. درون هر حباب همانندسازی، رشته‌های جدید DNA، شکل می‌گیرد. باید یادآور شد که همیشه A با T و همیشه C با G جفت می‌شود، و هر کدام از رشته‌های از هم جدا شده ی DNA به عنوان الگو می‌باشد تا یک مارپیچ دوتایی جدید DNA را بسازند. همانندسازی DNA در محل ORI شروع می‌شود و در دو جهت به سمت خارج و دور از ORI پیش می‌رود تا زمانی که حباب همانندسازی به نزدیکترین حباب همانندسازی در

1. DNA replication

2. Origin of Replication

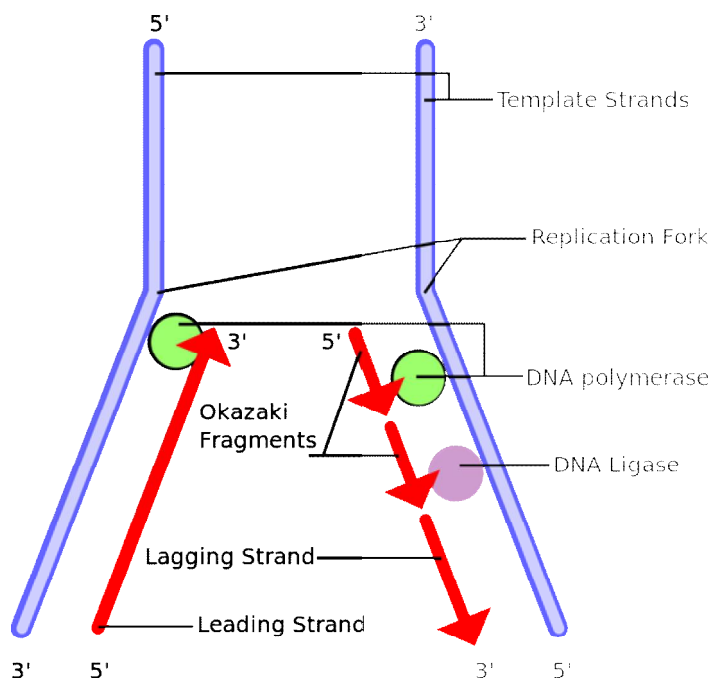
سمتِ دیگر خود می‌رسد. از آنجایی که یک رشته‌ی اولیه و اصلی برای ساختن مارپیچ دوتایی جدید استفاده می‌شود، همانندسازی DNA نیمه محافظت شده^۱ در نظر گرفته می‌شود.

دو رشته‌ی جدید DNA که داخل حباب همانندسازی تشکیل می‌شوند را با عنوان رشته‌ی پیشرو (leading strand) و رشته‌ی پیرو (lagging strand) می‌نامند. رشته‌ی پیشرو طی فرایندی پیوسته از سمت 5' به سمت 3' ساخته می‌شود. رشته‌ی پیرو از تعداد زیادی قطعات کوچک به نام قطعات اُکازاکی^۲ ساخته می‌شود. رشته‌ی پیرو از تعداد زیادی تکه‌های کوچک تشکیل می‌شود، چون توالی‌های DNA فقط می‌توانند از سمت 5' به سمت 3' تولید شود نه از 3' به سمت 5'. همچنان که حباب همانندسازی رشد می‌کند، قطعات 3' جدید اُکازاکی ساخته می‌شوند. این قطعات اُکازاکی سپس به هم وصل می‌شوند تا یک رشته‌ی پیوسته و طولانی تری از DNA را تشکیل دهند.



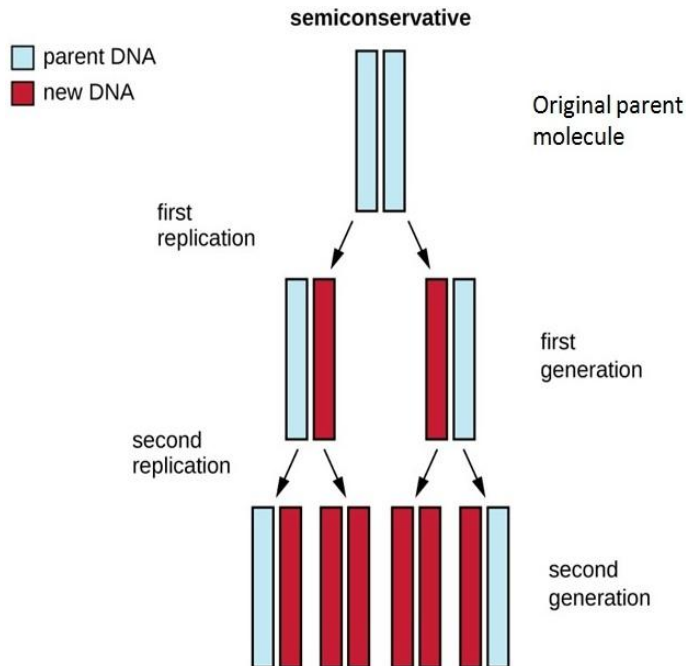
تصویر ۲۶: حباب‌های همانندسازی در DNA

1. Semiconservative
2. Okazaki fragments



تصویر ۲۷: چنگال همانندسازی و رشته‌های پیشرو و پیرو در DNA

در هر ملکول DNA، پس از n نسل همانندسازی، 2^n ملکول حاصل می‌شود. مثلاً اگر یک ملکول DNA، ۲ نسل همانندسازی کند، از آن ۴ ملکول DNA حاصل می‌شود و اگر ۳ نسل همانندسازی کند از آن ۸ ملکول DNA حاصل می‌شود $2^3 = 8$. در زمان همانندسازی همواره دو رشته‌ی DNA مادری از هم جدا می‌شوند و در مقابل آن‌ها رشته‌های جدید قرار می‌گیرد. بنابراین هر چند نسلی که همانندسازی رخ دهد، همواره ۲ ملکول وجود دارد که یک رشته‌ی مادری و یک رشته جدید دارند، و سایر ملکول‌ها دارای ۲ رشته‌ی جدید هستند؛ و یا می‌توان گفت در هر نسل از کل رشته‌های حاصله دو تا از رشته‌ها مادری و سایر آن‌ها جدید هستند.



تصویر ۲۸: ملکول‌های DNA والد و دختر پس از دو نسل همانندسازی

طی فرایند همانندسازی DNA، DNA کپی می‌شود. وقایع مرتبط با همانندسازی DNA در سلول‌های یوکاریوت طی مرحله‌ی S (synthesis) اتفاق می‌افتد. همانندسازی DNA زمانی شروع می‌شود که یک آنزیم پیوندهای میان بازهای مکمل را بشکند. با شکسته شدن پیوندهای میان بازهای مکمل، بازها در معرض دید قرار می‌گیرند، یعنی آنزیم دیگری می‌تواند این بازها را بخواند و از آن‌ها برای ساختن دو رشته جدید DNA با بازهای مکمل، استفاده کند. دو ملکول دخترِ DNA که به این ترتیب ایجاد می‌شود هر کدام دارای یک رشته از ملکول DNA والد، و یک رشته‌ی جدید هستند که این رشته‌ی جدید با رشته‌ی والد مکمل است. در نتیجه دو ملکول دختر، هر دو شبیه به ملکول والد هستند. به این ترتیب همانندسازی DNA، فرایندی نیمه حفاظت شده^۱ است، چون نیمی از ملکول DNA والد، در

هر یک از ملکول‌های DNA دختری، حفظ می‌شود. مدل تکثیر نیمه حفاظتی DNA توسط Watson و Crick ارائه شد.

همچنان که دو رشته‌ی DNA در ناحیه‌ی ORI از هم باز می‌شوند حباب‌های همانندسازی تشکیل می‌شوند. پروکاریوت‌ها نظیر باکتری‌ها یک حباب همانندسازی دارند اما کروموزوم‌های یوکاریوت‌ها، تعداد زیادی حباب همانندسازی دارند.

همانطور که ذکر شد، همانندسازی از نقاط ORI شروع می‌شود (خاستگاه‌های همانندسازی). دو رشته‌ی DNA که از هم باز می‌شوند، چنگال‌های همانندسازی را شکل می‌دهند که ناحیه‌ی ای شبیه به Y می‌باشد (Replication forks). رشته‌های جدید DNA در چنگال‌های همانندسازی رشد می‌کنند.

گام‌های همانندسازی:

گام اول: آنزیم هلیکاز، رشته‌های DNA را درون یک حباب همانندسازی، از هم جدا می‌کند و به دو نیمه تقسیم می‌کند، و باعث می‌شود یک چنگال همانندسازی تشکیل شود.

گام دوم: آنزیم پریماز (Primase)، قطعات کوتاهی از RNA را به محل همانندسازی وارد می‌کند و پیام می‌دهد که آنزیم بعدی از کجا همانندسازی DNA را شروع کند.

گام سوم: پس از آنکه پریماز، قطعات RNA را وارد کرد، آنزیم DNA پلیمراز، متوجه می‌شود که از کجا بایستی نوکلئوتیدها را اضافه کند. آنزیم DNA پلیمراز، اضافه کردن نوکلئوتیدها را از سمت 5' به سمت 3' انجام می‌دهد.

گام چهارم: قطعات RNA که به وسیله آنزیم پریماز به رشته‌ی جدید DNA اضافه شده بود، به DNA تعلق ندارد و از جنس RNA می‌باشد، لذا بایستی برداشته شود. آنزیم اگزونوکلیاز، قطعات RNA (به نام پرایمر: Primer) را بر می‌دارد و آنزیم DNA پلیمراز فضاهای خالی را با نوکلئوتیدهایی از جنس DNA پُر می‌کند.

گام پنجم: بعد از اتمام همانندسازی و کنترل کردن خطاها، آنزیم لیگاز رشته DNA را که در یک حباب تشکیل شده به رشته‌ی DNA جدید که در حباب‌های همانندسازی طرفین تشکیل شده، می‌چسباند.

وقایع مرتبط با همانندسازی DNA در رشته پیشرو (Leading strand):

- (۱) آنزیم هلیکاز، زیپ DNA را باز می‌کند.
- (۲) آنزیم DNA پلیمراز، در طول رشته‌ی الگوی DNA از سر 3' به سمت 5' سر می‌خورد و رشته‌ی پیشرو را که مکمل رشته‌ی الگوی DNA می‌باشد، از سمت 5' به سمت 3' می‌سازد.
- (۳) آنزیم پریماز، مکان همانندسازی را ترک می‌کند و نوکلئوتیدها یک به یک توسط DNA پلیمراز به رشته‌ی پیشرو اضافه می‌شوند و سپس آنزیم DNA لیگاز، انتهای رشته‌ی پیشروی ساخته شده را به ابتدای رشته‌ی پیشرو در حباب همانندسازی بعدی وصل می‌کند.

وقایع مرتبط با همانندسازی DNA در رشته پیرو (Lagging strand):

- (۱) آنزیم هلیکاز، زیپ دو رشته‌ی DNA را باز می‌کند.
- (۲) آنزیم پریماز، رشته‌ی DNA را برای شروع همانندسازی آماده می‌کند.
- (۳) آنزیم DNA پلیمراز، در طول رشته‌ی الگوی DNA از سر 3' به سر 5' حرکت می‌کند و قطعات اُکازاکی را که مکمل رشته‌ی الگوی DNA می‌باشند از سمت 5' به سمت 3' می‌سازد.
- (۴) آنزیم پریماز، مکان همانندسازی را ترک می‌کند و نوکلئوتیدها یک به یک توسط DNA پلیمراز اضافه می‌شوند.
- (۵) آنزیم DNA لیگاز، قطعات اُکازاکی را به یکدیگر وصل می‌کند.

نکات مرتبط با همانندسازی:

- ✓ دو رشته‌ی DNA به وسیله آنزیم هلیکاز از هم باز می‌شوند.
- ✓ آنزیم هلیکاز پیوندهای هیدروژنی میان هر جفت باز را می‌شکند و اجازه می‌دهد که آنزیم DNA پلیمراز به رشته‌ی الگوی DNA وصل شود.
- ✓ تشکیل چنگال‌های همانندسازی، سرعت همانندسازی DNA را افزایش می‌دهند.

✓ آنزیمی به نام توپوایزومیراز^۱، به دو چنگکِ حبابِ همانندسازی وصل می‌شود و همزمان که دو رشته‌ی DNA از هم جدا می‌شوند، این آنزیم شدتِ پیچ خوردگی و فشردگی دو رشته‌ی الگوی DNA را کاهش می‌دهد.

✓ قبل از آنکه رشته‌های جدید DNA بخواهند تشکیل شوند، لازم است پرایمرهای RNA^۲ در مکان همانندسازی حاضر شوند، تنها در اینصورت است که DNA پلیمراز می‌تواند نوکلئوتیدهای جدید را به مکان همانندسازی اضافه کند.

✓ پرایمر^۳ آنزیمی است که پرایمر RNA را می‌سازد.

✓ آنزیم DNA پلیمراز، نوکلئوتیدهای مکمل رشته‌های الگو را یک به یک اضافه می‌کند تا رشته‌ی جدید DNA تشکیل شود. این نوکلئوتیدها به صورت آزاد در هسته شناور هستند.

✓ خاستگاه‌ها و نقاط شروع همانندسازی (ORIs)، معمولاً دارای توالی خاصی از نوکلئوتیدها هستند.

✓ طولیل شدن رشته‌ی جدید DNA در محل چنگالِ همانندسازی، توسط آنزیم DNA پلیمراز و چینش نوکلئوتیدها توسط این آنزیم، سرعت می‌گیرد.

✓ نرخ و میزان طولیل شدن رشته‌ی جدید DNA در باکتری، حدوداً ۵۰۰ نوکلئوتید در ثانیه، و در سلول‌های انسانی ۵۰ نوکلئوتید در ثانیه است.

✓ هر نوکلئوتیدی که به رشته‌ی جدید DNA اضافه می‌شود (یا هر مونومری که اضافه می‌شود) دو گروه فسفاتِ خود را از دست می‌دهد. چون هر نوکلئوتید ابتدا به صورت دی‌توکسی ریبونوکلئوزید تری فسفات است و ۳ گروه فسفات دارد. واکنش هیدرولیزِ گروه فسفات، واکنشی انرژی زا می‌باشد (exergonic reaction)، به همین دلیل باعث می‌شود پلیمریزاسیون نوکلئوتیدها صورت گیرد و رشته‌ی جدید DNA تشکیل شود.

✓ DNA پلیمراز هر بار فقط می‌تواند به انتهای 3' رشته‌ی ساخته شده، نوکلئوتیدِ بعدی را اضافه کند. نوکلئوتیدِ بعدی از سرِ 5' خود به رشته‌ی قبلی اضافه می‌شود و مجدداً یک

-
1. Topoisomerase
 2. RNA primer
 3. Primase

انتهای 3' ایجاد می‌شود که نوکلئوتیدِ بعدی بتواند اضافه شود. به این ترتیب DNA پلیمراز از 5' به 3'، رشته‌ی جدید را می‌سازد.

✓ آنزیم DNA پلیمراز فقط می‌تواند یک نوکلئوتید را به رشته‌ی پلی نوکلئوتیدی که به رشته الگوی DNA متصل است، اضافه نماید. یعنی باید یک رشته‌ی پلی نوکلئوتیدی از قبل وجود داشته باشد که DNA پلیمراز کارش را شروع کند. بنابراین آنزیم DNA پلیمراز، آغازگرِ همانند سازی نیست و نمی‌تواند خودش به تنهایی اولین نوکلئوتید را برای ساخت رشته‌ی جدید بیاورد و به همدیگر و رشته‌ی الگو بچسباند. این آنزیم هر بار نوکلئوتیدها را باید به انتهای یک زنجیره که از قبل موجود می‌باشد اضافه کند، که به این زنجیره‌ی اولیه، پرایمر می‌گویند (Primer). پرایمر DNA نیست، بلکه قطعه‌ی کوتاهی از RNA است و آنزیمی به نام پریماز، پرایمر را می‌سازد.

✓ یکسری پروتئین به نام Single strand binding proteins (پروتئین‌های متصل شونده به رشته‌ی منفرد)، به صورت طولی به هر یک از دو رشته‌ی الگوی DNA که از هم باز شده‌اند وصل می‌شوند و این رشته‌های الگو را صاف و مستقیم نگه می‌دارند، تا به این ترتیب رشته‌ی جدید DNA بتواند ساخته شود.

✓ طی سنتز رشته‌ی جدید DNA، آنزیم DNA پلیمراز کار خودش را بررسی می‌کند و غلط‌گیری انجام می‌دهد. اگر یک نوکلئوتید اشتباه اضافه شود، DNA پلیمراز آن را قطع می‌کند و آن را با نوکلئوتید صحیح جایگزین می‌کند. یعنی هر بار که نوکلئوتیدی به رشته‌ی جدید اضافه شود، DNA پلیمراز از سر 3' به عقب بر می‌گردد تا نوکلئوتید را بررسی نماید، در صورت بروز اشتباه ویرایش انجام می‌دهد و مجدداً به حرکت خودش از 5' به 3' ادامه می‌دهد و نوکلئوتیدها را به رشته‌ی جدید اضافه می‌کند.

✓ در واقع DNA پلیمراز خودش یک آنزیمی دارد که ویرایش و ترمیم را انجام می‌دهد. این آنزیم نوکلئوتید اشتباه را بر می‌دارد و آن را با نوکلئوتید صحیح جایگزین می‌کند.

✓ برخی از خطاها و اشتباهات هنگام همانندسازی از دست ویرایش و ترمیم فرار می‌کنند. از طرفی مواد شیمیایی و اشعه‌ی فرابنفش هم می‌توانند به DNA آسیب بزنند. به این تغییرات در توالی DNA، جهش می‌گویند.

✓ جهش‌ها می‌توانند عوارض جدی بر عملکرد یک ژن مهم داشته باشند و عملکرد سلول را مختل کنند. با این وجود برخی از جهش‌ها می‌توانند مفید باشند و به سازگاری و رشد بدن کمک کنند. مثلاً جهش‌هایی که سبب تنوع آنتی بادی‌ها در بدن می‌شوند.

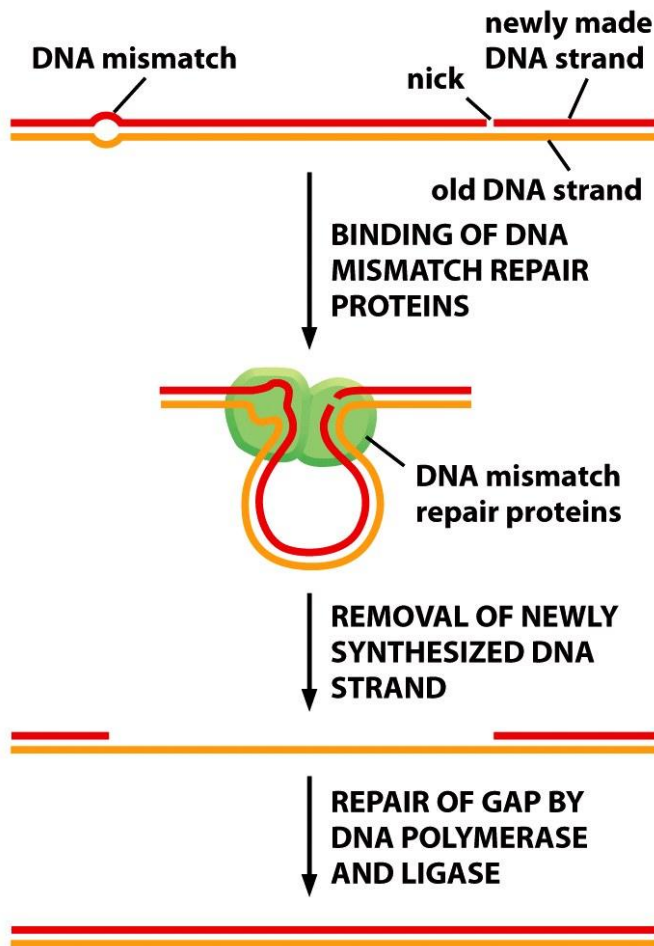
✓ DNA پلیمرز در ابتدای همانندسازی به ازای هر 10^7 جفت باز (یعنی بازهای G,C,T,A) ۱ خطا و اشتباه دارد، سپس آنزیم‌ها فرایند غلط‌گیری و ویرایش اشتباهات را انجام می‌دهند. حالا نرخ و میزان اشتباهات جدید در DNA که غلط‌گیری و ویرایش شده، مورد به ازای هر ۱ میلیارد جفت باز است.

✓ به ندرت سیستم و فرایند همانندسازی و فرایند ترمیم، یک خطا و اشتباه را نمی‌توانند ویرایش کنند، لذا همانطور که گفته شد ممکن است این خطا در DNA پایدار شود، به چنین تغییر پایداری، جهش می‌گویند، که می‌تواند عوارض شدیدی داشته باشد. جهشی که فقط یک جفت نوکلئوتید را تحت تأثیر قرار می‌دهد، می‌تواند به شدت بر سلامتی و عملکرد آن عضو از بدن یا به طور کلی یک موجود زنده اثر سوء بگذارد، به خصوص اگر جهش در یک بخش حیاتی و مهم از توالی DNA رخ داده باشد. از آنجایی که ساختار و فعالیت هر پروتئین به ترکیب آمینواسیدی آن بستگی دارد، پروتئینی که توالی آمینواسیدی آن تغییر کرده باشد، ممکن است عملکرد ضعیف و یا فاقد عملکرد در بدن باشد.

✓ غیر از اینکه آنزیم‌های موجود در ماشین همانندسازی، ویرایش‌ها و غلط‌گیری‌ها را در رشته‌ی جدید DNA انجام می‌دهند، سیستم غلط‌گیری دیگری نیز وجود دارد که به آن Mismatch Repair system گویند. علی‌رغم آنکه ماشین همانندسازی، فعالیت خودترمیمی و خوداصلاحی دارد، باز هم خطا و اشتباه طی همانندسازی رخ می‌دهد، خوشبختانه سلول یک سیستم backup دارد که به آن DNA mismatch repair گویند، که وظیفه اش اصلاح و ویرایش کردن خطاهای نادری است که اتفاق می‌افتد. در واقع این سیستم ۹۹٪ اشتباهات ماشین همانندسازی را اصلاح می‌کند.

✓ طی همانندسازی DNA، بدون حضور سیستم mismatch repair، میزان بروز خطا، حدوداً ۱ خطا به ازای هر 10^7 نوکلئوتیدی است که کپی می‌شود و با حضور و فعالیت سیستم mismatch، میزان بروز اشتباه، ۱ خطا به ازای هر 10^9 نوکلئوتیدی است که کپی می‌شود.

✓ مواد شیمیایی و اشعه‌ی فرابنفش به DNA در سلول‌های بدن ما، آسیب می‌زنند. سلول‌ها بایستی به طور مداوم، DNA آسیب دیده را تعمیر و ترمیم کنند. وقتی بیش از ۵۰ آنزیم ترمیمی، قسمت‌های آسیب دیده‌ی DNA را بر می‌دارند و جدا می‌کنند، به این نوع از ترمیم DNA، Excision repair (ترمیم بُرشی) گویند. DNA پلیمراز و DNA لیگاز، نوکلئوتیدهای جدید را به جای قطعه‌ی بریده شده جایگزین و به هم وصل می‌کنند.



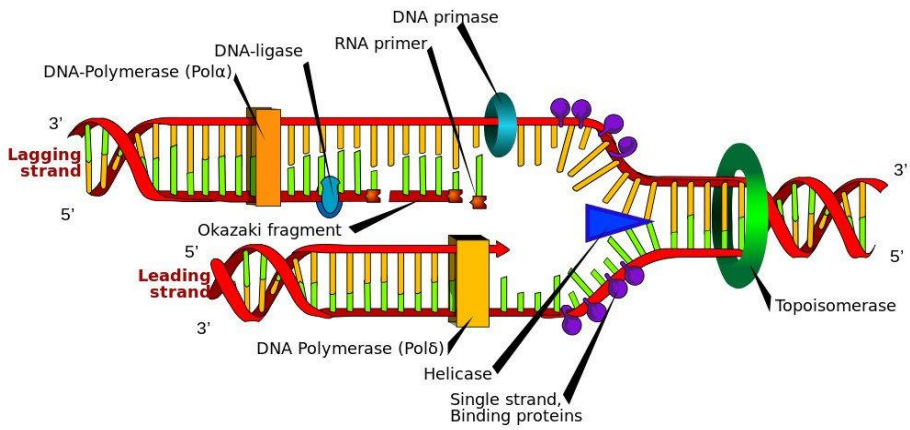
تصویر ۲۹: سیستم ترمیم اشتباهات همانندسازی در DNA

خلاصه ی همانندسازی DNA:

به طور کلی می‌توان اینچنین عنوان کرد که همانندسازی DNA فرایندی است که به واسطه‌ی آنزیم‌ها انجام شده و جلو می‌رود. ابتدا آنزیم هلیکاز، ماریپیچ دوتایی و مادری DNA را از هم باز می‌کند. سپس پروتئین‌های متصل شونده (binding proteins) به هر کدام از رشته‌های از هم باز شده ی DNA وصل شده و آن‌ها را ثابت نگه می‌دارند.

آنزیم پریماز، قطعات کوتاه پرایمر را به رشته‌ی الگو ملحق می‌کند. آنزیم DNA پلیماز، نوکلئوتیدهای مکمل رشته‌ی الگو را می‌آورد و متصل می‌کند تا رشته جدید DNA تشکیل شود. آنزیم اگزونوکلاز، پرایمر RNA، را بر می‌دارد و به جای آن نوکلئوتیدی از جنس DNA و مکمل با رشته‌ی الگو را قرار می‌دهد. آنزیم لیگاز، قطعات اُکازاکی را به هم وصل می‌کند و شکاف‌هایی که در زنجیره ی قند-فسفات وجود دارد، درزگیری می‌کند و جای آن‌ها را پر می‌کند.

- آنزیم پریماز روی رشته‌ی lagging چندین نقطه‌ی شروع (یعنی چندین primer وارد می‌کند) ایجاد می‌کند، در صورتی که روی رشته‌ی leading، برای آغاز همانندسازی و شروع فعالیت DNA پلیماز، فقط یک Primer لازم است.
- قطعات اُکازاکی که به وسیله ی DNA پلیماز تشکیل می‌شوند، حدوداً ۲۰۰-۱۰۰ نوکلئوتید طول دارند.
- دانشمند ژاپنی که زیست شناس ملکولی بوده، به نام Reiji Okazaki، اولین بار قطعات اُکازاکی را کشف کرد.
- آنزیم اگزونوکلاز، به همراه سه نوع متفاوت از آنزیم DNA پلیماز، به ویرایش و غلط گیری رشته‌ی جدید کمک می‌کند، تا اشتباهی رخ ندهد.



تصویر ۳۰: فرایند همانندسازی DNA

فصل پنجم

جهش‌ها (Mutations) در ژن‌ها:

همانطور که در فصل‌های قبل ذکر شد، بیش‌ترین زمان سلول، در مرحله‌ی اینترفاز سپری می‌شود، و کروموزوم‌ها در این مرحله در حالت پیچ‌خوردگی شل قرار دارند. طی تقسیم سلول سوماتیک بدن، یا همان میتوز، کروموزوم‌ها به صورت محکم‌تری پیچ می‌خورند. همچنین زمانی که قرار است سلول‌های پیش‌ساز به اسپرم و تخمک بالغ تبدیل شوند، یعنی طی میوز نیز کروموزوم‌ها متراکم و فشرده می‌شوند. میوز دو مرحله‌ی مجزا دارد، میوز I و میوز II. میوز I را با عنوان تقسیم کاهشی و میوز II را با عنوان تقسیم برابر، توصیف می‌کنند.

هر کروموزوم یک ملکول DNA دارد. ملکول DNA، به صورت مارپیچ دو رشته‌ای می‌باشد و چندین بار پیچ‌خورده و روی خودش تا می‌خورد. DNA از ۴ باز تشکیل شده است: آدنین، تیمین، سیتوزین و گوانین.

در طول رشته‌های DNA، در فواصل نامنظم، ژن‌ها قرار دارند. ژن‌ها، پیام‌هایی هستند که به بدن دستور می‌دهند که چگونه رشد و عمل کند. در واقع ژن‌ها خودشان در بدن کاری انجام نمی‌دهند. بلکه حاوی پیامی هستند که این پیام از روی DNA به صورت mRNA کپی می‌شود. این فرایند، رونویسی نامیده می‌شود. mRNA نیز از نوکلئوتیدها تشکیل شده است اما برخلاف DNA، یک ملکول تک رشته‌ای می‌باشد و به جای تیمین از باز اوراسیل استفاده می‌کند. mRNA به یک فرآورده‌ی کاربردی تبدیل می‌شود یعنی یک پروتئین. پروتئین‌ها از آمینواسیدها تشکیل شده‌اند. به فرایند تبدیل پیام mRNA به پروتئین، ترجمه گویند. دو نوع دیگر از RNA نیز به فرایند ترجمه کمک می‌کنند یعنی tRNA و rRNA.

رونویسی، ترجمه و تکثیر DNA، طی مرحله‌ی اینترفاز رخ می‌دهند، یعنی زمانی که DNA با تراکم کمتری پیچ‌خورده است. بیماری ژنتیکی می‌تواند در اثر جهش‌ها در توالی‌های DNA رخ دهد.

افراد به طور طبیعی ۴۶ کروموزوم دارند، به صورت دو مجموعه‌ی ۲۳ تا‌ی‌ی. ۲۲ جفت کروموزوم، اتوزوم هستند، و جفت کروموزوم شماره ۲۳، کروموزوم‌های جنسی هستند (X و Y). تهیه‌ی نقشه‌ی کروموزوم یا کاریوتایپ^۱ می‌تواند به بررسی تعداد کروموزوم‌ها و ساختار آن‌ها در یک بیمار کمک کند.

گاهی افراد با ۴۷ کروموزوم متولد می‌شوند. کروموزوم اضافه معمولاً از شماره‌ی ۱۳، ۱۸، ۲۱، X یا Y می‌باشد. افرادی که با یک کروموزوم اتوزوم اضافه متولد می‌شوند (یعنی ۱۳، ۱۸ یا ۲۱) دارای ناهنجاری در اعضای بدن و عقب افتادگی ذهنی هستند. افرادی که دارای کروموزوم جنسی اضافه هستند (یعنی X یا Y)، دارای ناهنجاری در اعضای بدن و عقب افتادگی ذهنی نیستند.

مونوزومی زمانی بروز می‌کند که یک فرد فقط با ۴۵ کروموزوم متولد می‌شود. تنها نمونه‌ی مونوزومی که قابلیت زیستن دارد، سندرم تریز^۲ می‌باشد (X, ۴۵). افرادی که سندرم تریز دارند، از کروموزوم‌های شماره‌ی ۱ تا ۲۲، دو نسخه دارند اما فقط یک کروموزوم جنسی دارند یعنی X. تمامی افراد مبتلا به سندرم تریز، دختر هستند.

همچنین افراد ممکن است با یک مشکل ساختاری در کروموزوم متولد شوند. این مشکلات ساختاری می‌توانند متعادل یا نامتعادل باشند. افرادی که دارای ایرادی در ساختار کروموزوم هستند اما بازآرایی کروموزومی متعادلی دارند، ممکن است هیچگونه علائم بالینی نداشته باشند، اما افرادی که بازآرایی کروموزومی نامتعادل و نامتوازن دارند احتمالاً دارای ناهنجاری در اعضای بدن و عقب افتادگی ذهنی خواهند بود. مشکلات ساختاری کروموزوم، می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- بازآرایی پیچیده^۳
- درج^۴
- جابه‌جایی
- انواع حذف‌ها
- واژگونی
- مضاعف شدن
- ایزوکروموزوم‌ها

1. Karyotype
2. Turner
3. Complex Rearrangement
4. Insertion

جهش‌ها (Mutations) در ژن‌ها:

در یک سلول زنده، DNA دچار تغییرات شیمیایی مکرری می‌شود، به خصوص زمانی که DNA تکثیر می‌شود (یعنی در مرحله S، در چرخه سلولی یوکاریوت‌ها). اکثر این تغییرات شیمیایی به سرعت ترمیم می‌شوند و منجر به جهش نخواهند شد. بنابراین می‌توان گفت که جهش به نوعی، شکست در فرایند ترمیم و تعمیر DNA، می‌باشد. انواع جهش شامل موارد زیر می‌باشد:

■ جهش‌های نقطه‌ای (یا تعویض یک باز منفرد):

در جهش‌های نقطه‌ای یک باز با باز دیگر، تعویض می‌شود. در صورتی که بازهای دو حلقه‌ای (پورین‌ها) نظیر A یا G جانشین یکدیگر شوند و یا بازهای تک حلقه‌ای (پیریمیدین‌ها) نظیر C یا T، جایگزین یکدیگر شوند، جهش نقطه‌ای از نوع transition خواهد بود. اما اگر یک باز پورین جایگزین یک باز پیریمیدین شود یا بالعکس، جهش نقطه‌ای از نوع transversion خواهد بود.

■ جهش‌های Missense:

در این نوع جهش، نوکلئوتید جدید باعث می‌شود کدون تغییر کند، به این ترتیب، نوع آمینواسید در پروتئین نیز تغییر خواهد کرد.

مثال: نظیر بیماری سلول داسی (sickle – cell)

در این بیماری، در هفدهمین نوکلئوتید ژن زنجیره ی بتای هموگلوبین، باز T به جای باز A قرار می‌گیرد، و کدون GAG (که مربوط به گِلوتامیک اسید است) به GTG (که مربوط به اسید آمینه ی والین است) تغییر می‌کند. بنابراین ششمین آمینواسید در زنجیره بتای هموگلوبین، به جای گِلوتامیک اسید، اسید آمینه ی والین خواهد بود.

■ جهش‌های Nonsense:

در صورت بروز چنین جهشی، نوکلئوتید جدید، کدون را به صورتی تغییر می‌دهد که به کدون‌های توقف یا stop مبدل می‌شوند (نظیر TAA , TAG یا TGA). بنابراین ترجمه‌ی mRNA که از روی این ژن جهش یافته رونویسی شده بود، به صورت پیش از موعد متوقف

می‌شود. هر چه قدر چنین جهشی زودتر در ژنی رخ دهد، فراورده‌ی پروتئینی که از روی این ژن تولید می‌شود، کوتاه‌تر خواهد بود، و ممکن است این پروتئین دارای عملکرد نباشد.

■ جهش‌های خاموش Silent mutations:

اکثر آمینواسیدها توسط چندین نوع کدون متفاوت، رمزگذاری شده‌اند. برای مثال در صورتی که در کدون TCT که مربوط به اسید آمینه‌ی سرین^۱ است، سومین باز یعنی T تغییر کند و به جای آن A، C یا G قرار گیرد، باز هم کدون حاصله مربوط به سرین خواهد بود. به چنین جهش‌هایی، جهش‌های خاموش یا بی‌صدا گفته می‌شود، چون در نهایت فراورده‌ای که از روی این ژن تولید می‌شود، تغییر نمی‌کند. چنین جهش‌هایی بر اساس پروتئین تولید شده، قابل شناسایی نخواهند بود، مگر اینکه توالی ژن یا توالی mRNA که از روی این ژن رونویسی شده، به طور دقیق بررسی شود.

■ جهش‌های محل اتصال^۲:

حذف توالی‌های اینترون، به منظور تشکیل mRNA بالغ، بایستی با دقت بالایی انجام شود. سیگنال‌های نوکلئوتید در محل‌های اتصال، دستگاه آنزیمی را برای برش دادن محل مورد نظر، هدایت می‌کند. اگر جهشی، این سیگنال‌ها را تغییر دهد، اینترون برداشته نمی‌شود و به عنوان بخشی از ملکول RNA نهایی همچنان باقی خواهد ماند. ترجمه شدن توالی اینترون، توالی فراورده‌ی پروتئینی را تغییر خواهد داد.

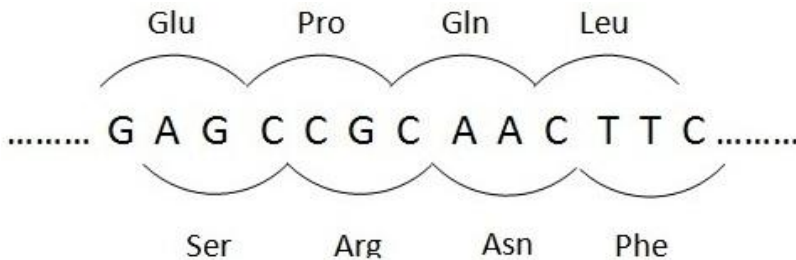
■ درج‌ها^۳ و حذف‌ها (Indels):

جفت بازهای اضافه‌ای ممکن است به توالی یک ژن اضافه (insertions) یا از آن حذف شوند (deletions). تعداد جفت بازهایی که می‌تواند اضافه یا حذف شود از یک تا هزاران باز می‌باشد. در مجموع به چنین جهش‌هایی indels گویند.

Indels شامل یک یا دو جفت باز (یا چندین عدد جفت باز) می‌تواند عواقب ویرانگری برای ژن داشته باشد، چون ترجمه‌ی ژن، تغییر قالب (frameshift) می‌دهد. در تصویر زیر نشان داده شده که چطور با تغییر قالب قرائت یک نوکلئوتید از چپ به راست، یک توالی

-
1. Serine
 2. Splice-site
 3. Insertions

مشابه از نوکلئوتیدها، توالی متفاوتی از آمینواسیدها را رمزگذاری می‌کنند. Indel باعث می‌شود mRNA به گروه‌های سه تایی جدیدی از نوکلئوتیدها ترجمه شود و پروتئینی که با این کدون‌های جدید تولید می‌شود، بی‌ارزش است.



تصویر ۳۱: تغییر قالب (Frameshift).

Glu = گلوتامیک اسید، Arg = آرژینین، Pro = پرولین، Gln = گلوتامین، Asn = آسپاراژین، Phe = فنیل آلانین، Leu = لوسین، Ser = سرین

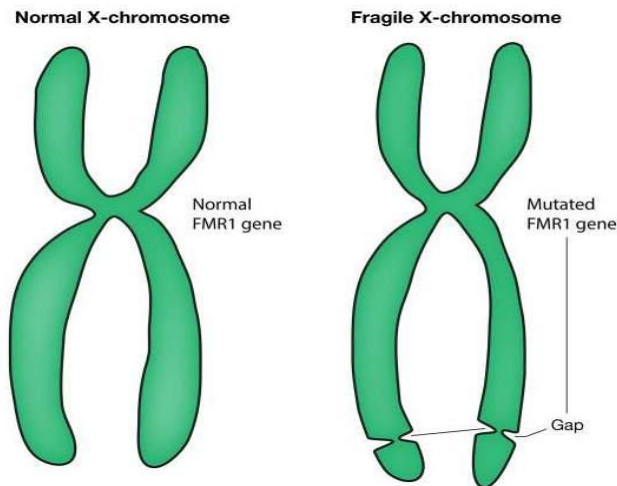
تغییر قالب‌ها (Frameshifts)، اغلب باعث می‌شوند کدون‌های STOP جدید تشکیل شود، بنابراین جهش‌های nonsense ایجاد می‌کنند. بدین ترتیب پروتئین تولید شده تحریف می‌شود و نمی‌تواند آن‌طور که باید برای سلول مفید واقع شود.

در صورتی که indel شامل ۳ نوکلئوتید یا مضربی از ۳ باشند، ممکن است عواقب جدی در بر نداشته باشند، چرا که چارچوب و قاعده‌ی قرائت کدون‌ها را حفظ می‌کنند. با این وجود، تعدادی از بیماری‌های وراثتی انسان، در اثر درج (insertion) تعداد زیادی کپی از نوکلئوتیدهای ۳ تایی مشابه، ایجاد می‌شوند. بیماری هانتینگتون و سندروم X شکننده، نمونه‌هایی از بیماری‌هایی هستند که در اثر تکرار شدن نوکلئوتیدها ایجاد می‌شوند.

سندرم X شکننده: چندین بیماری در انسان‌ها در اثر به ارث بردن ژن‌هایی می‌باشد که قطعات مشابهی از کدون‌ها در این ژن‌ها درج شده‌اند (insertion) و بارها و بارها تکرار شده‌اند. در کروموزوم X انسان، مکانی وجود دارد (locus)، که دارای قطعه‌ای از

نوکلئوتیدها می‌باشد و در آن توالی ۳ تایی از نوکلئوتیدهای CGG، مدام تکرار شده است (CGGCGGCGGCGG,...). تعداد این CGG ها، ممکن است کم باشد در حد ۵، و یا ممکن است تعداد CGG ها به ۵۰ عدد نیز برسد، اما فنوتیپ بد و مضر ایجاد نمی‌کند (چون این نوکلئوتیدهای تکرار شده در ناحیه ای از ژن قرار دارند که رمزگذاری نشده است).

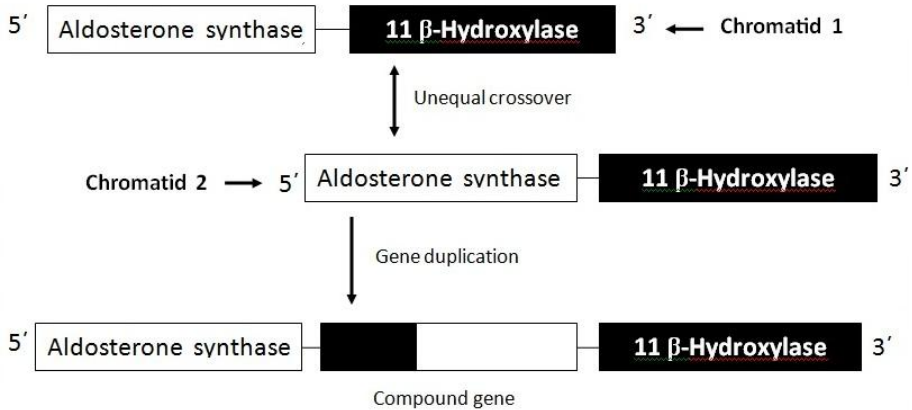
حتی ۱۰۰ بار تکرار شدن این نوکلئوتیدهای ۳ تایی، معمولاً آسیبی ایجاد نمی‌کند. با این وجود، توالی‌های طولانی تر و درازتر از این نوکلئوتیدهای ۳ تایی، تمایل دارند از یک نسل به نسل بعدی طویل تر و درازتر شوند (در حد ۴۰۰۰ بار تکرار). به همین دلیل تنگی و انقباضی در کروموزوم X حادث می‌شود، و آن را تا حدی شکننده می‌کند. مردانی که چنین کروموزومی را به ارث می‌برند (البته قاعده‌تاً کروموزوم X را از مادرانشان به ارث می‌برند) تعدادی از فنوتیپ‌های مضر و بد را از خود نشان می‌دهند نظیر عقب افتادگی ذهنی. زنانی که کروموزوم X شکننده را به ارث می‌برند، به طور خفیفی تحت تأثیر عواقب چنین کروموزومی قرار می‌گیرند (زنان نیز این کروموزوم X شکننده را از مادرانشان به ارث می‌برند؛ چون مردانی که سندرم X شکننده دارند به ندرت پدر می‌شوند).



تصویر ۳۲: کروموزوم X طبیعی و کروموزوم X شکننده

■ مضاعف شدن^۱ در کروموزوم‌ها:

مضاعف شدن در واقع دو برابر شدن قسمتی از ژنوم می‌باشد. طی میوز، وقتی کراسینگ اور، میان کروموزوم‌های همولوگ اتفاق می‌افتد، سبب می‌شود یک کروماتید ژن مضاعف داشته باشد و ژن در کروماتید دیگر حذف شود. در شکل زیر، کراسینگ اور نامساوی سبب شده یک کپی دوم، از ژنی که برای سنتز هورمون استروئیدی آلدسترون لازم است، تولید شود.



تصویر ۳۳: نمونه ای از مضاعف شدن

با این حال، این ژن جدید، در انتهای 5' خود، پروموتورهای^۲ نامناسبی حمل می‌کند (که آن‌ها را از ژن ۱۱-بتا هیدروکسیلاز کسب کرده است)، همین موضوع باعث می‌شود که این ژن با قدرت و شدت بیشتری نسبت به یک ژن طبیعی، بیان شود. ژن جهش یافته غالب است: تمام اعضای یک خانواده (به واسطه ی چهار نسل) که حداقل یک کروموزوم که حامل چنین جهشی (مضاعف شدن) باشد را به ارث ببرد، از فشار خون بالا رنج خواهند برد و احتمال مرگ زودرس در اثر سکنه ی مغزی در آن‌ها وجود دارد.

1. Duplications
2. Promoters

مضاعف شدن ژن به طور مکرر، طی رشد و تکامل یوکاریوت‌ها اتفاق افتاده است. آنالیز ژنوم در یک موجود منفرد، تعدادی زیادی ژن با توالی‌های مشابه را نشان داده است. احتمالاً این ژن‌های پارالوگ به واسطه‌ی مضاعف شدن‌های مکرر از روی یک ژن اجدادی، به وجود آمده‌اند. البته چنین مضاعف شدن‌های ژن می‌تواند مفید هم باشد. در طول زمان که دو ژن پارالوگ همچنان از نظر توالی و عملکرد مشابه باشند، حضور آن‌ها با هم نوعی حشو و فراوانی از این ژن‌ها ایجاد می‌کند. شاید به همین علت است که ژن‌ها را در مخمرها حذف و دستکاری می‌کنند، همچنین دستکاری ژنتیکی موش‌ها که به آن‌ها موش‌های ناک اوت^۱ گویند نیز به همین منظور است. اغلب حذف این ژن‌های مضاعف شده، تأثیر خفیفی بر فنوتیپ خواهد داشت. عملکرد و وظیفه ژن برداشته شده یا دستکاری شده، می‌تواند توسط ژن پارالوگ آن انجام شود.

بعد از مضاعف شدن ژن، حذف یا فقدان تصادفی - یا غیرفعال شدن - یکی از این ژن‌های مضاعف شده در زمان‌های آینده، در یکی از گروه‌های نسلی که این ژن‌ها را به ارث برده‌اند (طوری که با غیر فعال شدن ژن در گروه نسلی دیگر متفاوت باشد)، می‌تواند به عنوان مانعی برای اصلاح نژاد این دو گروه که با هم پیوند می‌دهند باشد (یک مکانسیم ایزوله شدن پس از تشکیل زیگوت^۲). چنین مانعی می‌تواند سبب تشکیل گونه‌های متمایز و جدید طی روند تکامل شود؛ یعنی رشد و تکامل دو گونه‌ی متفاوت از یک گونه‌ی اجدادی منفرد و مشترک.

■ جابه‌جایی‌ها^۳ در کروموزوم‌ها:

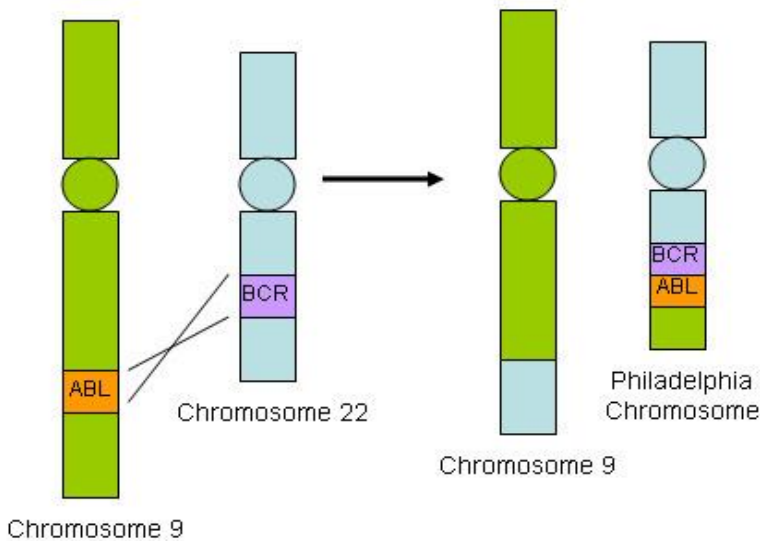
جابه‌جایی در واقع انتقال قطعه‌ای از یک کروموزوم به یک کروموزوم غیرهمولوگ می‌باشد. جابه‌جایی‌ها اغلب دو طرفه می‌باشند؛ یعنی دو کروموزوم غیر همولوگ، قطعاتی را با هم مبادله می‌کنند. جابه‌جایی‌ها می‌توانند فنوتیپ را از چندین راه تغییر دهند:

✓ برش و شکستی که در ژن برای جابه‌جایی صورت می‌گیرد، می‌تواند عملکرد آن ژن را از بین ببرد.

1. Knockout mice
2. Post-zygotic isolating mechanism
3. Translocations

✓ ژن‌های جا به جا شده ممکن است تحت تأثیر پرموتورها و افزایش دهنده‌های^۱ مختلف قرار گیرند، به این ترتیب بیان این ژن‌ها تغییر خواهد کرد. از نمونه‌های چنین جایی که در بیماری لنفوم بورکیت^۲، قابل مشاهده است.

✓ نقطه‌ی شکست و برش در چنین جهش‌هایی می‌تواند یک ژن مرکب (hybrid gene) ایجاد کند. وقتی چنین ژن مرکبی رونویسی و ترجمه می‌شود، پروتئینی تولید می‌شود که دارای یک انتهای N از یک پروتئین سلولی طبیعی می‌باشد که با یک انتهای C از پروتئین دیگر جفت شده و به هم پیوسته‌اند. کروموزوم فیلادلفیا^۳، که اغلب در سلول‌های لوسمیک بیماران^۴ که لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) دارند، یافت می‌شود، در اثر جهش translocation ایجاد شده است. در واقع در اثر این جهش یک ژن مرکب (BCR-ABL) تولید می‌شود.



تصویر ۳۴: کروموزوم فیلادلفیا

1. Enhancers
2. Burkitt's lymphoma
3. Philadelphia
4. Chronic Myelogenous Leukemia

میزان بروز جهش‌ها:

جهش‌ها وقایع نادری هستند. این موضوع عجیب است. انسان‌ها، 3×10^9 جفت باز DNA را از هر یک از والدین به ارث می‌برند. اگر فقط تعویض و جانشینی‌های باز منفرد را در نظر بگیریم، به این معنی خواهد بود که هر سلول ۶ میلیارد (6×10^9) جفت باز متفاوت دارد که می‌توانند مورد هدف جهش‌های جانشینی قرار گیرند. جانشینی‌های باز منفرد، با احتمال بیشتر، زمانی که DNA در حال کپی شدن است اتفاق می‌افتند؛ که برای یوکاریوت‌ها در مرحله‌ی S از چرخه‌ی سلولی می‌باشد.

هیچ فرایندی ۱۰۰٪ صحیح و دقیق نمی‌باشد. حتی ماهرترین تایپیست نیز زمانی که یک دستنوشته را تایپ و کپی می‌کند، خطاهایی خواهد داشت. کپی‌برداری از DNA نیز از این قاعده مستثنی نیست. سلول نیز همانند یک تایپیست باوجدان و وظیفه‌شناس، صحت و اصالت کپی خود را بررسی و ویرایش می‌کند. اما با این حال، گاهی اشتباهات و خطاها، از دست ویرایش فرار می‌کنند. چنین برآورده شده است، که در انسان‌ها و سایر پستانداران اشتباهات تصحیح نشده (= جهش‌ها)، به ازای هر ۵۰ میلیون (5×10^7) نوکلئوتیدی که به زنجیره اضافه می‌شوند، ۱ مورد خواهد بود. اما با 6×10^9 جفت باز در یک سلول انسانی، در واقع هر سلول جدید حاوی حدوداً ۱۲۰ جهش جدید خواهد بود.

چطور می‌توانیم میزان بروز جهش‌هایی که فنوتیپ را تغییر می‌دهند اندازه‌گیری کنیم؟ در انسان‌ها، این کار ساده نیست. ابتدا باید مطمئن شویم که جهش به تازگی ایجاد شده است. (بعضی از جمعیت‌ها، میزان بسیار بالایی از یک جهش خاص را دارند، نه به این خاطر که ژن مستعد چنین جهشی بوده باشد بلکه این جهش نسل به نسل از یک فرد اولیه منتقل شده است). از طرفی جهش‌های مغلوب^۱ (اکثر جهش‌ها مغلوب هستند)، دیده نمی‌شوند مگر در مواقع نادری که هر دو والد، در یک locus مشابه دارای چنین جهشی باشند و آن را به فرزند منتقل کنند. به این ترتیب میزان بروز جهش‌هایی را می‌توانیم برآورد کنیم که به صورت زیر به ارث رسیده‌اند:

- اتوزوم غالب
- مغلوب وابسته به X؛ که در مردان بیان خواهد شد چون فقط یک کروموزوم X دارند

بعضی از مثال‌های جهش‌های اتوزوم غالب:

- رتینوبلاستوما در ژن RB: حدوداً ۸ در یک میلیون (8×10^{-6}) گامت
- اُستئوژنز ایمپرِفکتا، در اثر جهش در یک یا دو ژن دیگری که کلاژن تیپ I را رمزگذاری می‌کنند رخ می‌دهد و میزان بروز آن: حدوداً یک در ۱۰۰۰۰۰ گامت می‌باشد (1×10^{-5})
- استعداد وراثتی برای تشکیل پولیپ (و سپس سرطان) در کولون: میزان بروز این جهش در یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور (APC)، یک مورد در ۱۰۰۰۰۰ گامت می‌باشد (1×10^{-5})

مثال‌های جهش‌های وابسته به X مغلوب:

- هموفیلی A: سه مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ گامت (3×10^{-5}) (جهش در ژن مربوط به فاکتور VIII انعقادی رخ می‌دهد)
 - دسیتروفی عضلانی دوشین (DMD):^۲ میزان بروز این جهش، بیش از 8×10^{-5} (در ژن دسیتروفین^۳) می‌باشد. یک سؤال؟ چرا میزان بروز جهش در ژن دسیتروفین از سایر موارد ذکر شده، عدد بزرگتری است؟ احتمالاً مربوط به اندازه ی این ژن می‌باشد.
- ژن دسیتروفین، امتدادی در حد بیش از $2/3 \times 10^6$ جفت باز DNA دارد. چنین ژن طولی تقریباً ۱/۰ درصد از کل ژنوم انسان می‌باشد! بنابراین این ژن بزرگ و طولی با احتمال بیش تری دچار آسیب و جهش می‌شود.

مروری بر مفاهیم ژنتیک:

وراثت، انتقال صفات از والدین به فرزندان می‌باشد و ژنتیک شاخه ای از علم زیست شناسی است که محققان آن پژوهش درباره‌ی وراثت و عملکرد ماده‌ی ژنتیکی را به عهده دارند و به بررسی وراثت می‌پردازند.

1. Osteogenesis imperfecta
2. Duchenne Muscular Dystrophy
3. Dystrophin

آلل: حالت‌های مربوط به یک صفت را آلل گویند. در واقع آلل‌ها، ژن‌های مختلفِ مربوط به یک صفت هستند (مثلاً در گیاه نخود فرنگی، A آلل ارغوانی بودنِ گلبرگ و a آلل سفید بودنِ گلبرگ است).

هوموزیگوس (خالص): هر گاه دو آلل مربوط به یک صفت در یک جاندار یکسان باشد آن جاندار نسبت به آن صفت هوموزیگوس است (مانند AA و aa).

هتروزیگوس (ناخالص): هر گاه دو آلل مربوط به یک صفت در یک جاندار متفاوت باشد، آن جاندار نسبت به آن صفت هتروزیگوس است (مانند Aa).

ژنوتیپ: نوع آلل‌هایی که هر فرد دارد، ژنوتیپ نامیده می‌شود.

فنوتیپ: شکل ظاهریِ مربوط به هر صفت را فنوتیپ می‌نامند.

آلل غالب / آلل مغلوب: در هر فردِ هتروزیگوت، آلی که تأثیر خود را در فنوتیپ فرد نشان می‌دهد غالب و آلل دیگر مغلوب است.

آمیزشِ مونوهیبریدی: آمیزشی است که طی آن فقط یک صفت مورد پژوهش قرار می‌گیرد (یک صفتِ دو حالتی).

آمیزشِ دی هیبریدی: نوعی آمیزش است که در آن به چگونگیِ وراثتِ دو جفت صفت که حالت متقابل را نشان می‌دهند، توجه می‌شود (دو صفتِ دو حالتی).

گرگور یوهان مندل، کشیشی اتریشی بود که بیش از یک قرن پیش، پژوهش‌های علمی خود را درباره‌ی وراثت آغاز کرد. آزمایشاتِ مندل به این صورت بود:

مرحله ۱: مندل تعدادی گیاه نخودفرنگی ارغوانی و سفید را به حال خود می‌گذاشت تا چندین نسل به طور طبیعی خودلقاحی کنند و به این ترتیب تعدادی گیاه خالص به دست می‌آورد که مطمئن بود زاده‌هایی هم رنگ با خود ایجاد می‌کنند. مندل این گیاهان را والدین (P) نامید.

مرحله ۲: مندل دو گیاهِ والد با رنگ‌های متفاوت را وادار به دگرلقاحی می‌کرد و زاده‌های حاصل را نسل اول (F₁) می‌نامید.

مرحله ۳: گیاهان F_1 به حال خود گذاشته می‌شدند تا خود لقاحی انجام دهند و گیاهان نسل دوم (F_2) را به وجود آورند.

قوانین ژنتیک (قوانین مندل):

(۱) **قانون تفکیک ژن‌ها:** قانون اول مندل است که رفتار کروموزوم‌ها را طی میوز توصیف می‌کند. بر پایه این قانون، دو آلل مربوط به هر صفت، هنگام تشکیل گامت از یکدیگر جدا می‌شوند.

(۲) **قانون جور شدن مستقل ژن‌ها:** قانون دوم مندل است که هنگام تشکیل گامت‌ها، آلل‌های مربوط به هر صفت، بدون تأثیر بر صفات دیگر، از هم تفکیک می‌شوند (این قانون در مورد ژن‌هایی صادق است که بر روی یک کروموزوم نباشند، یعنی ژن‌های پیوسته از این قانون مستثنی هستند).

الگوهای غیر مندلی:

حالات زیر از قوانین مندل و روابط غالب و مغلوب پیروی نمی‌کنند:

(۱) **صفات چند ژنی:** صفاتی که تحت تأثیر چند ژن قرار دارند. این چند ژن ممکن است در یک کروموزوم و یا در کروموزوم‌های مختلف قرار داشته باشند. طول قد، وزن، رنگ مو و رنگ پوست انسان از جمله صفات چند ژنی هستند. سهم و اثر هر یک از این چند ژن ممکن است متفاوت باشد به طوری که افراد مختلف درجات متفاوتی از این صفات را نشان می‌دهند.

(۲) **غالبیت ناقص:** صفاتی که آلل‌های آن‌ها رابطه‌ی غالب و مغلوبی ندارند و افراد ناخالص (هتروزیگوس) به صورت حد واسطی از دو حالت مربوط به آن صفت ظاهر می‌شوند. رنگ گیاه میمونی (قرمز، سفید و صورتی) و حالت موی انسان (صاف، مجعد و موج دار) صفاتی با غالبیت ناقص هستند.

(۳) **هم‌توانی:** صفاتی که آلل‌های آن‌ها رابطه‌ی غالب و مغلوبی ندارند و افراد ناخالص (هتروزیگوس)، هر دو حالت مربوط به آن صفت را با هم ظاهر می‌کنند. رنگ موی اسب (سفید، قرمز، و قرمز-سفید) صفتی با رابطه‌ی هم‌توانی است.

۴) آلل‌های چندگانه: صفاتی که در میان افراد یک جمعیت، توسط بیش از دو آلل کنترل می‌شوند. ژن‌های مربوط به گروه‌های خونی ABO در انسان دارای سه آلل (i, I^B, I^A) هستند. هر فرد دیپلوئید، حداکثر دو نوع آلل از چند آلل صفات چند آلی را دارد. آلل‌های I^A و I^B در گروه‌های خونی با یکدیگر رابطه‌ی هم‌توانی دارند.

۵) صفات تحت تأثیر محیط: فنوتیپ‌های افراد، گاهی در شرایط مختلف محیطی متفاوت است. رنگ موهای روباه قطبی، در تابستان قهوه‌ای و در زمستان سفید است. افزایش دما در تابستان سبب می‌شود آنزیم‌های تولید کننده‌ی رنگیزه در بدن این جانور ساخته شود. در انسان نیز طول قد، تحت تأثیر تغذیه و ورزش است. همچنین رنگ پوست به میزان تماس با نور خورشید وابسته است. در صفاتی که تحت تأثیر محیط هستند، ژنوتیپ فرد ثابت است اما میزان بیان ژن‌ها تغییر می‌کند.

مربع پانت (Punnett Square):

جدولی است که در آن نتایج حاصل از آمیزشی دلخواه را با در نظر گرفتن همه‌ی حالت‌های ممکن نشان می‌دهد و توسط رجینالد پانت، ابداع شده است. در این جدول انواع گامت‌های یکی از والدین را در بالای جدول به صورت افقی و انواع گامت‌های والد دیگر را در سمت راست یا چپ جدول به صورت عمودی می‌نویسند و در هر خانه‌ی جدول دو حرف نوشته می‌شود که ژنوتیپ احتمالی فرزندان را نشان می‌دهد، این مربع برای پیش‌بینی نتایج حاصل از آمیزش‌های دلخواه در کشاورزی و دامپروری کاربرد وسیع دارد.

ژن‌های پدری

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

تصویر ۳۵: مربع پانت

برای محاسبه‌ی تعداد انواع فنوتیپ و ژنوتیپ در آمیزش‌ها، ابتدا باید تعداد انواع فنوتیپ و ژنوتیپ را برای هر صفت به دست آوریم، سپس در هم ضرب کنیم. بدین ترتیب تعداد کل انواع فنوتیپ و ژنوتیپ به دست می‌آید.

نکته:

(۱) در تمامی انواع آمیزش‌ها، تعداد انواع فنوتیپ کوچک‌تر یا مساوی ژنوتیپ است.
 (۲) در صورت وجود رابطه‌ی غالبِ ناقص یا هم‌توانی بین تمامی آلل‌ها، تعداد انواع فنوتیپ و ژنوتیپ حاصل از آمیزش، برابر خواهد بود.

(۳) در روابط غالب و مغلوبی، هرگاه پسوندِ صفتی، لغتِ ناخالص باشد، آن صفت غالب است یا به عبارتِ دیگر افرادِ ناخالص در روابط غالب و مغلوبی همواره فنوتیپِ غالب را نشان می‌دهند.

(۴) احتمال تولید یک فنوتیپ یا ژنوتیپ، با نسبتِ آن به تعدادِ کل ژنوتیپ‌ها یا فنوتیپ‌ها یکسان نیست. مثلاً در آمیزش $Aa \times Aa$ ، احتمال تولید ژنوتیپِ Aa ، $\frac{2}{4}$ است نه $\frac{1}{3}$.

سؤال: از آمیزش $AaBbRW \times AabbRW$ به ترتیب چند نوع فنوتیپ و چند نوع ژنوتیپ حاصل می‌آید؟ می‌توانیم برای محاسبه‌ی تعداد انواع فنوتیپ و ژنوتیپ هر صفت از جدول زیر استفاده نمایم.

جدول ۱: نحوه محاسبه‌ی انواع ژنوتیپ و فنوتیپ

نماد صفاتی که رابطه‌ی غالب و مغلوبی ندارند					آمیزش
$RW \times RW$	$Aa \times Aa$	$Aa \times AA$	$Aa \times aa$	$AA \times aa$	
					گامت
RR RW RW WW	AA Aa Aa aa	AA Aa	Aa aa	Aa	ژنوتیپ افراد F ₁
R RW RW W	A A A a	A A	A a	A	فنوتیپ افراد F ₁
۳	۳	۲	۲	۱	تعداد انواع ژنوتیپ
۳	۲	۱	۲	۱	تعداد انواع فنوتیپ

در آمیزش‌های هیبریدی، آمیزش را در هر صفت به طور جداگانه بررسی می‌کنیم. سپس بر اساس موارد خواسته شده، اطلاعات صفات را در یکدیگر ضرب می‌کنیم. برای پاسخ به سؤال صفحه‌ی قبل به صورت زیر می‌توانیم حل کنیم:

$Aa \times Aa$	AA	Aa	Aa	aa	۳ نوع ژنوتیپ
	A	A	A	a	۲ نوع فنوتیپ
$Bb \times bb$	Bb	Bb	bb	bb	۲ نوع ژنوتیپ
	B	B	b	b	۲ نوع فنوتیپ
$RW \times RW$	RR	RW	RW	WW	۳ نوع ژنوتیپ
	R	RW	RW	W	۳ نوع فنوتیپ
انواع ژنوتیپ	$3 \times 2 \times 3$				۱۸
انواع فنوتیپ	$3 \times 2 \times 2$				۱۲

سؤال: در آمیزش $AaBb \times Aabb$ ، احتمال تولید ژنوتیپ $Aabb$ چقدر است؟

برای حل این سؤال ابتدا احتمال تولید ژنوتیپ مورد نظر را در هر صفت بررسی می‌کنیم. سپس احتمال‌ها را در یکدیگر ضرب می‌کنیم.

$Aa \times Aa$	AA	Aa	Aa	aa	$(\frac{1}{2}) Aa$
$Bb \times bb$	Bb	Bb	bb	bb	$(\frac{1}{2}) bb$
احتمال $Aabb$	$\frac{1}{2} (Aa) \times \frac{1}{2} (bb) = \frac{1}{4}$				

فصل ششم

کاریوتایپ (Karyotype):

مجموعه کروموزوم‌های یک فرد می‌باشد. کاریوتایپ در واقع آرایش نظام مند کروموزوم‌های یک سلول است. کروموزوم‌های اتوزوم بر اساس شکل و اندازه در قالب ۷ گروه (A تا G) مرتب قرار می‌گیرند.

گروه A: کروموزوم‌های شماره‌ی ۱ و ۲ و ۳

گروه B: کروموزوم‌های شماره‌ی ۴ و ۵

گروه C: کروموزوم‌های شماره‌ی ۶ و ۷ و ۸ و ۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲

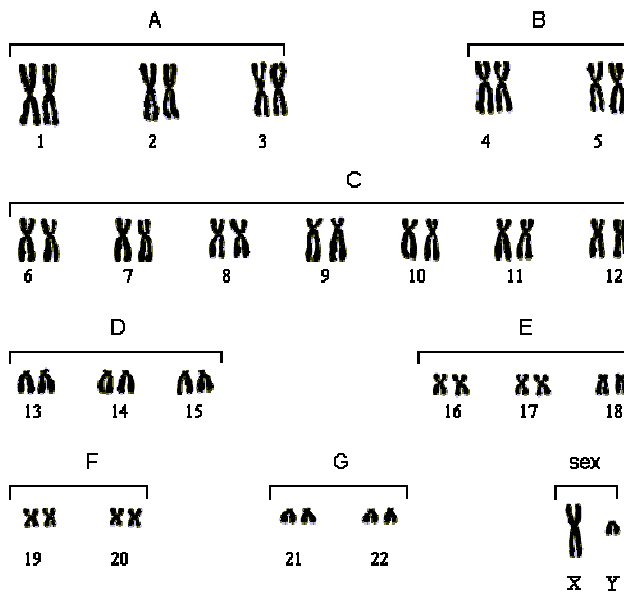
گروه D: کروموزوم‌های شماره‌ی ۱۳ و ۱۴ و ۱۵

گروه E: کروموزوم‌های شماره‌ی ۱۶ و ۱۷ و ۱۸

گروه F: کروموزوم‌های شماره‌ی ۱۹ و ۲۰

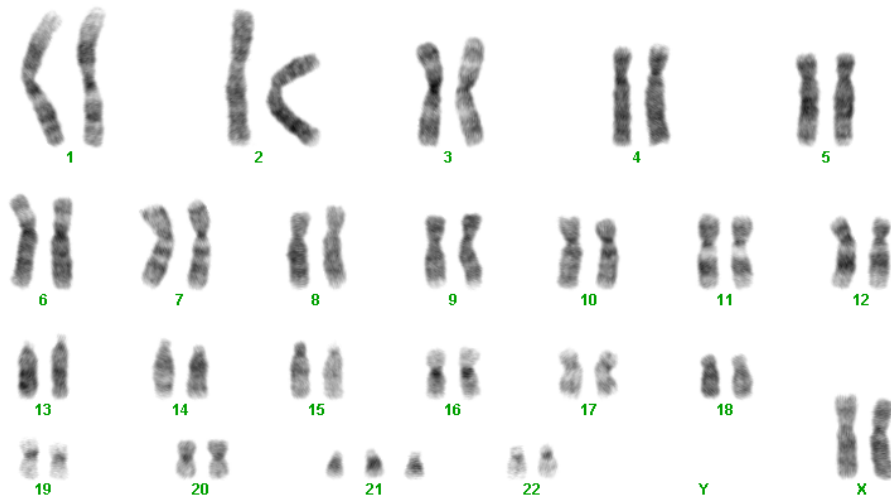
گروه G: کروموزوم‌های شماره‌ی ۲۱ و ۲۲

کروموزوم‌های شماره‌ی ۲۳، کروموزوم‌های جنسی هستند، در مردان XY و زنان XX.



تصویر ۳۶: کاریوتایپ انسان

به طور ساده، کاریوتایپ، تصویری از کروموزوم‌های یک فرد می‌باشد. برای به دست آوردن این تصویر، کروموزوم‌ها جداسازی می‌شوند، رنگ آمیزی می‌شوند و زیر میکروسکوپ بررسی می‌شوند. اغلب اوقات از کروموزوم‌های موجود در سلول‌های سفید خون (گلبول سفید)، برای تهیه ی کاریوتایپ استفاده می‌شود. زیر میکروسکوپ از کروموزوم‌ها عکس گرفته می‌شود. سپس تصاویر برش داده می‌شوند و کروموزوم‌ها بر اساس اندازه چیش می‌شوند. کروموزوم‌ها را از بزرگترین به کوچک‌ترین مرتب می‌کنند. فردی که در زمینه ی سیتوژنتیک^۱ کارشناس می‌باشد، می‌تواند با بررسی تصویر مرتب شده ی کروموزوم‌ها، کروموزوم گمشده (از دست رفته) یا کروموزوم اضافه را پیدا کند.



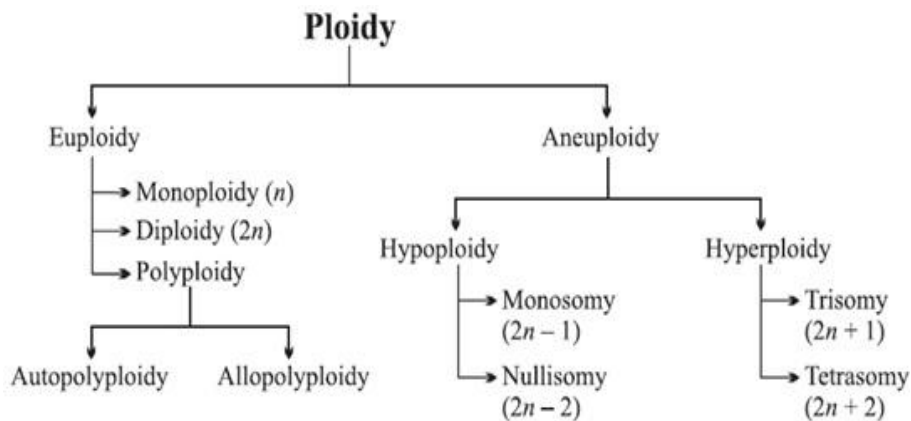
تصویر ۳۷: کاریوتایپ در سندرم داون

نواقص و ناهنجاری‌های کروموزومی:

موارد غیر طبیعی در کروموزوم‌ها می‌تواند مربوط به تعداد آن‌ها و یا ساختارشان باشد. تغییرات عددی در کروموزوم‌ها به دو دسته تقسیم می‌شود: یوپلوئیدی^۱ و آنوپلوئیدی^۲.

یوپلوئید، موجود یا سلولی می‌باشد که تعداد کروموزوم‌های آن، مضرب صحیحی از کروموزوم‌های هاپلوئید است. آنوپلوئیدی، کمبود یا فزون‌ی یک یا چند کروموزوم می‌باشد که تعادل کروموزوم‌ها را در سلول‌ها بر هم می‌زند.

-
1. Euploidy
 2. Aneuploidy



تصویر ۳۸: انواع آنوپلوئیدی و یوپلوئیدی

تغییرات ساختاری در کروموزوم‌ها:

- ۱) Deletion (حذف): شامل حذف شدن تمام یک کروموزوم یا بخشی از آن می‌باشد.
- ۲) Inversion (واژگونی): جهت قسمت‌هایی از کروموزوم، معکوس (برعکس) می‌شود.
- ۳) Translocation (جا به جایی): زمانی رخ می‌دهد که بخشی از یک کروموزوم جدا شده و به کروموزوم دیگری متصل شود. جابه‌جایی‌های کروموزومی قابل ترمیم نیستند.
- ۴) Duplication (مضاعف شدن): از بخشی از کروموزوم و یا تمام آن، یک نسخه‌ی اضافه ایجاد می‌شود.
- ۵) Ring chromosome (کروموزوم حلقوی): کروموزومی است که دو انتهای آن به هم جوش خورده و تشکیل یک حلقه داده است.
- ۶) Isochromosome (ایزوکروموزوم): در این تغییر ساختاری، کروموزوم به جای آنکه به صورت طولی به دو نیمه تقسیم شود، به صورت عرضی از ناحیه سانترومر به دو قسمت تقسیم می‌شود.

Translocation می‌تواند به دو صورت باشد:

(۱) دو طرفه (متعادل): در صورتی که طی جا به جایی قطعات کروموزومی، هیچگونه ماده‌ی ژنتیکی حذف نشود یا از بین نرود، جابه جایی از نوع متعادل خواهد بود، یعنی بخشی از دو کروموزوم جدا شده و جایشان را با هم عوض می‌کنند. معمولاً این نوع جا به جایی‌ها، مشکلی در فرد ایجاد نمی‌کنند، چون تمام محتوای ماده‌ی ژنتیکی در فرد حضور دارد، اگر چه آرایش آن تغییر کرده است.

(۲) جابه جایی رابرتسونی (Robertsonian): نوع خاصی از جابه جایی متعادل است، که فقط در کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ رخ می‌دهد، یعنی کروموزوم‌هایی که بازوی p در آن‌ها بسیار کوتاهتر از بازوی q می‌باشد. در این نوع جا به جایی، بازوهای کوتاه این کروموزوم‌ها از بین می‌رود و بازوهای بلند باقی مانده به هم متصل می‌شوند. از آنجایی که بازوهای کوتاه این کروموزوم‌ها شامل ماده‌ی ژنتیکی مهمی نمی‌باشد، این نوع جا به جایی هم متعادل محسوب می‌شود، چون تأثیری بر سلامت فرد نمی‌گذارد.

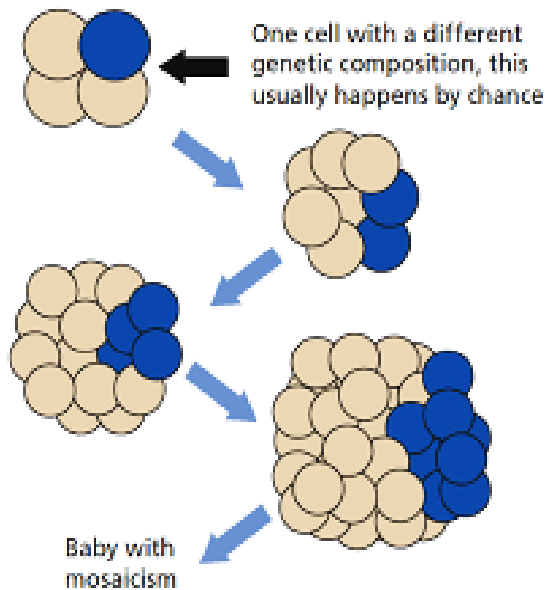
موزائیسیم (Mosaicism):

پدیده‌ی موزائیسیم ژنتیکی به معنی حضور دو یا بیش از دو جمعیت سلولی، با ژنوتیپ‌های متفاوت در یک فرد می‌باشد، که از یک تخم بارور شده‌ی منفرد تشکیل شده است. این پدیده در سال ۱۹۳۰ توسط Curt Stern کشف شد. او نشان داد، نوترکیبی ژنتیکی (که معمولاً در میوز اتفاق می‌افتد) می‌تواند در میتوز نیز اتفاق بیفتد و موزائیک‌های سوماتیک را ایجاد کند. این دسته از موجودات زنده (یا اعضای بدن)، دو یا بیش از دو نوع بافت دارند، که از نظر ژنتیکی با هم فرق دارند.

تفاوت موزائیسیم و شیمیریسیم (Chimerism):

در شیمیریسیم، دو یا بیش از دو نوع ژنوتیپ، زمانی بروز می‌کند که الحاق و به هم جوش خوردگی بیش از یک زیگوت، در مراحل اولیه رشد و تکامل رویانی اتفاق می‌افتد. موزائیک‌ها شایع هستند، در واقع تقریباً نیمی از پستانداران کره زمین، یک نوعی از موزائیک هستند. در

صورتی که شیمرا^۱ معمولاً در نتیجه‌ی آزمایش‌های رویان‌شناختی، در آزمایشگاه حاصل می‌شود.



تصویر ۳۹: موزائیسیم در سلول‌های در حال تقسیم جنین

انواع موزائیسیم:

انواع متفاوتی از موزائیسیم وجود دارد، نظیر موزائیسیم جنسی^۲، یا موزائیسیم سوماتیک.

موزائیسیم سوماتیک، فقط در سلول‌های سوماتیک بروز می‌کند، زمانی که ژنوتیپ‌های متفاوت، از یک سلول تخم بارور شده حاصل می‌شود، اکثراً هم به علت خطاهای میتوزی و یا به علت تقسیم‌های^۳ بعدی. در موارد نادر، به دلیل موزائیسیم، شرایط دو جنسیتی بروز می‌کند،

1. Chimera
2. Gonadal
3. Cleavage

می‌کند، یعنی بعضی از سلول‌های سوماتیک در بدن کروموزوم‌های XX و سایر سلول‌ها، کروموزوم‌های XY دارند. رایج‌ترین نوع موزائیسیم سوماتیک، در تریزومی‌ها دیده می‌شود، زمانی که فقط یک مجموعه‌ای از سلول‌ها تحت تأثیر فرایند عدم انفصال^۱ قرار می‌گیرند (۴۶/۴۷ XY/XXY).

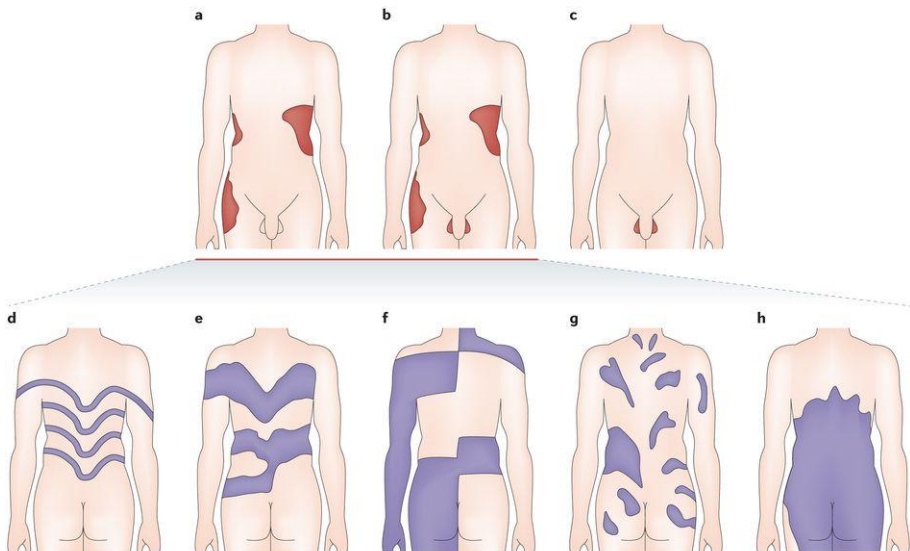
- موزائیک ژنتیکی، موجودی می‌باشد که بدن او از مخلوطی از سلول‌هایی ساخته شده که این سلول‌ها دارای دو یا بیش از دو نوع ژنوتیپ متفاوت هستند.
- تمام پستانداران مونث از نظر ژن‌های موجود روی کروموزوم X، موزائیک هستند. چون در تمام سلول‌های سوماتیک آنها، یکی از کروموزوم‌های X، به طور تصادفی غیر فعال می‌شود.
- هر فردی که سرطان دارد یک موزائیک ژنتیکی محسوب می‌شود، چون تمام سرطان‌ها از سلول‌هایی ایجاد می‌شود که دارای سلسله‌ای از جهش‌ها هستند، و این جهش‌ها در سلول‌های طبیعی یافت نمی‌شود.
- در صورت اشتراک منابع خونی بین دو رویان یا جنین جداگانه، ممکن است موزائیسیم رخ دهد. برای مثال در دو قلوهای فراترنال^۲ گاو و به ندرت در دوقلوهای فراترنال انسان. این نوع دوقلوا دارای یک جفت می‌باشند و از یک جفت تغذیه می‌شوند. در این نوع موزائیسیم، سلول‌های بنیادی خون هر یک از قُل‌ها، مغز استخوان قُل دیگر را بدرپاشی می‌کند. بنابراین سلول‌های خونی در این نوع دوقلوا، موزائیک خواهند شد.
- طی مراحل اولیه‌ی تکامل رویان، خطاهای میتوزی، سبب تولید سلول‌های بنیادینی می‌شوند که مشکلات کروموزومی دارند (مثل آنوپلوئیدی)، و با تکثیر همین سلول‌ها، یک جفت بافت یا ارگان رویان تشکیل می‌شود. گاهی نوزادی متولد می‌شود که سلول‌های خونی او، سه نسخه از کروموزوم ۲۱ دارند، این موضوع می‌تواند یک بیماری شبیه به لوکمی در این فرد ایجاد کند، اما خوشبختانه اغلب مواقع، همچنان که این جمعیت سلول خونی در بدن کاهش می‌یابند، علائم بیماری ناپدید می‌شود.
- پیشرفت‌های اخیر، محققان را قادر ساخته که توالی قسمت‌های رمزگذاری شده‌ی ژنوم را در سلول‌های منفرد شناسایی کنند. نتایج اولیه نشان می‌دهد که حتی

1. Non-disjunction

2. Fraternal

سلول‌های طبیعی نیز در یک فرد بزرگسال، دارای تجمعی از جهش‌های سوماتیک هستند که از یک سلول به سلول دیگر، با هم فرق دارند. با این وجود، میزان بروز جهش‌های سوماتیک در این سلول‌های طبیعی فقط $\frac{1}{4}$ سلول‌های سرطانی می‌باشد.

- تمام موجودات چند سلولی تا حدی، موزائیک‌های سوماتیک هستند. از آنجایی که میزان بروز جهش بین نسلی در انسان ۱۰-۸ در هر جایگاه کروموزوم در هر ژنوم هاپلوئید می‌باشد و 10^{14} سلول (۱۰۰ تریلیون) در بدن انسان وجود دارد، احتمالاً در طول یک دوره‌ی زندگی، اکثر انسان‌ها، تعداد زیادی جهش‌های ژنتیکی شناخته شده در سلول‌های سوماتیک ما داشته‌اند، بنابراین همانند اکثر موجودات چند سلولی، انسان‌ها نیز همگی تا حدی موزائیک‌های سوماتیک می‌باشند.
- در واقع با هر تقسیم سلولی، نواحی انتهایی کروموزوم (تلومرها)، کوتاه می‌شوند و طول آن‌ها می‌تواند از هر سلول به سلول دیگر متفاوت باشد، بنابراین یکی از دلایل ویژه‌ی موزائیسیم سوماتیک، همین کوتاه شدن تلومرها در هر بار تقسیم سلولی می‌باشد.



تصویر ۴۰: انواع موزائیسیم

روش های وراثت:

وراثت تک ژنی (مندلی):

اختلالات تک ژنی، در اثر جهش یا تغییر در جایگاه یا ژنی واحد، در یک یا هر دو عضو یک جفت ژنی، به وجود می آیند. اختلالات تک ژنی، اختلالات مندلی نیز نامیده می شوند، تا بر این نکته تاکید شود که انتقال آن ها از قوانین وراثت عنوان شده توسط «گرگور مندلی» تبعیت می کند. روش های متداول توارث مندلی، شامل اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب، وابسته به X و وابسته به Y هستند.

• وراثت اتوزوم غالب:

اگر فقط یکی از اعضای یک جفت ژن، تعیین کننده ی فنوتیپ باشد، آن ژن «غالب» محسوب می شود. فردی که حامل ژن ایجاد کننده ی یک بیماری اتوزوم غالب است، با احتمال ۵۰ درصد، ژن گرفتار را در هر حاملگی خود منتقل می کند. ژنی که دارای جهش غالب است، عموماً با برتری بر ژن طبیعی، فنوتیپ فرد را مشخص می کند. با وجود این، تمام افراد، ضرورتاً یک بیماری اتوزوم غالب را به یک شکل واحد بروز نمی دهند. عواملی که بر فنوتیپ وضعیت های اتوزوم غالب تأثیر می گذارند، شامل قدرت نفوذ، قدرت بروز، و گهگاه حضور ژن های هم توان (هم غالب)^۱ هستند.

قدرت نفوذ: این واژه توضیح می دهد که آیا ژن اتوزوم غالب، در تمام موارد بروز می کند یا خیر؟ ژنی که در تمام افراد جنبه هایی از بروز فنوتیپی قابل شناسایی را به وجود می آورد، دارای قدرت نفوذ ۱۰۰ درصد است. اگر ژن در برخی از افراد حامل بروز کرده و در برخی دیگر بروز نکند، گفته می شود که قدرت نفوذ آن ناکامل (ناقص) است. این معیار از نظر کمی به صورت نسبت افرادی که هر گونه ویژگی فنوتیپی ژن را نشان می دهند، به تعداد کل حاملان ژن، بیان می شود. به عنوان مثال، ژنی که به طریقی در ۸۰ درصد افراد دارای آن ژن، بارز می شود، دارای قدرت نفوذ ۸۰ درصد است. قدرت نفوذ ناقص، توضیح می دهد که چرا در برخی از بیماری های اتوزوم غالب، برخی از نسل ها عاری از بیماری هستند.

1. Co-dominant

قدرت بروز: منظور از این واژه، میزان بارز شدن ویژگی‌های فنوتیپی است. اگر تمام افرادی که حامل ژن گرفتار هستند، فنوتیپ یکسانی نداشته باشند، گفته می‌شود که ژن قدرت بروز متغیری دارد. قدرت بروز ژن، ممکن است از تظاهرات کامل یا شدید تا ویژگی‌های صرفاً خفیف بیماری، متغیر باشد. نمونه‌ای از بیماری دارای قدرت بروز متغیر، نوروفیبروماتوز است.

ژن‌های هم غالب (هم توان): اگر آلل‌های یک جفت ژن متفاوت از هم باشند اما هر دوی آن‌ها در فنوتیپ تجلی پیدا کنند، آن‌ها را «هم غالب» می‌نامند. یکی از نمونه‌های رایج این حالت، گروه‌های خونی اصلی انسان هستند، چون ژن‌های آن‌ها حالت «هم غالب» دارند و آنتی ژن‌های A و B ی گلبول‌های قرمز می‌توانند به صورت همزمان در یک فرد بارز شوند. نمونه‌ی دیگر این حالت، ژن‌های متعددی هستند که باعث ایجاد هموگلوبینوپاتی‌ها می‌شوند. فردی که یک ژن وی تولید هموگلوبین داسی و ژن دیگر وی، تولید هموگلوبین C را هدایت می‌کند، هر دو نوع هموگلوبین C و S را تولید خواهد کرد.

سن بالای پدر: سن بالای پدر، سبب افزایش چشمگیر خطر جهش‌های خود به خود جدید می‌شود. این مسئله ممکن است سبب ابتلای فرزندان به اختلالات اتوزوم غالب مانند نوروفیبروماتوز یا آکندروپلازی شود. همچنین این گونه جهش‌های جدید، ممکن است سبب پیدایش فرزندی شوند که حامل وضعیت‌های وابسته به X هستند و این اختلالات ممکن است جزو عواملی باشند که در سقط زود هنگام دخالت دارند. در نوزادانی که سن پدر آن‌ها بالای ۴۰ سال است، میزان بروز جهش‌های جدید اتوزوم غالب، حداقل ۳/۰ درصد است. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند سن پدر ممکن است بر میزان بروز اختلالات ساختمانی ایزوله، نیز تأثیر داشته باشد. سن بالای پدر، ارتباطی با افزایش خطر آنوپلوئیدی ندارد، دلیل احتمالی این مسئله این است که اسپرم‌های آنوپلوئید قادر به بارور ساختن تخمک نیستند.

برخی بیماری‌ها که الگوی توارث آن‌ها اتوزوم غالب می‌باشد: آکندروپلازی - اِسفروسیتوز ارثی - هانتینگتون - توبروزاسکلروزیس - کلیه پلی کیستیک در بزرگسالان - سرطان پستان از نوع مرتبط با BRCA1 و BRCA2 - سندرم مارفان.

• وراثت اتوزوم مغلوب:

صفات اتوزوم مغلوب فقط زمانی بروز می‌کنند که هر دو رونوشت ژن، به طور یکسان عمل کنند. بنابراین در بیماری‌های اتوزوم مغلوب، بیماری فقط در صورتی به وجود می‌آید که هر دو رونوشت ژن، غیرطبیعی باشند. تغییرات فنوتیپی در افراد حامل ژن (که حالت هتروزیگوت) دارند معمولاً از نظر بالینی غیر قابل شناسایی هستند، اما ممکن است در سطح بیوشیمیایی یا سلولی تشخیص داده شوند. به عنوان مثال بسیاری از بیماری‌های مربوط به کمبودهای آنزیمی، اتوزوم مغلوب هستند. میزان آنزیم در افراد حامل، تقریباً نصف میزان طبیعی است. اما چون آنزیم‌ها با مقادیر بسیار زیاد ساخته می‌شوند، این کاهش معمولاً سبب بیماری نمی‌شود. با وجود این، این کاهش نوعی تغییر فنوتیپی محسوب می‌شود و از آن می‌توان برای اهداف غربالگری استفاده کرد. سایر بیماری‌های مغلوب، هیچگونه تغییر فنوتیپی در افراد حامل ایجاد نمی‌کنند و فقط از طریق روش‌های مولکولی قابل شناسایی هستند. افراد حامل معمولاً فقط پس از به دنیا آوردن یک کودک مبتلا و یا پس از تشخیص بیماری در یکی از اعضای خانواده شناسایی می‌شوند، مگر در صورتی که از نظر بیماری‌های اختصاصی مانند فیروزکیستیک مورد غربالگری قرار گیرند.

در زوج‌هایی که کودک مبتلا به بیماری اتوزوم مغلوب دارند، خطر عود بیماری در هر حاملگی ۲۵٪ است. احتمال اینکه برادر و خواهر سالم کودک مبتلا، حامل ژن باشند $\frac{2}{3}$ است. بنابراین یک چهارم فرزندان «هوموزیگوت طبیعی» خواهند بود؛ $\frac{2}{4}$ فرزندان حالت هتروزیگوت خواهند داشت، و $\frac{1}{4}$ آنان «هوموزیگوت غیرطبیعی» خواهند بود. به بیان دیگر $\frac{3}{4}$ فرزندان از نظر فنوتیپی طبیعی و دو نفر از هر سه نفر، حامل خواهند بود. کودک حامل، دارای کودکان مبتلا نخواهد بود، مگر اینکه همسر وی نیز حامل هتروزیگوت و یا هوموزیگوت و مبتلا به بیماری باشد. چون ژن‌هایی که سبب انواع نادر وضعیت‌های اتوزوم مغلوب می‌شوند، شیوع کمی در جمعیت عمومی دارند، احتمال اینکه همسر فرد حامل نیز حامل ژن مورد نظر باشد ناچیز است، مگر اینکه زن و شوهر ارتباط فامیلی داشته و یا عضو یک جمعیت در معرض خطر باشند.

اکثر بیماری‌های اتوزوم مغلوب، از فقدان نوعی آنزیم حیاتی ناشی می‌شوند که نتیجه‌ی آن، متابولیسم ناقص پروتئین‌ها، قندها یا چربی‌ها است. مواد حد واسط متابولیسم که در اثر

این اختلالات ساخته می‌شوند، برای انواع بافت‌ها سمی هستند و باعث عقب ماندگی ذهنی و سایر اختلالات می‌شوند.

فنیل کتونوری (PKU) مثال کلاسیکِ نقایص اتوزوم مغلوب می‌باشد، که ناشی از کاهش یا فقدان فعالیتِ فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) است. افراد هوموزیگوت قادر به متابولیزه کردن فنیل آلانین به تیروزین نیستند. اگر در رژیم غذایی فرد مبتلا به PKU، محدودیتِ فنیل آلانین رعایت نشود، متابولیسمِ ناقصِ پروتئین، منجر به افزایشِ غیرطبیعیِ میزانِ فنیل آلانین می‌شود که نتیجه‌ی آن، آسیبِ عصبی و عقب ماندگی ذهنی است.

همچنین هیپوپیگماتاسیون موها، چشم‌ها و پوست دیده می‌شود، چون فنیل آلانین به طور رقابتی تیروزین هیدرولاز را که برای تولید تیروزین ضروری است مهار می‌کند. این بیماری، ۱ نفر از هر ۱۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ نوزاد سفید پوست را مبتلا می‌کند. این بیماری، تنوع نژادی و جغرافیایی بسیار چشمگیری دارد و طیفِ میزان بروز آن، از ۵ تا ۱۹۰ مورد در هر یک میلیون نفر متغیر است.

PKU به دو دلیل قابل توجه است. نخست اینکه این بیماری یکی از محدود بیماری‌های متابولیک است که قابل درمان محسوب می‌شود. در افراد هوموزیگوتی که در رژیم غذایی خود محدودیتِ فنیل آلانین را رعایت می‌کنند، از بسیاری از پیامدهای بالینی بیماری پیشگیری می‌شود. تشخیص زودهنگام و محدودیت غذایی فنیل آلانین که از دوره‌ی نوزادی شروع می‌شود، برای جلوگیری از وقوع آسیب عصبی ضرورت دارد. به همین دلیل در آمریکا و بسیاری از کشورها، امروزه غربالگری نوزادان از نظر ابتلا به PKU ضروری شمرده می‌شود. در جهان این بیماری تقریباً در ۱۰۰ مورد از هر یک میلیون تولد کشف می‌شود. رژیم غذایی اختصاصی باید تا مدت نامحدود ادامه داده شود، چون در بیمارانی که رژیم غذایی فاقد فنیل آلانین را کنار می‌گذارند، IQ به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

دلیل دومی که باعث می‌شود PKU مورد توجه باشد، این است که ممکن است فرزندان هتروزیگوتی که از سایر جهات طبیعی هستند، در داخل رحم در نتیجه‌ی تماس با غلظت بالای فنیل آلانین در جریان حاملگی، دچار آسیب شوند. فنیل آلانین به آسانی از جفت عبور می‌کند و هیپرفنیل آلانینمی با خطر قابل توجهی از نظر سقط و ابتلای فرزندان به عقب

ماندگی ذهنی، میکروسفالی، وزن کم هنگام تولد (LBW)، و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب همراه است.

به همین علت، زنان مبتلا به PKU، در صورتی که تصمیم داشته باشند حامله شوند، باید از رژیم غذایی همراه با محدودیت فنیل آلانین تبعیت کنند و در سرتاسر حاملگی نیز به این رژیم ادامه بدهند. بر اساس مطالعات اگر میزان سرمی فنیل آلانین در حد ۶-۲ میلی گرم در دسی لیتر ($160-360 \mu\text{mol/L}$) حفظ شود، خطر اختلالات جنینی، به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. همچنین اگر در هفته‌های صفر تا ۱۰، میزان بهینه ی فنیل آلانین در حد $120-360 \mu\text{mol/L}$ تثبیت شود، میانگین IQ کودکان در ۶-۷ سالگی در محدوده طبیعی خواهد بود.

در ازدواج‌های هم خون، خطر به دنیا آوردن کودکان مبتلا به انواع نادر بیماری‌های اتوزوم مغلوب، بیشتر است. دو فرد در صورتی هم خون در نظر گرفته می‌شوند که حداقل یک نیای مشترک داشته باشند. بستگان درجه اول در نیمی از ژن‌ها، بستگان درجه دوم در $\frac{1}{4}$ ژن‌ها، و بستگان درجه سوم (عموزاده‌ها، عمه زاده‌ها، خاله زاده‌ها و دایی زاده‌ها) در $\frac{1}{8}$ ژن‌ها، مشترک هستند. با توجه به خطر اشتراک ژن‌های آسیب رسان، در ازدواج‌های هم خون خطر به دنیا آوردن کودکان مبتلا به انواع نادر بیماری‌های اتوزوم مغلوب، بیش‌تر است. همچنین در این موارد، خطر ابتلای فرزندان به اختلالات چند عاملی افزایش می‌یابد. در ازدواج بین عموزاده‌ها، عمه زاده‌ها، خاله زاده‌ها یا دایی زاده‌ها که رایج‌ترین نوع ازدواج هم خونی است، در صورت فقدان سابقه ی خانوادگی بیماری ژنتیکی، خطر به دنیا آوردن فرزند غیرطبیعی، به دو برابر میزان زمینه ای می‌رسد (۶-۴ درصد). اگر یکی از دو همسر، دارای یک برادر یا خواهر مبتلا به بیماری اتوزوم مغلوب باشد، خطر ابتلای فرزندان چند برابر بیشتر از حالتی خواهد بود که فرد، همسر غیر فامیل اختیار کرده است.

زنا‌ی با محارم، به صورت ارتباط جنسی بین بستگان درجه اول، مانند والدین و کودک، و یا برادر و خواهر تعریف می‌شود و در همه جا غیرقانونی است. فرزندان به دنیا آمده از این روابط، با بیشترین خطر پیامدهای غیرطبیعی مواجه می‌شوند و حدود ۴۰ درصد آنان در نتیجه‌ی اختلالات مغلوب و چند عاملی، وضعیت غیرطبیعی دارند.

بعضی از اختلالاتی که الگوی اتوزوم مغلوب دارند به این شرح هستند:

هیپرپلازی مادرزای فوق کلیه - فیبروز کیستیک - فنیل کتونوری - کم خونی سلول داسی - بیماری تی سکس^۱.

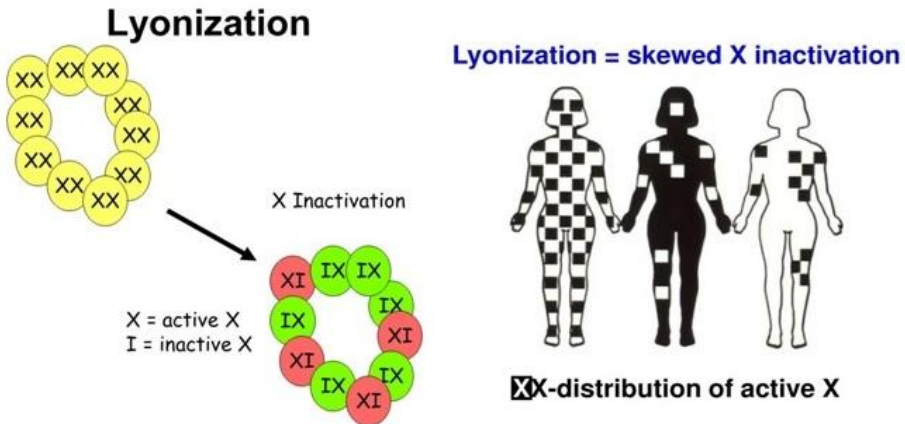
• **وراثت وابسته به X و وابسته به Y:**

اکثر بیماری‌های وابسته به X، از نوع مغلوب هستند. بیماری‌های وابسته به X مغلوب که بهتر از بقیه شناخته شده‌اند، شامل کوررنگی، هموفیلی A و دیستروفی عضلانی دوشین هستند. در مواردی که زنی حامل ژن عامل بیماری وابسته به X مغلوب است، احتمال ابتلای هر یک از پسران وی ۵۰ درصد و احتمال حامل شدن هر یک از دختران وی، ۵۰ درصد خواهد بود.

مردانی که ژن وابسته به X مغلوب را حمل می‌کنند، معمولاً مبتلا هستند، چون در آنان کروموزوم X دوم برای بروز ژن غالب طبیعی وجود ندارد. در مواردی که مردی دچار بیماری وابسته به X است، تمام پسران وی سالم خواهند بود، چون پسران این مرد نمی‌توانند ژن غیرطبیعی وابسته به X را از پدر خود دریافت کنند. زنانی که حامل یک ژن وابسته به X مغلوب هستند، معمولاً دچار بیماری ناشی از آن نمی‌شوند. با وجود این، در برخی از موارد به علت لیونیزاسیون انحرافی^۲ (غیرفعال شدن یک کروموزوم X در هر سلول)، در حاملان مونث، ویژگی‌های بیماری دیده می‌شوند. یکی از مثال‌های این حالت، زنی است که ژن هموفیلی A را دارد و در خود وی استعداد خونریزی افزایش یافته است. همچنین در برخی از حاملان مونث دیستروفی عضلانی دوشین، کاردیومیوپاتی و نقایص هدایتی دیده می‌شوند. شناسایی این علائم ممکن است در مراقبت از زنان حامله و انجام صحیح تشخیص پره ناتال، ارزشمند باشد.

1. Tay-Sachs

2. Skewed lyonization



تصویر ۴۱: پدیده ی لیونیزاسیون

اختلالات وابسته به X غالب عمده‌تاً زنان را مبتلا می‌کنند، چون این اختلالات معمولاً سبب مرگ فرزندان مذکر می‌شوند. نمونه‌هایی از این بیماری‌ها به شرح زیر هستند:

هیپوپلازی کانونی درم، راشی تیسیم مقاوم به ویتامین D و سندرم ریزش پیگمان.

کروموزوم Y، حامل ژن‌هایی است که برای تعیین جنسیت و تعدادی از عملکردهای سلولی مانند اسپرماتوژنز و تکامل استخوان حایز اهمیت هستند. حذف ژن‌ها از بازوی بلند کروموزوم Y، باعث نقایص شدید اسپرماتوژنز می‌شود، در حالی که ژن‌های واقع در راس بازوی کوتاه، برای جفت شدن کروموزوم‌ها در طول میوز و نیز برای باروری جنبه حیاتی دارند.

وراثت میتوکندریایی:

هر سلول انسانی صدها میتوکندری دارد که هر کدام حاوی ژن‌های منحصر به فرد و سیستم‌های تکثیر مرتبط با آن هستند. در این زمینه میتوکندری به صورت خودمختار عمل می‌کند. میتوکندری‌ها منحصراً از مادر به ارث می‌رسند. اووسیت انسان، تقریباً حاوی ۱۰۰۰۰ میتوکندری است، اما اسپرم فقط ۱۰۰ میتوکندری دارد که پس از لقاح تخریب می‌شوند. هر میتوکندری دارای رونوشت‌های متعددی از یک ملکول حلقوی ۱۶/۵ کیلوپای DNA، با ۳۷ ژن منحصر به فرد است. DNA میتوکندریایی، پتیدهای مورد نیاز برای فسفریلاسیون اکسیداتیو و نیز RNAهای ریپوزومی و ناقل را رمزگذاری می‌کند.

چون میتوکندری ها حاوی اطلاعات ژنتیکی هستند، وراثت میتوکندریایی، امکان انتقال ژن‌ها را از مادر به فرزند، بدون احتمال نوترکیبی فراهم می‌کند. اگر یک جهش میتوکندریایی رخ بدهد، ممکن است در حین تقسیم سلولی به یکی از سلول‌های دختر منتقل شود و به این ترتیب گسترش پیدا کند. اگر اووسیتی که حاوی DNAهای به شدت جهش یافته مربوط به میتوکندری است بارور شود، ممکن است در فرزندان حاصل، بیماری میتوکندریایی رخ بدهد. بیماری‌های مربوط به میتوکندری، الگوی انتقالی مشخصی دارند (هر دو جنس ممکن است گرفتار شوند، اما انتقال فقط از طریق جنس مونث رخ می‌دهد).

نمونه‌هایی از بیماری‌های میتوکندریایی:

اپی لپسی میوکلونیک همراه با الیاف قرمز خشن (MERRF)، سندرم Leigh و استعداد به ناشنوایی ناشی از آمینوگلیکوزید و سمیت کلرامفنیکل.

• وراثت چند عاملی و چند ژنی:

آثار ترکیبی بیش از یک ژن، عامل تعیین کننده‌ی صفات چند ژنی^۱ هستند و صفات چند عاملی^۲ نیز توسط ژن‌های متعدد و عوامل محیطی تعیین می‌شوند. اکثر صفات ارثی، چند عاملی یا چند ژنی هستند. ویژگی نقایص مادرزادی که در اثر این گونه وراثت به وجود می‌آیند، تمایل آن‌ها به عود در افراد خانواده است، اما این عود بر اساس الگوی وراثت مندلی صورت نمی‌گیرد. میزان تجربی خطر عود در بستگان درجه ی اول، معمولاً در حد ۳-۵ درصد عنوان می‌شود. صفات چند عاملی را به انواع زیر تقسیم بندی می‌کنند: صفات دائماً متغیر، صفات آستانه دار، و اختلالات پیچیده ی دوران بزرگسالی.

(۱) صفات دائماً متغیر:

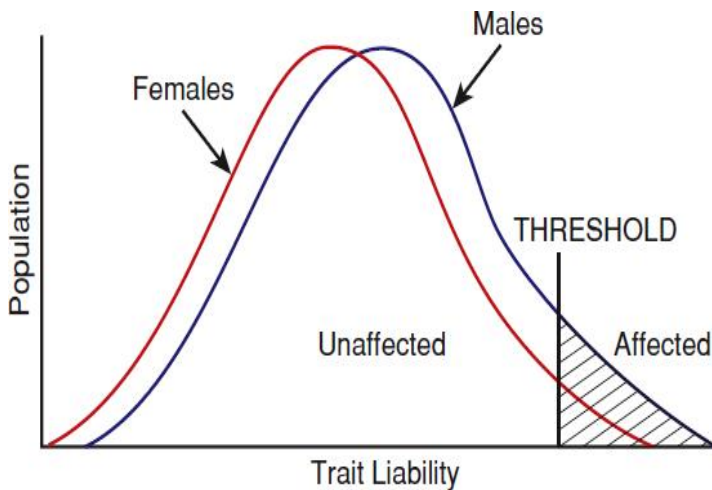
این صفات، صفاتی هستند که در جمعیت عمومی، توزیع نرمال دارند (مانند قد یا اندازه سر). این صفت‌ها در صورتی غیرطبیعی محسوب می‌شوند که میزان آن‌ها بیش از دو انحراف معیار، بالا یا پایین میانگین جمعیت قرار داشته باشد. اعتقاد بر این است که صفات دائماً متغیر، از آثار انفرادی و کوچک تعداد زیادی ژن در همراهی با عوامل محیطی ناشی می‌شوند. این صفات در فرزندان افراد مبتلا، معمولاً کمتر از میزان حداکثر هستند.

1. Polygenic traits

2. Multifactorial traits

(۲) صفاتِ آستانه دار:

این صفات فقط هنگامی ظاهر می‌شوند که از حد خاصی از آستانه فراتر بروند. عواملی که سبب آمادگی یا کسبِ استعدادِ صفت می‌شوند، دارای توزیع نرمال هستند و فقط افرادی که در حد نهایی این توزیع قرار دارند از آستانه‌ی مذکور فراتر می‌روند و صفت یا اختلال مورد نظر را کسب می‌کنند؛ در نتیجه، اختلال فنوتیپی، پدیده‌ای «همه‌یا هیچ» است. افرادی که در خانواده‌های پرخطر زندگی می‌کنند، به حدی دارای ژن‌های غیرطبیعی و یا در معرض عوامل محیطی هستند که استعداد آن‌ها نیز در حدِ آستانه است و برخی از افراد خانواده، از حد آستانه فراتر می‌روند. شکافِ کام و لب شکری و تنگی پیلور، نمونه‌هایی از صفاتِ آستانه دار هستند.



تصویر ۴۲: مثال کلاسیک یک صفتِ آستانه دار مانند تنگی پیلور، که تمایل به گرفتار کردن جنس مذکر دارد. هر دو جنس دارای توزیع نرمال هستند. اما در یک حدِ آستانه، تعداد افراد مذکر بیشتری در مقایسه با افراد مونث دچار بیماری مذکور می‌شوند.

برخی از صفاتِ آستانه دار به یک جنس خاص تمایل بیشتری نشان می‌دهند و این امر موید آن است که افراد مذکر و مونث، آستانه‌ی استعداد متفاوتی دارند (تصویر ۴۲). یکی از

مثال‌های موجود در این زمینه، تنگی پیلور است که در افراد مذکر، شیوع بیشتری دارد. اگر فرد مونثی دچار تنگی پیلور باشد، احتمالاً تعداد عوامل زمینه‌ساز یا ژن‌های غیرطبیعی به ارث رسیده به وی بیش از حدی است که معمولاً برای ایجاد تنگی پیلور در افراد مذکر ضرورت دارد. خطر عود در کودکان یا خواهران و برادران این فرد نیز بیش‌تر از حد مورد انتظار ۳-۵ درصد خواهد بود. برادران و پسران این فرد مونث با بیشترین احتمال ابتلا به بیماری مواجه خواهند بود، چون علاوه بر اینکه ژن‌های زمینه‌ساز بیش‌تری را نسبت به حد معمول به ارث می‌برند، متعلق به جنسی هستند که استعداد بیشتری برای ابتلا به بیماری دارد.

نکته‌ی آخر اینکه، اگر اختلال شدیدتر باشد، خطر عود صفات آستانه دار بیش‌تر خواهد بود و این پدیده نیز بر حضور تعداد بیش‌تر ژن‌ها یا عوامل تأثیرگذار غیرطبیعی، دلالت دارد. به عنوان مثال، بعد از به دنیا آمدن کودکی با شکاف دو طرفه‌ی لب و کام، احتمال عود ۸ درصد است، در حالی که در موارد شکاف یک طرفه‌ی لب، بدون شکاف کام، میزان این خطر فقط به ۴ درصد می‌رسد.

۳) اختلالات پیچیده‌ی دوران بزرگسالی:

صفاتی وجود دارند که در مورد آن‌ها تعداد زیادی ژن، استعداد به عوامل محیطی را تعیین می‌کنند، و بیماری در نتیجه‌ی نامطلوب‌ترین ترکیب این عوامل رخ می‌دهد. از این بیماری‌ها می‌توان به اختلالات شایعی مانند بیماری قلبی یا هیپرتانسیون اشاره کرد. این اختلالات معمولاً خانوادگی هستند و به صورت صفات آستانه دار عمل می‌کنند، اما در مورد آن‌ها تأثیرات محیطی به عنوان کوفاکتوری مهم وارد عمل می‌شود. دیابت نیز جزء همین دسته از اختلالات است.

نمونه‌هایی از اختلالات چند عاملی و یا چند ژنی (مولتی فاکتوریال):

در انواع متنوع ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های شایع، وراثت چند عاملی یا چند ژنی دیده می‌شود. این بیماری‌ها ویژگی‌های ذاتی مشخصی دارند که به افتراق آن‌ها، از اختلالاتی که با سایر روش‌های وراثت انتقال می‌یابند کمک می‌کنند و شامل موارد زیر هستند:

- ✓ دخالت عوامل ژنتیکی وجود دارد
- ✓ الگوی مندلی وراثت دیده نمی‌شود

- ✓ شواهدی از اختلال تک ژنی وجود ندارد
- ✓ عوامل غیر ژنتیکی نیز در ایجاد بیماری دخالت دارند
- ✓ علی رغم ژنوتیپ مستعد کننده، قدرت نفوذ دیده نمی شود
- ✓ بیماری ممکن است در دو قلوهای مونوزیگوت به طور همزمان وجود نداشته باشد
- ✓ ممکن است تجمع موارد به صورت خانوادگی وجود داشته باشد
- ✓ در افراد دارای نسبت خانوادگی، احتمال وجود آلل های زمینه ساز بیماری بیش تر است
- ✓ بروز بیماری در بستگان نزدیک شایعتر است
- ✓ در بستگان دورتر که آلل های زمینه ساز کمتری دارند، این بیماری ها از شیوع کمتری برخوردار هستند
- ✓ در دو قلوهایی مونوزیگوت، در مقایسه با دو قلوهایی دی زیگوت، همزمانی بیشتری از نظر ابتلا دیده می شود

در هنگام بررسی میزان خطر صفات چند عاملی خانوادگی، باید به میزان ارتباط خانوادگی افراد مبتلا با جنین و نه با والدین، توجه شود. اگر یکی از بستگان درجه اول گرفتار باشد (والدین یا خواهران و برادران جنین)، میزان این خطر به طور قابل توجهی افزایش می یابد، اما هر چه میزان ارتباط خانوادگی دورتر باشد، به شدت از میزان این خطر کاسته می شود. دو نمونه از این اختلالات، نقایص قلبی و نقایص لوله عصبی (NTDs) هستند.

نقایص قلبی:

ناهنجاری های ساختمانی قلب، شایعترین ناهنجاری های مادرزادی در سطح جهان هستند و میزان بروز آن ها ۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است. بیش از ۱۰۰ ژن که تصور می شود در مورفوژنز قلبی - عروقی دخالت دارند شناسایی شده اند و شامل ژن هایی هستند که تولید انواع فاکتورهای رونویسی، پروتئین های ترشخی، پروتئین های خارج سلولی و گیرنده های پروتئینی را هدایت می کنند. این محصولات ژنی، احتمالاً در تکامل ساختمان ها و بافت های اختصاصی قلب دخالت دارند. به عنوان مثال جهش اسید فولیک و متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، پیدایش نقایص قلبی را تحت تأثیر قرار می دهد. نکته ی مهم این است که با مصرف مکمل های مولتی ویتامینی حاوی اسید فولیک در دوره ی حول و حوش حاملگی (قبل و بعد از حاملگی)، از میزان بروز این نقایص کاسته می شود. میزان مشاهده شده ی خطر عود در مورد انواع شایع ناهنجاری های مادرزادی قلب در جدول ذیل آمده است.

جدول ۲: خطر عود (درصد) نقایص مادرزادی قلب در موارد ابتلای خواهران یا برادران و یا والدین، برگرفته از Nora و Nora (۱۹۸۸)

دو نفر از خواهران یا برادران	یکی از خواهران یا برادران	مادر	پدر	
۱۰	۳	۶-۱۰	۲	نقایص دیواره بطنی
۸	۲/۵	۴-۴/۵	۱/۵	نقایص دیواره ی دهلیزی
۸	۲/۵	۲/۵	۱/۵	تترالوژی فالوت (فالو)
۶	۲	۴-۶/۵	۲	تنگی دریچه ی ریوی
۶	۲	۱۳-۱۸	۳	تنگی آئورت
۶	۲	۴	۲	کوآرکتاسیون (آئورت)

اگر ماهیت دقیقِ نقص مشخص باشد، در هنگام مشاوره باید اختصاصی ترین خطر ذکر شود، در غیر این صورت، می‌توان در مورد میزان تجربی خطر ابتلای کودک به نقایص قلبی، اطلاعاتی را در اختیارِ زوج‌ها قرار داد. در صورت ابتلای مادر به این نقایص قلبی، میزان خطر مذکور در حد ۵-۶ درصد و در صورت ابتلای پدر به این نقایص، میزان خطر مذکور، در حد ۲-۳ درصد خواهد بود. نقایص اختصاصی که ممکن است خطر عودِ آن‌ها ۴-۶ برابرِ این میزان باشد، شامل قلبِ چپ هیپوپلاستیک، دریچه آئورتِ دولتی و کوآرکتاسیون آئورت هستند.

نقایص لوله ی عصبی (NTDs):

انواع ایزوله یعنی غیر سندرمی نقایص لوله عصبی، بعد از نقایص قلبی در میان ناهنجاری‌های مادرزادی ساختمانی، از نظر شیوع رتبه ی دوم را دارند. نقایص لوله ی عصبی، نمونه‌هایی کلاسیک از وراثتِ چند عاملی هستند. پیدایش این نقایص تحت تأثیر محیط، رژیم غذایی، اختلالات فیزیولوژیک مانند هیپرترمی یا هیپرگلیسمی، تماس با تراتوژن‌ها، سابقه ی خانوادگی، منشاء نژادی، جنسیت جنین، مواد غذایی مایع آمینون، و انواع ژن‌ها قرار دارد.

آن دسته از نقایص لوله ی عصبی که با دیابت شیرین نوع یک ارتباط دارند، با احتمال بیش تری از نوع جمجمه ای یا گردنی - قفسه‌ی سینه‌ای هستند؛ انواع مرتبط با مصرف اسید

والپروئیک با شیوع بیش‌تر از نوع نقایص کمری-خاجی (لومبوساکرال) و انواع مرتبط با هیپرترمی با احتمال زیاد از نوع آنسِفالی هستند.

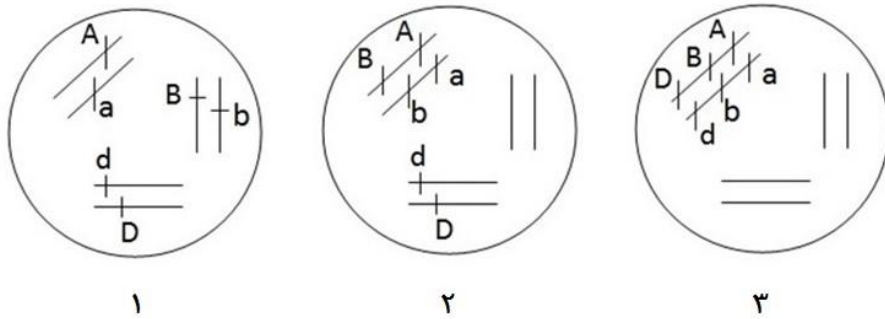
آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) با انتقال دادن یک گروه متیل از اسید فولیک، سبب تبدیل هوموسیستئین به متیونین می‌شود. یکی از اشکال غیرطبیعی MTHFR، حاوی جهش است و فعالیت آنزیمی کمی دارد. تجویز مکمل اسید فولیک، احتمالاً سبب غلبه بر این کمبود آنزیمی نسبی می‌شود. البته مکمل اسید فولیک از تمام موارد این نقایص لوله ی عصبی جلوگیری نمی‌کند، چنین تصور می‌شود که ژن‌ها یا عوامل ناشناخته ی دیگری نیز در این زمینه دخالت دارند.

در صورت عدم مصرف مکمل اسید فولیک، میزان تجربی خطر عود بعد از به دنیا آمدن یک کودک مبتلا ۳-۴ درصد و بعد از به دنیا آمدن دو کودک مبتلا، ۱۰ درصد است. در صورت مصرف مکمل، میزان این خطر بعد از به دنیا آمدن یک کودک مبتلا، ۷۰ درصد کاهش می‌یابد و به کمتر از یک درصد می‌رسد. نکته مهم این است که تجویز مکمل اسید فولیک در دوره‌ی پره ناتال به همه زنان، میزان بروز اولین مورد نقایص لوله ی عصبی را به طور چشمگیر کاهش می‌دهد.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) از سال ۱۹۸۸، غنی سازی فراوده های غلات را اجباری کرده و عنوان کرده است که هر زن، روزانه باید ۲۰۰ میکروگرم اسید فولیک اضافی مصرف کند. در ایالات متحده ی آمریکا به دنبال غنی سازی محصولات غذایی با اسید فولیک، میزان بروز نقایص لوله ی عصبی، $\frac{1}{4}$ کاهش یافته است.

پیوستگی ژن‌ها:

منظور از پیوستگی دو یا چند ژن، قرار گیری آن‌ها بر روی یک کروموزوم است، ژن‌های پیوسته در زمان تشکیل گامت از هم جدا نمی‌شوند و با هم وارد گامت می‌شوند که این برخلاف قانون دوم مندل یا همان جور شدن مستقل ژن‌هاست، به عنوان مثال در شکل زیر، شماره‌ی ۱، ژن‌های A، B و D مستقلند و شماره‌ی ۲، A و B پیوسته هستند و D مستقل است و در شکل شماره‌ی ۳، هر سه ژن پیوسته اند.

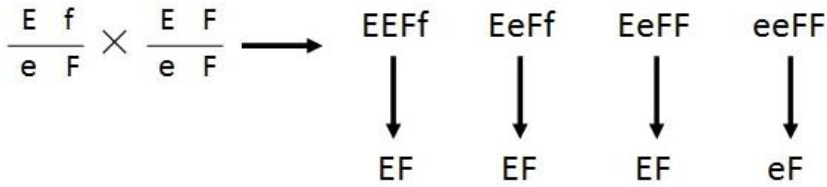


تصویر ۴۳: پیوستگی ژن‌ها

برای حل مسائل پیوستگی، برای هر فرد یک خط کسری رسم کرده و آل‌های ژن‌های پیوسته‌ی سلول را در صورت و مخرج کسر می‌گذاریم و اگر فرد دارای ژن‌های مستقل باشد، آن‌ها را در کنار کسر می‌نویسیم. برای انجام آمیزش بین دو فرد که دارای ژن‌های پیوسته هستند، ژن‌های مستقل و پیوسته را جدا جدا در هم ضرب می‌کنیم. برای ضرب ژن‌های مستقل مثل قبل عمل می‌کنیم و برای ضرب ژن‌های پیوسته، صورت و مخرج یک کسر را در صورت و مخرج کسر دیگر ضرب می‌کنیم و در نهایت مثل تمرینات قبل، خواسته‌ی مسئله را به دست می‌آوریم (نکته: ژن‌های تمام صفات وابسته به X، با هم پیوسته هستند).

سؤال: از آمیزش $EeFf \times EeFF$ که در آن بین ژن‌های E با e، f با F و E با F، پیوستگی وجود دارد، چند نوع زئوتیپ و چند فنوتیپ حاصل می‌شود؟

نحوه‌ی قرار گرفتن ژن‌ها روی کروموزوم‌ها $\longrightarrow \frac{E \ f}{e \ F} \times \frac{E \ F}{e \ F}$



در اثر این آمیزش، ۴ نوع ژنوتیپ و ۲ نوع فنوتیپ حاصل می‌شود.

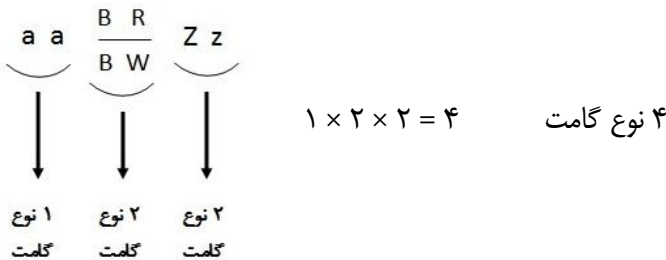
- انواع گامت‌هایی که یک سلول می‌تواند تولید کند از رابطه‌ی 2^n محاسبه می‌شود، که در آن n عبارت است از تعداد جفت کروموزوم‌هایی که حداقل یک جفت ژن هتروزیگوت دارند.

سؤال: سلولی با ژنوتیپ $a a \frac{B \ R}{B \ W} Z z$ توانایی تولید چند نوع گامت را دارد؟

در فرمول فوق دو جفت کروموزوم هتروزیگوت وجود دارد ($\frac{B \ R}{B \ W}$ و $Z z$). پس این

سلول می‌تواند $2^2=4$ نوع گامت تولید نماید. صفات B/b و R/W بر روی یک کروموزوم قرار دارند ($\frac{B \ R}{B \ W}$) و یک جفت کروموزوم محسوب می‌شوند.

از روش زیر نیز می‌توان محاسبه نمود:



فصل هفتم

تريزومی های اتوزوم:

خطر تريزومی با بالا رفتن سن مادر، افزايش می یابد. از هنگام تولد تا زمان تخمک گذاری، اوويست ها در میانه ی پروفاز میوز اول، در حالت تعلیق نگه داشته می شوند و در برخی موارد، این مرحله ۵۰ سال طول می کشد. در اثر بالا رفتن سن، کیاسماهایی که کروموزوم های جفتی را در یک امتداد نگه می دارند، در هم می شکنند. هنگامی که میوز در زمان تخمک گذاری تکمیل می شود، در اثر پدیده ی «عدم جدایی»، یکی از گامت ها دارای دو نسخه از کروموزوم درگیر خواهد بود. در صورتی که این گامت بارور شود، تريزومی رخ خواهد داد. گامت دیگر هیچ نسخه ای را دریافت نمی کند و حاصل باروری آن، مونوزومی خواهد بود. اگر چه احتمال بروز خطای جداسازی در تک تک زوج های کروموزومی یکسان است، فقط تريزومی های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ می توانند به حاملگی ترم منجر شوند. (حتی بسیاری از جنین های مبتلا به تريزومی های شایع، قبل از ترم سقط می شوند. تريزومی ۱، تاکنون هرگز گزارش نشده است. تريزومی ۱۶، عامل ۱۶ درصد تمام سقط های سه ماهه ی اول است، اما هرگز بعد از این مرحله دیده نمی شود).

تريزومی ۲۱:

چون تريزومی ۲۱، شایع ترین تريزومی غیرکشنده است، بیش تر از همه در كانون توجه برنامه های غربالگری ژنتیکی و پروتکل های آزمایش قرار گرفته است. در نوزادان مبتلا به سندرم داون (Down) (تريزومی ۲۱)، ویژگی های زیر به چشم می خورند:

چینه های ایپی کانتال با شیارهای پلکی متمایل به بالا؛ پُل صاف بینی؛ سر کوچک همراه با ناحیه ی پس سری صاف؛ و هیپوتونی شدید همراه با بیرون آمدن زبان. به طور شایع،

پوست ناحیه‌ی پشتِ گردن شُل است و علاوه بر آن، کوتاهی انگشتان دست، خطِ کفِ دستی واحد، هیپوپلازی فالنکسِ میانی انگشتِ پنجمِ دست، و فضای مشخص بین انگشتان اول و دوم پا، دیده می‌شود.

در بررسی سونوگرافی این نوزادان، ناهنجاری‌های قلبی و ناهنجاری‌های گوارشی (نظیر آترزی دوازدهه) ممکن است دیده شود. در کودکان مبتلا به سندرم داون، میزان بروز لوسیمی و بیماری تیروئید، افزایش می‌یابد. ضریب هوشی (IQ) این بیماران از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است. مهارت‌های اجتماعی اکثر کودکان مبتلا، به طور متوسط ۳-۴ سال جلوتر از سنِ عقلی آنهاست.

افراد مونثِ مبتلا به سندرم داون دارای قدرت باروری هستند و حدود $\frac{1}{3}$ فرزندان آن‌ها دچار سندرم داون خواهند بود. افراد مذکرِ مبتلا به سندرم داون دچار کاهش چشمگیر اسپرما توژنز می‌شوند و تقریباً همیشه نابارور هستند.

تریزومی ۱۸:

تریزومی ۱۸، سندرمِ ادواردز^۱ نیز نامیده می‌شود. این تریزومی در افراد مونث، ۳-۴ بار شایع‌تر از افراد مذکر است. همانند سایر آنوپلوئیدی‌ها، بیش‌ترین میزان بروز تریزومی ۱۸، در سه ماهه‌ی اولِ حاملگی است و ۸۵ درصد جنین‌های مبتلا بین هفته‌ی ۱۰ و زمان ترم می‌میرند. جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸، معمولاً دچار محدودیت رشد هستند و میانگین وزن آن‌ها هنگام تولد، ۲۳۴۰ گرم است.

از مشخصات این سندرم می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

ناحیه‌ی پسِ سری برجسته، گوش‌های چرخش یافته و بد شکل، شیارهای پلکی کوتاه و دهان کوچک می‌باشد. دست‌ها اغلب حالتِ مُشت کرده دارند و انگشتان دوم و پنجم روی انگشتان سوم و چهارم قرار می‌گیرند. تریزومی ۱۸، می‌تواند تقریباً تمام اعضای بدن را گرفتار کند. تقریباً در ۹۵ درصد جنین‌ها، نقایص قلبی وجود دارد. که موارد شایع‌تر، نقایص دیواره‌ی بطنی یا دهلیزی و مجرای شریانی باز^۲ هستند. از سایر ناهنجاری‌ها، می‌توان به کلیه‌ی نعل

1. Edwards syndrome

2. Patent Ductus Arteriosus

اسبی، آپلازی استخوان رادیوس، همی ورتیبرا (نیم مهره)، فتقها، دیاستاز (گسیختگی عضلانی) و مقعد بدون سوراخ، اشاره کرد. این نوزادان معمولاً بئیه ی ضعیفی دارند و به کرات دچار حملات آپنه می‌شوند. اکثر این نوزادان به ۱۰ سالگی نمی‌رسند. در صورتی که قرار باشد به حاملگی ادامه داده شود، باید پیشاپیش در مورد شیوه ی زایمان توضیح داده شود، چون این جنین‌ها به طور شایع در جریان لیبر، دچار اختلالات ضربان قلب می‌شوند. طی سال‌های گذشته بیش از نیمی از موارد تشخیص داده نشده ی این تریزومی، به علت دیسترس جنینی، از طریق سزارین زایمان شده‌اند.

تریزومی ۱۳:

این تریزومی، سندرم پاتو^۱ نیز نامیده می‌شود. نقایص قلبی و هولوپروزنسفالی از ناهنجاری‌های شایع در این تریزومی می‌باشد. هولوپروزنسفالی ممکن است با میکروسفالی، هیپوتلوریسم و اختلالات شدید آریته‌ها، بینی و کام همراه باشد. همچنین ممکن است در جنین‌های مبتلا، گوش‌های غیر طبیعی، اومفالوسیل، کلیه‌های پلی کیستیک، آپلازی استخوان رادیوس، مناطق آپلازی پوست، و پُلّی داکتیلی، وجود داشته باشند. احتمال زنده ماندن این کودکان، تا یکسالگی بسیار کم است. تریزومی ۱۳، تنها آنوپلوئیدی است که گفته می‌شود خطر پره اکلامپسی را افزایش می‌دهد.

سایر تریزومی‌ها: تولد نوزاد زنده ی مبتلا به سایر تریزومی‌های اتوزومی نادر است.

مونوزومی:

در اثر عدم جدایی کروموزوم‌ها، تعداد یکسانی گامت نولی زومیک و دی زومیک به وجود می‌آید. مونوزومی اتوزوم تقریباً در تمام موارد با حیات منافات دارد و در نتیجه جنین‌های مونوزومیک قبل از لانه‌گزینی از بین می‌روند. قانون کلی این است که از دست رفتن ماده ی کروموزومی، تأثیر مخرب تری از افزوده شدن ماده ی کروموزومی دارد. یکی از موارد استثنا، مونوزومی X، در سندرم ترنر می‌باشد.

پُلی پلوئیدی:

پُلی پلوئیدی، به معنی غیر طبیعی بودن تعدادِ مجموعه‌ی کامل کروموزوم‌های هاپلوئید است. پُلی پلوئیدی عامل حدود ۲۰ درصد سقط‌ها است و به ندرت در حاملگی‌های بعدی دیده می‌شود. $\frac{2}{3}$ موارد تریپلوئیدی، از لقاح یک تخمک با دو اسپرم ناشی می‌شود. $\frac{1}{3}$ موارد تریپلوئیدی نیز در اثر ناموفق بودن یکی از تقسیمات میوزی به وجود می‌آیند، در نتیجه تخمک و یا با شیوع بیش‌تر اسپرم، مجموعه‌ی کروموزومی دیپلوئیدی را به دست می‌آورد. عاملی که فنوتیپ را تعیین می‌کند، منشا مجموعه‌ی اضافی کروموزوم‌هاست. اگر کروموزوم‌های اضافی منشا پدری (diandric) داشته باشند، نتیجه‌ی حاصل، معمولاً مول هیداتیفورم ناقص با ساختارهای جنینی غیرطبیعی خواهد بود. اگر مجموعه‌ی اضافی کروموزوم‌ها دارای منشا مادری (digynic) باشد، جفت و جنین تشکیل می‌شود، اما جنین دچار محدودیت شدید رشد خواهد شد. هر دو نوع جنین تریپلوئید، معمولاً دیس مورفیک هستند. اگر زنی دارای جنین تریپلوئید باشد و حاملگی تا بعد از سه ماهه‌ی اول تداوم یافته باشد، خطرِ عود در حاملگی بعدی، $1-1/5$ درصد خواهد بود. در نتیجه در حاملگی‌های بعدی، باید تشخیص پره ناتال انجام شود.

تتراپلوئیدی همواره منجر به ایجاد ژنوتیپ $XXXX$ یا $XXYY$ ، 92 می‌شود و این یافته نشان می‌دهد که اختلالی در مرحله‌ی بعد از زیگوت، مانع از کامل شدن یکی از تقسیمات کلیوژنی اولیه شده است. محصول حاملگی در تمام موارد از بین می‌رود و خطر عودِ تتراپلوئیدی، در حاملگی‌های بعدی ناچیز است.

سندرم ترنر:

سندرم ترنر ($X0$ ، X یا X) تنها مونوزومی سازگار با حیات است. سندرم ترنر، شایع‌ترین آنوپلوئیدی در محصولات سقط محسوب می‌شود. در موارد X ، 45 ، سه فنوتیپ مجزا دیده می‌شوند. 98 درصد محصولات حاملگی به حدی غیرطبیعی هستند که در مراحل اولیه حاملگی، سقط می‌شوند. فنوتیپ دوم، اغلب با توجه به یافته‌های سونوگرافیک غیرطبیعی مانند هیگروم کیستیک، شناسایی می‌شود، این موارد به طور شایع با هیدروپس همراه هستند که به سمت مرگ جنین پیشرفت می‌کند. فنوتیپ سوم که کمترین شیوع را نیز دارد، در نوزادانی که زنده به دنیا می‌آیند دیده می‌شود. ویژگی‌های این نوزادان به شرح زیر است:

قامت کوتاه، قفسه سینه ی پهن همراه با افزایش فاصله ی نیپل ها، کُف اِدِم مادرزادی همراه با تورم (پُف آلودگی) انگشتان دست و پا، پایین بودن خط رویش موها و پره دار بودن قسمت خلفی گردن، و اختلالات خفیف استخوان و غضروف. ۳۰-۵۰ درصد بیماران، دچار نوعی ناهنجاری عمده ی قلبی هستند (معمولاً کوآرکتاسیون آئورت یا دریچه ی دولتی آئورت). هوش مبتلایان عموماً در محدوده ی طبیعی است، اما به طور شایع اختلالاتی در زمینه ی سازمان دهی بینایی فضایی^۱ و دشواری هایی در مورد حلّ غیر کلامی مسائل و تفسیر اشارات اجتماعی ظریف، وجود دارند. بیش از ۹۰ درصد بیماران، دچار دیسژنری تخمدان نیز هستند، و در آنان جایگزینی هورمونی مادام العمر، از قبل از دوران بلوغ ضرورت دارد.

دلیل طیف گسترده ی فنوتیپ‌ها این است که تقریباً نیمی از نوزادان زنده متولد شده ی مبتلا به سندرم تریز، دچار موزائیسیم هستند. در این موارد دو یا بیش از دو جمعیت سلولی مانند XX , $X/46$, X یا XY , $X/46$, X , 45 ، وجود دارند. موزائیسیم گاهی اوقات در سلول های خون محیطی تشخیص داده می شود و گاهی نیز فقط در بافت هایی بروز می کند که بطور روتین مورد بررسی قرار نمی گیرند. بنا به دلایل ناشناخته، کروموزوم X ای که از دست می رود، در ۸۰ درصد موارد، منشا پدری دارد.

تریزومی X:

تقریباً در یک مورد از هر ۱۰۰ نوزاد مونث، یک کروموزوم X اضافی وجود دارد و ژنوتیپ به صورت XXX و ۴۷ است. در بیش از ۹۰ درصد موارد، کروموزوم X اضافی، منشا مادری دارد. در جنین های XXX و ۴۷ میزان بروز ناهنجاری ها، افزایش نمی یابد و نوزادان مبتلا، فاقد هر گونه ویژگی فنوتیپی غیر طبیعی هستند. تظاهرات بالینی متغیری در افراد مبتلا دیده می شود. کوتاهی قامت شایع است، تکامل بلوغی وضعیت طبیعی دارد، و قدرت باروری طبیعی است، اما نارسایی پیش از موعد تخمدان گزارش شده است. عقب ماندگی ذهنی جزء ویژگی های XXX و ۴۷ نیست، اما در کودکان مبتلا، احتمال وقفه ی تکامل کلامی و مهارت های حرکتی افزایش می یابد.

در جنین های مونثی که دارای چهار یا پنج کروموزوم X هستند ($XXXX$, ۴۸ یا $XXXXX$, ۴۹) ممکن است اختلالات فیزیکی آشکار در هنگام تولد وجود داشته باشد. در

کودکان مبتلا، درجاتِ متغیری از عقب ماندگی ذهنی دیده می‌شود و هم در افراد مذکر و هم در افراد مونث، هر چه تعداد کروموزوم‌های X بیشتر باشد، از میزان IQ کاسته می‌شود.

دی زومی X:

XXY, ۴۷، که سندرم کلاین فلیتر نیز نامیده می‌شود، شایع‌ترین اختلال کروموزوم‌های جنسی است. تقریباً ۱ مورد از ۶۰۰ نفر نوزادِ مذکر رخ می‌دهد و از افزوده شدن یک کروموزوم اضافی X به کاربوتایپ طبیعی مذکر، ناشی می‌شود. تقریباً در ۵۰ درصد موارد، کروموزوم X اضافی منشا مادری و حدوداً در ۵۰ درصد موارد، منشا پدری دارد. این اختلال، ارتباط اندکی با سن بالای مادر و سن بالای پدر دارد.

همانند جنین‌های مبتلا به XXX، در جنین‌های مبتلا به XXY نیز میزان بروز ناهنجاری‌ها افزایش نمی‌یابد و نوزادان مبتلا، فاقد هر گونه ویژگی فنوتیپی نامعمول هستند. پسران مبتلا به طور بارز قدبلند هستند، اما با وجود طبیعی بودن تکامل قبل از بلوغ، این کودکان ویرلیزه نمی‌شوند و به درمان جایگزینی تستسترون نیاز دارند. بیماران بیضه‌های کوچکی دارند، و به علت دیس ژنزی گنادی، دچار ناباروری هستند و ممکن است دچار ژنیکوماستی شوند. عقب ماندگی ذهنی جزء ویژگی‌های XXY، نیست. به طور کلی IQ در محدوده‌ی طبیعی است، اما تاخیر در تکلم، خواندن و نوشتن و کسب مهارت‌های حرکتی نادر نیست.

دی زومی Y:

XXY, ۴۷، نوعی از آنوپلوئیدی است که ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نوزادِ مذکر رخ می‌دهد. کروموزوم Y اضافی مشخصاً دارای منشا پدری است و این اختلال ارتباطی با سن پدر ندارد. در این اختلال میزان بروز ناهنجاری‌ها افزایش نمی‌یابد و افراد مبتلا هیچگونه ویژگی فنوتیپی نامعمول ندارند. افراد مبتلا معمولاً قد بلند هستند، به بلوغ طبیعی دست می‌یابند و باروری آنان مختل نمی‌شود. در کودکان مبتلا، احتمال مشکلات مرتبط با تکامل کلامی و نوروموتور (حرکتی) افزایش می‌یابد، اما افزایشی در میزان عقب ماندگی ذهنی دیده نمی‌شود.

ایمپرینتینگ^۱ (نقش‌پذیری):

این واژه، روندی را توصیف می‌کند که از طریق آن برخی از ژن‌ها در یکی از جایگاه‌های مربوط به والدین در نوزادان، به صورت غیر فعال و یا در وضعیت خاموش از نظر رونویسی، به ارث می‌رسند. این نوع غیر فعال شدن ژن، بر اساس جنسیت والدی که ژن را انتقال داده است مشخص می‌شود و ممکن است در نسل‌های بعدی برطرف شود. ایمپرینتینگ، بروز ژن را از طریق کنترل اپی ژنتیک تحت تأثیر قرار می‌دهد، در کنترل اپی ژنتیک، فنوتیپ با تغییر دادن بروز ژن و نه از طریق تغییر دادن دایمی ژنوتیپ، تغییر پیدا می‌کند. هنگامی که ژن در وضعیت ایمپرینت شده به ارث می‌رسد، ژن همراه که از والد دیگر به ارث رسیده است عملکرد ژنی را هدایت می‌کند، در نتیجه، ایمپرینتینگ، اثر خود را از طریق کنترل دوزاژ ژن‌های اختصاصی اعمال می‌کند.

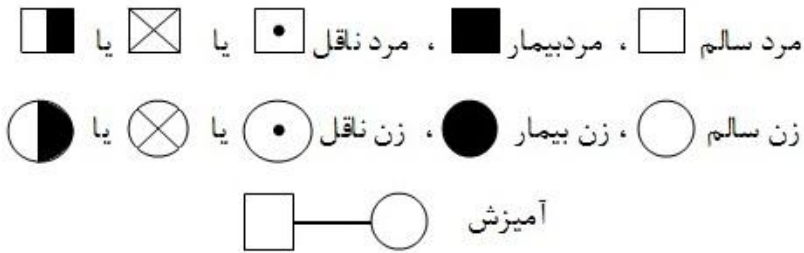
برای مثال، مول هیداتیفورم کامل که دارای ترکیب کروموزومی دیپلوئید و مشتق از پدر است، با رشد چشمگیر بافت جفت و فقدان ساختمان‌های جنینی مشخص می‌شود. در مقابل تراتوم تخمدان، که ترکیب کروموزومی دیپلوئید آن از مادر مشتق می‌شود، با رشد انواع بافت‌های جنینی و فقدان ساختمان‌های جفت همراه است. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که ژن‌های پدری برای تکامل جفت و ژن‌های مادری برای تکامل جنین جنبه‌ی حیاتی دارند، اما برای رشد و تکامل طبیعی، وجود هر دوی آن‌ها در تک‌تک سلول‌ها ضروری است.

شجره نامه یا دودمانه (Pedigree):

شجره نامه نموداری برای بررسی چگونگی وراثت صفات می‌باشد. هر شجره نامه در واقع نوعی مسئله‌ی بیماری انسان است که در قالب یکسری علائم و البته در چند خانواده‌ی مرتبط مطرح شده است. هر شجره نامه می‌تواند یک یا چند مورد از حالات اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X غالب، و وابسته به X مغلوب را نشان دهد. در شجره نامه به کمک چند علامت خاص، مسئله را طرح می‌کنند.

- در شجره نامه، دایره نماد جنس مونث و مربع نماد جنس مذکر می‌باشد.

- خط افقی بین دو فرد نشان دهنده‌ی ازدواج آن دو فرد است.
- خط‌های عمودی نشان دهنده‌ی فرزندان حاصل از ازدواج است که به ترتیب سن، از چپ به راست کشیده می‌شوند.
- افراد سالم با رنگ سفید و افراد بیمار با رنگ تیره مشخص می‌شوند.
- جهت خواندن شجره نامه از بالا به پایین و از چپ به راست است.

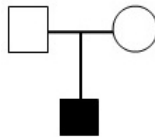


انواع شجره نامه :

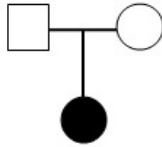
- ۱) شجره نامه فنوتیپی: در این شجره نامه ها، افراد ناقل نامشخص هستند.
- ۲) شجره نامه ژنوتیپی: در این شجره نامه ها، افراد ناقل مشخص هستند و با نمادهای فوق نمایش داده می‌شوند.

شجره نامه های فنوتیپی با الگوی مغلوب:

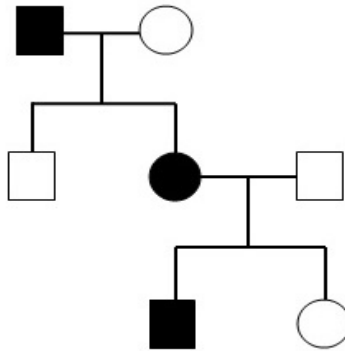
- اگر پدر و مادری سالم، پسر بیمار داشته باشند، الگوی بیماری مغلوب (اتوزوم یا وابسته به X) است.



- اگر پدر و مادری سالم، دختر بیمار داشته باشند، الگوی بیماری اتوزوم مغلوب است.



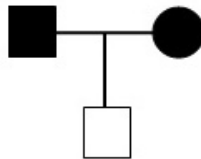
- در الگوی اتوزوم مغلوب، اگر یکی از والدین بیمار باشد، فرزند سالم آنها، قطعاً ناخالص است.
- در الگوی وابسته به X مغلوب، اگر فرد مونثی بیمار باشد، پدر و پسر او نیز قطعاً بیمارند.



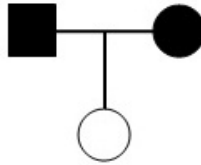
- هر الگوی وابسته به X مغلوب (بدون شرط) یک الگوی اتوزوم مغلوب است، یعنی الگوی اتوزوم مغلوب نیز در آن صدق می‌کند.

شجره نامه های فنوتیپی با الگوی غالب:

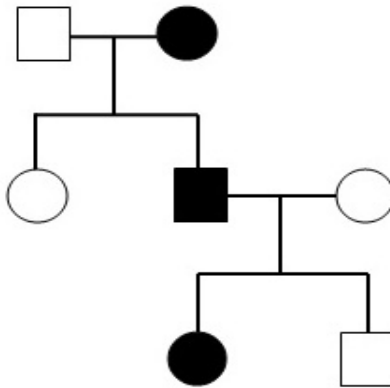
- اگر پدر و مادری بیمار، پسر سالم داشته باشند، الگوی بیماری غالب (اتوزوم یا وابسته به X) است.



- اگر پدر و مادری بیمار، دختر سالم داشته باشند، الگوی بیماری اتوزوم غالب است.



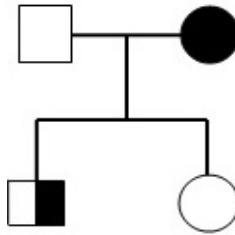
- در الگوی اتوزوم غالب، اگر یکی از فرزندان بیمار باشد، حداقل یکی از والدین او بیمار خواهد بود.
- در الگوی اتوزوم غالب، اگر یکی از فرزندان سالم باشد، والد بیمار او قطعاً ناخالص است.
- در الگوی وابسته به X غالب، اگر فرد مذکری بیمار باشد، مادر و دختر او نیز قطعاً بیمارند.



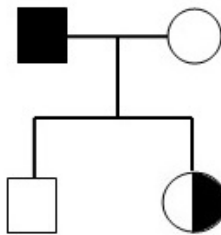
- هر الگوی وابسته به X غالب (بدون شرط)، یک الگوی اتوزوم غالب است، یعنی الگوی اتوزوم غالب نیز در آن صدق می‌کند.

شجره نامه های ژنوتیپی با الگوی مغلوب:

- در صورت وجود ناقل، الگوی بیماری قطعاً اتوزوم مغلوب است.



- در الگوی وابسته به X مغلوب، احتمال وجود مردِ ناقل صفر است. (این که احتمال وجود مردِ ناقل صفر باشد با این عبارت که مردِ ناقل نینیم فرق دارد، می‌شود احتمال وجود مردِ ناقل باشد، اما مردِ ناقلی در شجره نامه نینیم)
- اگر پسری سالمِ خالص از مادری سالمِ خالص و پدری بیمار متولد شده باشد، الگوی بیماری قطعاً وابسته به X مغلوب است. (البته این مورد فقط به شجره نامه‌های ژنوتیپی مربوط می‌شود)



شجره نامه‌های ژنوتیپی با الگوی غالب:

- در شجره نامه‌های ژنوتیپی، هیچ‌گاه الگوی غالب وجود ندارد.
- همانطور که می‌دانیم، بیماری‌های ژنتیکی، بیماری‌هایی هستند که فرد ژن‌های آن را از والدین خود دریافت می‌کند. در جدول زیر تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی و نحوه‌ی توارث آن آمده است:

نحوه‌ی وراثت	بیماری
اتوزومِ مغلوب	تالاسمی
اتوزومِ مغلوب	آنمی گلوبول‌های قرمزِ داسی شکل
اتوزومِ مغلوب	فنیل کتونوری
اتوزومِ مغلوب	زالی یا آلبنیسم
وابسته به X مغلوب	هموفیلی
وابسته به X مغلوب	دیستروفی عضلانیِ دوشین (DMD)
وابسته به X مغلوب	کوررنگی
اتوزومِ غالب	هانتینگتون

معمولاً بیماری‌های فوق را با نمادهای زیر نشان می‌دهند:

بیماری‌های اتوزوم مغلوب:

زالی	فنیل کتونوری	کم خونی گلوبول قرمزِ داسی شکل	تالاسمی	
AA	PP	SS	TT	سالم
Aa	Pp	Ss	Tt (مینور)	ناقل
aa	pp	ss	Tt (ماژور)	بیمار

بیماری‌های وابسته به X مغلوب:

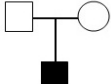

دیستروفی عضلانیِ دوشین	کوررنگی	هموفیلی	
$X^D Y$	$X^B Y$	$X^H Y$	مرد سالم
$X^d Y$	$X^b Y$	$X^h Y$	مرد بیمار
$X^D X^D$	$X^B X^B$	$X^H X^H$	زن سالم
$X^D X^d$	$X^B X^b$	$X^H X^h$	زن ناقل
$X^d X^d$	$X^b X^b$	$X^h X^h$	زن بیمار

بیماری اتوزوم غالب:

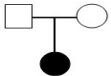

هانتینگتون	
hh	سالم
Hh	بیمارِ ناخالص
HH	بیمارِ خالص

شناسایی کلیدهای شجره نامه و کاربرد آنها:

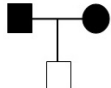
کلید اول : هر گاه در هر جای شجره نامه، والدینی سالم وجود داشته باشند که صاحبِ پسرِ بیمار شده‌اند، یا در شجره نامه، زنِ ناقل دیده شود، الگوی شجره نامه مغلوب است (البته اتوزوم یا وابسته به X بودن آن مشخص نیست) به عبارت ساده تر:

وجود  یا  در شجره نامه ← الگوی شجره نامه مغلوب است.

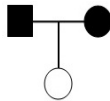
کلید دوم : هر گاه در هر جای شجره نامه، والدینی سالم وجود داشته باشند که صاحبِ دخترِ بیمار شده‌اند یا در شجره نامه، مردِ ناقل دیده شود، الگوی شجره نامه اتوزوم مغلوب است. به عبارت ساده تر:

وجود  یا  در شجره نامه ← الگوی شجره نامه اتوزوم مغلوب است.

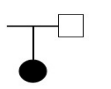
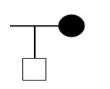
کلید سوم : هر گاه در هر جای شجره نامه، والدینی بیمار وجود داشته باشند که صاحبِ پسرِ سالم شده‌اند، الگوی شجره نامه غالب است (البته اتوزوم یا وابسته به X بودن آن مشخص نیست). به عبارت ساده تر:

وجود  در شجره نامه ← الگوی شجره نامه غالب است.

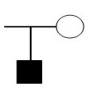
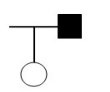
کلید چهارم : هر گاه در هر جای شجره نامه، والدینی بیمار وجود داشته باشند که صاحبِ دخترِ سالم شده‌اند، الگوی شجره نامه اتوزوم غالب است یا به عبارت ساده تر:

وجود  در شجره نامه ← الگوی شجره‌نامه اتوزوم غالب است.


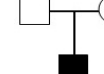

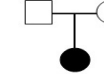
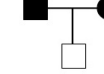
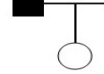
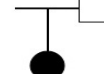
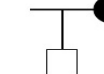
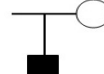
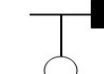
کلید پنجم : در بیماری‌های وابسته به X مغلوب، هر زن بیمار لزوماً پدر و پسر بیمار دارد. بنابراین هرگاه، در هر جای شجره نامه، زن بیماری وجود داشته باشد که پدر یا پسر سالم دارد، الگوی شجره نامه، وابسته به X مغلوب نیست یا به عبارت ساده تر:

وجود  یا  در شجره نامه ← الگوی شجره‌نامه وابسته به X مغلوب نیست.

کلید ششم : در بیماری‌های وابسته به X غالب، هر مرد بیمار، لزوماً مادر و دختر بیمار دارد، بنابراین هرگاه در هر جای شجره نامه، مرد بیماری وجود داشته باشد که مادر یا دختر سالم دارد، الگوی شجره نامه وابسته به X غالب نیست، یا به عبارت ساده تر:

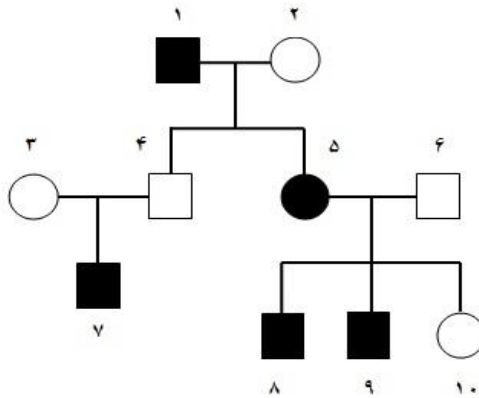
وجود  یا  در شجره نامه ← الگوی شجره‌نامه وابسته به X غالب نیست.

خلاصه‌ی کلیدها:

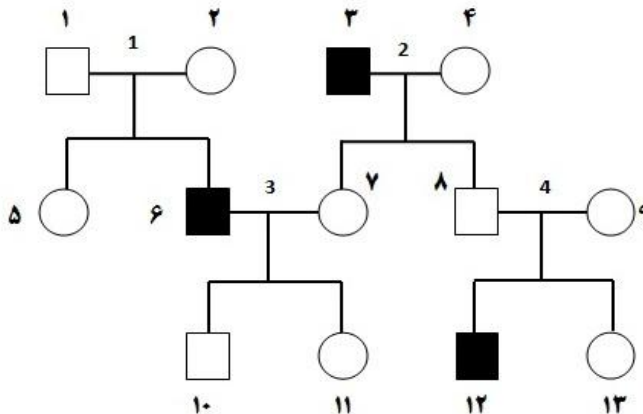
مغلوب	←		یا		۱
اتوزوم مغلوب	←		یا		۲
غالب	←				۳
اتوزوم غالب	←				۴
وابسته به جنس مغلوب نیست	←		یا		۵
وابسته به جنس غالب نیست	←		یا		۶

- به این نکته ی مهم توجه داشته باشید که عکس کلید ۵، لزوماً صحیح نیست. در واقع طبق کلید ۵ در بیماری‌های وابسته به جنس مغلوب مثل هموفیلی، هر زن بیمار، لزوماً

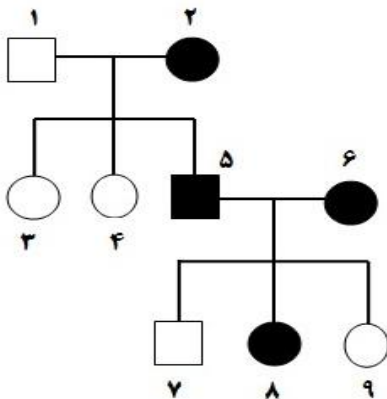
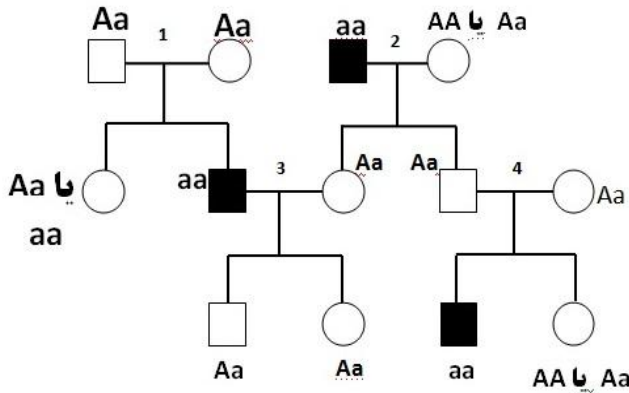
پدر و پسر (پسران) بیمار خواهد داشت، اما اگر در شجره نامه ای زن بیماری وجود داشته باشد که دارای پدر و پسر (پسران) بیمار باشد، نمی‌توان لزوماً عنوان کرد که الگوی شجره نامه وابسته به X مغلوب است. مثلاً اگر شجره نامه ی ذیل را به شما بدهند و الگوی آن مدنظر باشد، نمی‌توانیم بگوییم چون زن بیماری داریم (شماره ۵) که پدر و پسران او (شماره های ۱، ۸، ۹) بیمار شده‌اند، الگوی بیماری وابسته به X مغلوب است و در واقع چون در شجره نامه، در خانواده ی ۲، کلید اول وجود دارد، تنها می‌توان گفت الگوی شجره نامه مغلوب (اتوزوم مغلوب یا وابسته به X مغلوب) است.



سؤال: در شجره نامه زیر با توجه به الگوی داده شده ژنوتیپ افراد مختلف را بنویسید. (اتوزوم مغلوب)




























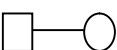
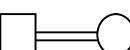
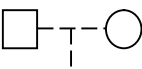
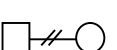
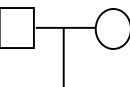
در بیماری‌های اتوزوم مغلوب، ژنوتیپ بیماری‌ها مشخص است، یعنی فرد بیمار خالص است، بنابراین افراد شماره‌ی ۳، ۶ و ۱۲ ژنوتیپ aa دارند. در خانواده (۱)، افراد شماره‌ی ۱ و ۲ و در خانواده (۴) افراد شماره‌ی ۸ و ۹ سالم بوده و دارای فرزند بیمار (به ترتیب فرد ۶ و فرد ۱۲) هستند. بنابراین افراد شماره‌ی ۱ و ۲ و ۸ و ۹، ناخالص بوده و دارای ژنوتیپ Aa هستند. فرد شماره‌ی ۷ و ۱۰ و ۱۱ سالم هستند و چون پدر بیمار (به ترتیب افراد ۳ و ۶) دارند، قطعاً ناقل محسوب می‌شوند و ژنوتیپ Aa دارند. برای بیماری‌های اتوزوم مغلوب در نظر داشته باشید که وجود پدر و مادر سالم و یا فرزندان سالم کمکی به پیدا کردن ژنوتیپ فرد نمی‌کند. فرد شماره‌ی ۴ سالم است و فرزندان سالم دارد که به حل مسئله کمکی نمی‌کند و نمی‌توانیم ژنوتیپ آن را به طور دقیق تعیین کنیم، ممکن است Aa یا AA باشد. افراد شماره‌ی ۵ و ۱۳ هر دو سالم هستند و چون وجود پدر و مادر سالم در تعیین ژنوتیپ کمکی به ما نمی‌کند، تعیین ژنوتیپ دقیقشان ممکن نیست، می‌تواند Aa یا AA باشند.

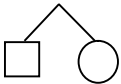
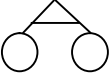




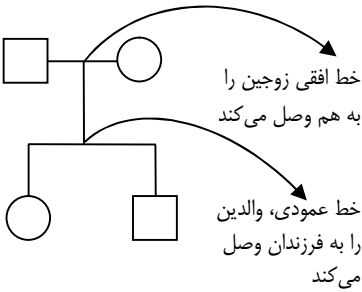

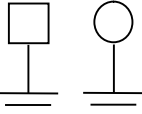
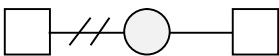







سؤال: الگوی شجره نامه‌ی رو به رو چیست؟

پاسخ: از پدر و مادری بیمار، دختری سالم متولد شده است. بنابراین الگوی این شجره نامه اتوزوم غالب می‌باشد. ژنوتیپ افراد شماره ۵ و شماره ۶، Aa است. ژنوتیپ افراد سالم نیز aa می‌باشد.

جدول ۳: علائم و نشانه‌های شجره نامه

	مرد سالم		زن سالم		فرد سالم (جنسیت نامشخص)
	مرد فوت شده یا مرده زایی جنین مذکر		زن فوت شده یا مرده زایی جنین مونث		فرد فوت شده (جنسیت نامعلوم) یا مرده زایی جنین با جنسیت نامشخص
	سقط خود به خود جنین سالم (جنسیت نامشخص)		سقط خود به خود جنین بیمار (جنسیت نامشخص)		مرد بیمار
	زن بیمار		فرد بیمار (جنسیت نامعلوم)		ابتلا به ۲ یا بیش از ۲ بیماری
	مرد ناقل بیماری (معمولا در توارث وابسته به X)		ختم حاملگی جنین سالم		ختم حاملگی جنین بیمار
	زن ناقل بیماری، اما بی علامت، یا در مرحله ی قبل از بروز علائم (معمولا برای توارث اتوزوم غالب به کار می رود)		جنینی که در رحم مادر و دوران بارداری به سر می برد، با جنسیت نامشخص		فرد مذکری که به فرزندخواندگی پذیرفته شده است
	فرد مونثی که به فرزندخواندگی داده شده به خانواده ای دیگر		۲ مرد		۳ زن
	فرد مورد اشاره، فرد پروباند (Proband)، فرد شاخص، فردی که مشاوره ی ژنتیک از او آغاز شده		مرد بیمار بر حسب تاریخچه		مرد معاینه شده
	زن معاینه شده		ازدواج		ازدواج هم خون (خویشاوندی)
	رابطه ی جنسی نامشروع		طلاق یا جدا زیستن زن و مرد		بدون فرزند

	دوقلوی دی زیگوت (فراژنال)		دوقلوی مونوزیگوت (همسان)	 SB	مرده زایی Still Birth
	بدون فرزند به علت ناباروری		بدون فرزند، به انتخاب خود زوج		ناقل (معمولاً در توارث اتوزوم)
 <p>خط افقی زوجین را به هم وصل می‌کند</p> <p>خط عمودی، والدین را به فرزندان وصل می‌کند</p>			دوقلویی با زیگوسیتیه‌ی نامشخص		فاقد فرزند
		خانمی که دو بار ازدواج کرده	 EDD 9/5/2020	جنینی (جنسیت نامعلوم) که در رحم مادر می باشد و تاریخ احتمالی زایمان، 9/5/2020 می باشد	
 SPAB < 10 wks	جنین سالمی که کمتر از ۱۰ هفته سقط شده است	 TOP 12 wks	جنین سالمی که در ۱۲ هفتگی، ختم حاملگی شده است	 ECT	جنینی که سالم است و به صورت حاملگی خارج از رحم می باشد
			فردی با بیماری‌ها یا صفات متعدد		

فصل هشتم

ساختمانِ ملکولِ هموگلوبین (HB):

هموگلوبین منحصراً در گلبول‌های قرمز یافت می‌شود. هر روز ۶-۷ گرم هموگلوبین سنتز می‌شود تا هم (heme) از دست رفته را جایگزین نماید، چون طی فرآیند تخریب و تولید اریتروسیت‌ها که به طور طبیعی در بدن انجام می‌شود، هم از دست می‌رود و باید جایگزین شود. عملکرد اصلی هموگلوبین، انتقال اکسیژن از ریه‌ها به بافت‌ها و همچنین انتقال دی‌اکسیدکربن و پروتون‌های هیدروژن از بافت‌ها به ریه‌ها می‌باشد.

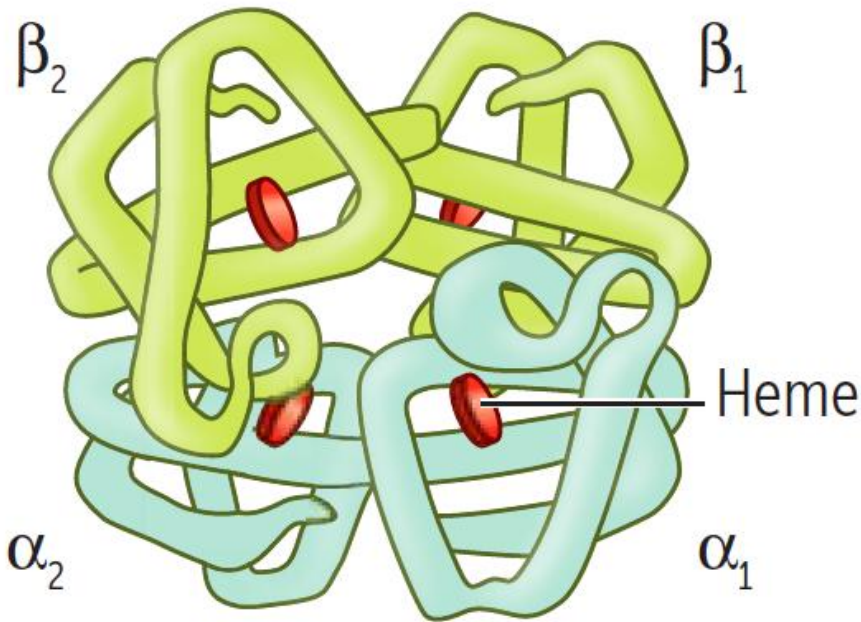
هموگلوبین اصلی در بزرگسالان (Adults)، هموگلوبین A می‌باشد، که از ۴ زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی تشکیل شده است، یعنی ۲ زنجیره‌ی آلفا (α) و دو زنجیره‌ی بتا (β)، که این زنجیره‌ها با پیوندهای غیرکوالانسی کنار هم قرار گرفته‌اند. هموگلوبین یک هموپروتئین (hemoprotein) می‌باشد، در واقع پروتئین پیچیده‌ای است که از گلوبین به اضافه‌ی گروه پروستتیک^۱ تشکیل شده است:

Globin + prosthetic group

هموگلوبین همانطور که ذکر شد از ۴ زیر واحد تشکیل شده است. گروه پروستتیک در هر زیر واحد (subunit)، هم (heme) می‌باشد. بنابراین هموگلوبین ۴ زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی، ۴ مولکول هم و ۴ یون فروس^۲ (Fe^{2+}) دارد.

-
1. Prosthetic
 2. Ferrous

ملکول هموگلوبین، یک تترامیر^۱ است و از دو جفت زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی مشابه تشکیل شده است، که به آن زنجیره‌های گلوبین گویند. به هر یک از این ۴ زنجیره، هم وصل شده است. هم مجموعه‌ای از آهن (به فرم فروس) و پروتوپورفیرین^۲ می‌باشد. همانطور که ذکر شد ۹۶٪ هموگلوبین موجود در بدن افراد بالغ و بزرگسال، HbA می‌باشد، و هموگلوبین از ۲ زنجیره‌ی آلفاگلوبین و ۲ زنجیره‌ی بتاگلوبین تشکیل شده است که به این صورت نمایش می‌دهند: $\alpha_2\beta_2$.

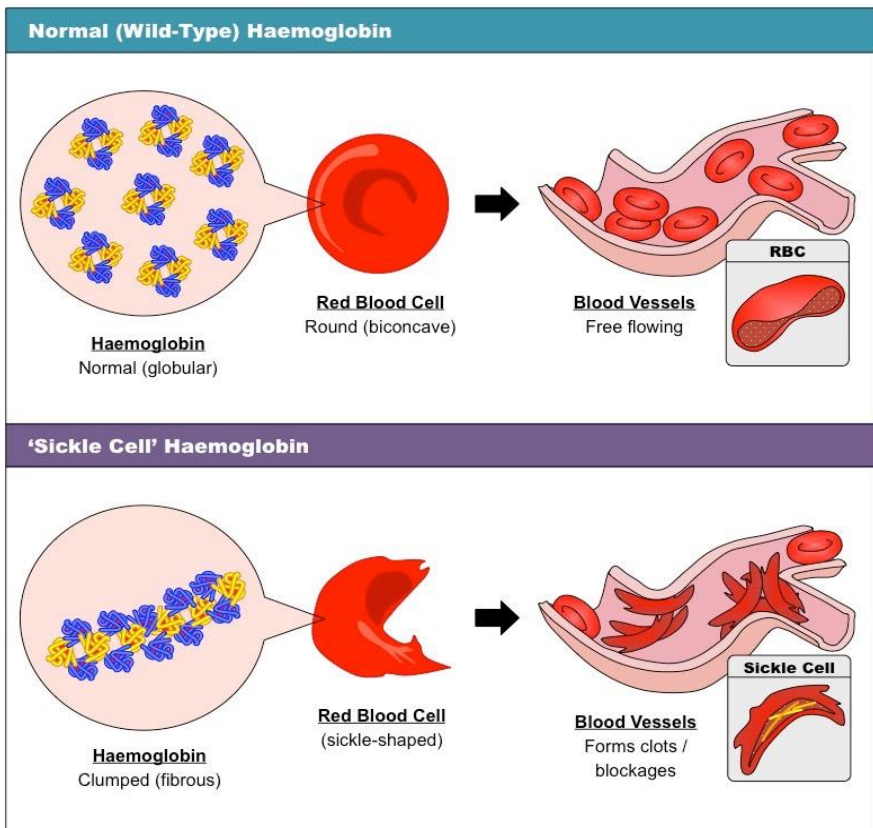


تصویر ۴۴: ساختار هموگلوبین

1. Tetramer
2. Protoporphyrin

آنمی سلول داسی (Sickle cell Anemia) :

بیماری سلول داسی یک اختلالِ خونی ارثی می‌باشد که به علت یک جهش در ژنی که مربوط به تولید پروتئین هموگلوبین می‌باشد، رخ می‌دهد. در بیماری سلول داسی، خون قادر نیست اکسیژن کافی را به بافت‌ها برساند (ملکول‌های هموگلوبین داسی وقتی اکسیژن خود را از دست می‌دهند، به هم می‌چسبند و پلیمرهای هموگلوبین داسی را تشکیل می‌دهند).



تصویر ۴۵: هموگلوبین طبیعی و هموگلوبین داسی

در کم‌خونی گلبول‌های قرمز داسی‌شکل، بعضی از گلبول‌های قرمز افراد مبتلا، هموگلوبین‌هایی غیرطبیعی و ناقص دارند و به همین دلیل داسی‌شکل می‌شوند. در این بیماری، کمبود هموگلوبین و تولید هموگلوبین غیرطبیعی وجود دارد. این ویژگی باعث می‌شود اریتروسیت‌ها قادر به انتقال مناسب اکسیژن نباشند و با چسبیدن به دیواره‌ی عروق، سبب اختلال در جریان خون شوند. در واقع در این بیماری اکسیژن‌رسانی ناقص به بافت‌ها و مسدود شدن رگ‌ها به علت چسبیدن گلبول‌های داسی به دیواره‌ی عروق رخ می‌دهد.

در این بیماری، افرادی که هموزیگوت مغلوب هستند، بیماری را کامل بروز می‌دهند و معمولاً قبل از رسیدن به سن تولیدمثل می‌میرند. اما افراد ناخالص (هتروزیگوت) در فشار پایین اکسیژن هوا، دچار کم‌خونی می‌شوند. در آنمی سلول داسی، گلبول‌های قرمز خون، سفت و چسبیده می‌شوند و به فرم داسی شکل یا هلال ماه درمی‌آیند؛ سلول‌های داسی شکل طی ۱۰ تا ۲۰ روز می‌میرند و بدن دچار کمبود گلبول‌های قرمز شده و آنمی رخ می‌دهد.

افرادی که مبتلا به بیماری سلول داسی هستند علاوه بر اینکه دچار آنمی (کم‌خونی) می‌باشند ممکن است دارای علائم زیر نیز باشند:

• دردهای متناوب:

درد یکی از علائم اصلی آنمی سلول داسی می‌باشد. وقتی گلبول‌های قرمز داسی شکل، جریان خون را در عروق کوچکی که به سمت قفسه‌ی سینه، شکم و مفاصل می‌روند مسدود می‌کنند، درد رخ می‌دهد. گاهی درد در استخوان‌ها نیز رخ می‌دهد. شدت درد ممکن است متفاوت باشد و چند ساعت یا چند هفته ادامه داشته باشد. بعضی از افراد مبتلا فقط تعداد کمی از اپیزودهای درد را تجربه می‌کنند، و سایر افراد مبتلا ممکن است ۱۲ بار یا بیش‌تر، طی یکسال دچار حملات درد شوند. اگر حمله‌ی درد شدید باشد، فرد بایستی بستری شود. برخی از بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به آنمی سلول داسی، دچار درد مزمن هستند، که در اثر آسیب استخوان یا مفصل بروز می‌کند، همچنین زخم معده نیز سبب درد مزمن در این بیماری می‌شود.

• تورم دردناک دست‌ها و پاها:

ورم دست‌ها و پاها به این دلیل ایجاد می‌شود که گلبول‌های قرمز داسی شکل، جریان خون را به دست‌ها و پاها، مسدود می‌کنند.

• عفونت‌های مکرر:

سلول‌های داسی شکل می‌توانند به طحال (عضوی از بدن که با عفونت مبارزه می‌کند) آسیب بزنند، بدین ترتیب فرد مستعد عفونت خواهد بود. پزشکان معمولاً شیرخواران و کودکانی که آنمی سلول داسی دارند را تحت واکسیناسیون و آنتی‌بیوتیک قرار می‌دهند، تا از عفونت‌های بالقوه کشنده نظیر پنومونی در این کودکان، پیشگیری کنند.

• تأخیر در رشد:

گلوبول‌های قرمز خون، اکسیژن و مواد مغذی که برای رشد لازم است را برای بدن فراهم می‌کنند. در صورتی که گلوبول‌های قرمز سالم بدن کم باشد، سرعت رشد در شیرخواران و کودکان کاهش می‌یابد و بلوغ در نوجوانان با تأخیر صورت می‌گیرد.

• مشکلات بینایی:

عروق خونی کوچکی که چشم‌ها را تغذیه می‌کنند، ممکن است با سلول‌های داسی مسدود شوند. بنابراین ممکن است شبکه آسیب ببیند، چون شبکه تصاویر بصری را پردازش می‌کند، بنابراین در صورتی که شبکه آسیب ببیند، مشکلات بینایی رخ خواهد داد.

ژن سلول‌های داسی بر اساس الگوی وراثت اتوزوم مغلوب از یک نسل به نسل دیگر منتقل می‌شود. این بدین معنی است که هم پدر و هم مادر بایستی ژن معیوب را به فرزند منتقل کنند تا فرزند آن‌ها به این بیماری مبتلا شود. در صورتی که فقط یکی از والدین، ژن سلول داسی را به فرزند منتقل کند، فرزند صفت سلول داسی خواهد داشت، یعنی در صورتی که فرد هم ژن طبیعی هموگلوبین و هم ژن معیوب هموگلوبین را داشته باشد، هم هموگلوبین طبیعی در بدن می‌سازد و هم هموگلوبین سلول داسی. خون چنین افرادی که صفت سلول داسی دارند ممکن است حاوی تعدادی سلول داسی باشد، اما این افراد به طور کلی علائمی ندارند، ولی ناقل بیماری محسوب می‌شوند و می‌توانند ژن معیوب را به فرزندان خود منتقل کنند. افرادی که صفت سلول داسی دارند (یا ناقل بیماری می‌باشند) بهتر است قبل از بارداری مشاوره‌ی ژنتیک انجام دهند.

تالاسمی:

تالاسمی نوعی آنمی ارثی است که طی آن در تولید هموگلوبین اختلال ایجاد می‌شود. بر اساس نوع ژنوتیپ، دو نوع تالاسمی وجود دارد: تالاسمی مینور (خفیف) و تالاسمی ماژور (شدید).

افراد مبتلا به تالاسمی مینور، ژنوتیپ ناخالص دارند. این افراد معمولاً سالم هستند و به همین دلیل وقتی از بیماری خود آگاه می‌شوند که به‌طور اتفاقی آزمایش خون می‌دهند و یا صاحب فرزندی مبتلا به تالاسمی ماژور می‌شوند. با این حال برخی از آن‌ها نیز کم‌خونی خفیف دارند. اریتروسیت‌های این افراد کوچک‌تر از حالت معمول است.

در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور (شدید)، کمبود هموگلوبین وجود دارد. در اریتروسیت‌های افراد مبتلا به این تالاسمی، هموگلوبین کافی وجود ندارد. این افراد ژنوتیپ خالص مغلوب دارند و از والدینی که هر دو مبتلا به تالاسمی مینور هستند، متولد می‌شوند. این افراد در هنگام تولد، ظاهراً سالم هستند، اما در سه تا هجده ماهگی، دچار کم‌خونی و رنگ‌پریدگی می‌شوند، خوب نمی‌خوابند و خوب غذا نمی‌خورند و در خطر می‌باشند.

همانطور که ذکر شد در تالاسمی، بدن به مقدار کافی هموگلوبین تولید نمی‌کند و یا هموگلوبین غیرطبیعی تولید می‌کند. در اثر تالاسمی تعداد زیادی گلبول قرمز تخریب می‌شوند و آنمی رخ می‌دهد.

همانطور که می‌دانیم هموگلوبین از دو پروتئین ساخته شده است: آلفاگلوبین و بتاگلوبین. تالاسمی زمانی رخ می‌دهد که در ژنی که تولید یکی از این پروتئین‌ها را کنترل می‌کند، نقصی رخ دهد. دو نوع عمده‌ی تالاسمی وجود دارد:

- **آلفا تالاسمی:** زمانی رخ می‌دهد که یک ژن یا ژن‌هایی که مربوط به پروتئین آلفاگلوبین هستند، مفقود باشند و یا دچار تغییر (جهش) شده باشند.
- **بتا تالاسمی:** زمانی رخ می‌دهد که نقایص موجود در ژن، تولید پروتئین بتاگلوبین را تحت تأثیر قرار دهد.

آلفا تالاسمی، اغلب در افراد متعلق به جنوب شرق آسیا، خاورمیانه، چین و افرادی که اجداد آفریقایی دارند، رخ می‌دهد. بتا تالاسمی اغلب در افراد حوزه‌ی مدیترانه رخ می‌دهد.

همچنین به میزان کمتر در چینی‌ها، سایر آسیایی‌ها و سیاه‌پوستان (آفریقایی آمریکایی) نیز رواج دارد.

انواع مختلفی از تالاسمی وجود دارد. هر کدام زیرشاخه‌های زیاد و مختلفی دارند. هم آلفا و هم بتا تالاسمی دارای دو شکل زیر می‌باشند:

- تالاسمی ماژور^۱
- تالاسمی مینور^۲

برای آنکه فرد به تالاسمی ماژور مبتلا شود، لازم هست هر دو ژن معیوب را هم از پدر و هم از مادر دریافت کند. تالاسمی مینور زمانی بروز می‌کند که ژن معیوب فقط از یکی از والدین دریافت شود. چنین افرادی ناقل بیماری خواهند بود، و اغلب مواقع، علائمی ندارند. بتا تالاسمی ماژور با عنوان آنمی کولی^۳ نیز نامیده می‌شود. عوامل خطر تالاسمی شامل موارد زیر است:

- نژاد آسیایی، چینی، مدیترانه‌ای یا سیاه‌پوستان آمریکایی (آفریقایی آمریکایی)
- سابقه و تاریخچه‌ی خانوادگی تالاسمی

علائم:

شدیدترین فرم آلفا تالاسمی ماژور معمولاً سبب مرده‌زایی می‌شود (یعنی مرگ نوزاد متولد نشده طی مراحل پایانی بارداری و یا مرگ هنگام تولد).

کودکانی که با بتا تالاسمی ماژور متولد می‌شوند (آنمی کولی)، در هنگام تولد طبیعی هستند، اما طی یک سال اول بعد از تولد، دچار آنمی شدید می‌شوند.

سایر علائم تالاسمی می‌تواند شامل این موارد باشد:

- ✓ بدشکلی استخوان در صورت
- ✓ خستگی

1. Thalassemia major
2. Thalassemia minor
3. Cooley anemia

- ✓ نارسایی رشد
- ✓ کوتاه شدن تنفس
- ✓ زردی پوست (یرقان)

افرادی که آلفا و بتاتالاسمی مینور دارند، گلوبول‌های قرمز کوچکی دارند، اما علائمی ندارند. اگر فردی ناقل ژن تالاسمی و یا مبتلا به تالاسمی باشد، باید قبل از فرزنددار شدن، مشاوره‌ی ژنتیک انجام دهد.

زالی یا آلبینیسم^۱:

افراد مبتلا به این بیماری، فاقد آنزیم‌هایی هستند که سبب تولید رنگیزه‌ی سیاه در بدن می‌شوند. پوست، موها و چشم‌های این افراد رنگیزه ندارند. در افراد مبتلا به زالی، همه‌ی موهای بدن از هنگام تولد سفید است. این افراد نمی‌توانند آنزیم‌های مربوط به ساختن رنگیزه‌ی سیاه را در بدن تولید کنند. در افراد زال، موها، چشم‌ها و پوست بدون رنگیزه می‌مانند. این بیماری در سایر جانداران نیز مشاهده می‌شود.

در افراد مبتلا به آلبینیسم، رنگیزه‌ی ملانین^۲ تولید نمی‌شود و یا به مقدار کم تولید می‌شود. نوع و مقدار ملانینی که بدن تولید می‌کند، رنگ پوست، مو و چشم‌ها را تعیین می‌کند. ملانین همچنین در رشد عصب‌های چشمی نقش دارد، لذا افرادی که آلبینیسم دارند معمولاً دچار مشکلات بینایی هستند.

علائم آلبینیسم معمولاً در رنگ پوست، مو و چشم ظاهر می‌شود، اما گاهی این تفاوت‌ها خفیف هستند. افراد مبتلا به آلبینیسم به اثرات نور خورشید نیز حساس هستند، بنابراین خطر بروز سرطان در آن‌ها افزایش می‌یابد.

اگرچه درمانی برای آلبینیسم وجود ندارد، اما می‌توان اقداماتی انجام داد تا از پوست و چشم‌های این افراد محافظت شود و قدرت بینایی آن‌ها به حداکثر برسد.

در هنگام تولد، اگر کودکی فاقد رنگیزه در پوست و مو باشد، به نحوی که رنگ مژه‌ها و آبروها را تحت تأثیر قرار داده باشد، پزشک بایستی معاینه‌ی چشم را انجام دهد و هرگونه

1. Albinism

2. Melanin

تغییراتی را در رنگ بدن کودک و بینایی او به دقت پیگیری نماید. در صورتی که کودک مبتلا به آلبنیسم دچار خون ریزی‌های مکرر از بینی و عفونت‌های مزمن شود و به راحتی دچار کبودی و خون‌مردگی شود، بایستی به پزشک مراجعه نمود. چنین علائمی ممکن است نشان‌دهنده‌ی سندرم Hermansky-Pudalk یا Chediak-Higashi باشد، که سندرم‌های نادری هستند، اما اختلالات شدیدی هستند که شامل آلبنیسم نیز می‌شوند.

افراد مبتلا به آلبنیسم معمولاً موی سفید دارند، البته رنگ پوست و موی آن‌ها می‌تواند از سفید تا قهوه‌ای باشد. در صورتی که این افراد در معرض نور خورشید قرار گیرند ممکن است دچار لکه‌ی پوستی، کک مک، خال (خال‌های سیاه، قهوه‌ای یا صورتی) و آفتاب سوختگی شوند و پوست این افراد در اثر نور آفتاب، بُرنزه نمی‌شود. در بعضی از افراد مبتلا به آلبنیسم، رنگیزه‌ی پوست هرگز تغییر نمی‌کند. اما در بعضی دیگر، تولید ملانین ممکن است طی دوران کودکی یا سال‌های نوجوانی، آغاز یا افزایش یابد و تغییرات خفیفی در رنگ پوست آن‌ها ایجاد می‌شود.

افرادی با اجداد آسیایی یا آفریقایی که آلبنیسم دارند ممکن است رنگ موی آن‌ها زرد، قرمز یا قهوه‌ای باشد. رنگ مو در افراد مبتلا به آلبنیسم ممکن است در اوایل بزرگسالی تیره‌تر شود، یا در اثر مواد معدنی موجود در آب یا محیط زیست، مو رنگ بگیرد و با افزایش سن تیره‌تر شود.

مژه‌ها و ابروها اغلب در این افراد بی‌رنگ هستند. رنگ چشم ممکن است آبی بسیار روشن تا قهوه‌ای باشد و با سن تغییر کند. با توجه به اینکه در این افراد عنیه رنگیزه ندارد، نیمه شفاف و مات است، یعنی نمی‌تواند ورود نور به داخل چشم را کاملاً مسدود نماید، به همین دلیل چشم‌های بسیار کم‌رنگ ممکن است در نور، قرمز به نظر برسند.

اختلال بینایی یکی از ویژگی‌های اصلی در انواع آلبنیسم است. مشکلات چشمی در آلبنیسم می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- ✓ حرکت ناگهانی و غیرارادی چشم‌ها (نیستاگموس)^۱
- ✓ حرکات مختلف سر نظیر کج کردن، پیچاندن، طوری که شخص بتواند جلوی حرکات غیرارادی چشم خود را بگیرد و بهتر ببیند

- ✓ شخص نمی‌تواند با دو چشم خود به صورت همزمان مستقیم نگاه کند و یا چشم‌های او به طور واحد حرکت نمی‌کنند (استرابیسم یا لوچی)
- ✓ دوربینی یا نزدیک‌بینی شدید
- ✓ حساسیت به نور (فتوفوبیا)
- ✓ انحنای غیرطبیعی سطح جلویی چشم یا عدسی داخل چشم (آستیگماتیسم) که سبب تازی دید می‌شود
- ✓ رشد غیرطبیعی شبکه که سبب کاهش دید می‌شود.
- ✓ پیام‌های عصبی از شبکه به مغز که مسیر عصبی طبیعی را دنبال نمی‌کند (آسیب دیدگی عصب بینایی یا مسیر غیرطبیعی عصب بینایی)
- ✓ کوری

ژن‌های متعددی دستورات لازم برای تولید پروتئین‌هایی که در تولید ملانین نقش دارند را صادر می‌کنند. ملانین توسط سلول‌هایی به نام ملانوسیت تولید می‌شود، این سلول‌ها در پوست، مو و چشم‌ها یافت می‌شوند. آلبینیسم در اثر یک جهش در یکی از این ژن‌ها ایجاد می‌شود. انواع مختلفی از آلبینیسم ممکن است بروز کند، برحسب اینکه کدام جهش ژنی سبب بروز آلبینیسم شده باشد، جهشی که اتفاق می‌افتد باعث می‌شود اصلاً ملانین تولید نشود و یا به مقدار کمی تولید شود. (همانطور که می‌دانیم الگوی توارث آلبینیسم، اتوزوم مغلوب است)

انواع آلبینیسم:

• آلبینیسم چشمی پوستی (OCA):^۱

این نوع زالی شایع‌ترین نوع می‌باشد، فرد در این نوع زالی دو نسخه از یک ژن جهش یافته را داراست. یکی از طرف هر یک از والدین. این نوع زالی در اثر یک جهش در یکی از هفت ژنی می‌باشد که با عنوان OCA نام‌گذاری شده‌اند، از شماره‌ی ۱ تا ۷ (OCA1 – OCA7). در این نوع آلبینیسم (OCA) میزان رنگیزه در پوست، مو و چشم‌ها کاهش می‌یابد و همچنین مشکلات بینایی نیز وجود دارد.

• آلبینیسم چشمی (Ocular albinism):

این نوع از زالی اساساً محدود به چشم‌ها می‌باشد و سبب بروز مشکلات بینایی می‌شود. شایع‌ترین فرم این نوع از زالی، تیپ ۱ (type 1) می‌باشد که در اثر توارث یک جهش روی کروموزوم X، ایجاد می‌شود. آلبینیسم وابسته به X، در صورتی که مادر ناقل ژن جهش‌یافته در کروموزوم X باشد، می‌تواند به پسر او منتقل شود (توارث وابسته به X مغلوب). زالی چشمی تقریباً به طور انحصاری در مردان بروز می‌کند و نسبت به OCA، شیوع کمتری دارد.

• آلبینیسم مرتبط با سندرم‌های ارثی نادر:

برای مثال در سندرم Hermansky-Pudalk، نوعی از OCA نیز بروز می‌کند. همچنین در این سندرم خون‌ریزی، کبودی و خون‌مردگی نیز وجود دارد، به اضافه‌ی بیماری‌های ریه و روده. در سندرم Chediak-Higashi، نیز نوعی از OCA بروز می‌کند، به علاوه‌ی اینکه در این سندرم مشکلات ایمنی همراه با عفونت‌های عودکننده و همچنین ناهنجاری‌های عصبی نیز وجود دارد.

افراد مبتلا به آلبینیسم، به دلیل مشکلات بینایی، در یادگیری، استخدام، کار گرفتن و رانندگی کردن محدودیت‌ها و مشکلاتی دارند. پوست این افراد بسیار حساس است و به راحتی در اثر آفتاب، دچار آفتاب سوختگی می‌شوند و به دنبال آن خطر سرطان پوست در آن‌ها افزایش می‌یابد و در اثر آسیب ناشی از آفتاب، پوست ناحیه‌ی آسیب‌دیده ضخیم می‌شود. گاهی اوقات افرادی که زالی دارند، به دلیل ظاهر خاص خود، در جامعه دچار تبعیض می‌شوند.

گاهی واکنش مردم به این افراد نامناسب است. این افراد ممکن است تحت زورگویی و آزار و اذیت دیگران قرار گیرند و گاهی افراد مدام آن‌ها را به دلیل ظاهرشان، نوع عینکی که استفاده می‌کنند و یا عصایی که به دست دارند، به باد سؤال و پرسش می‌گیرند، که برایشان آزاردهنده است. حتی در میان اعضای خانواده‌شان به دلیل ظاهری که دارند، ممکن است احساس کنند که بیگانه هستند و شاید اعضای خانواده نیز با آن‌ها شبیه به بیگانه رفتار کنند. همه‌ی موارد ذکر شده می‌تواند سبب انزوای اجتماعی این افراد، عزت نفس پایین و استرس در آن‌ها شود. بهتر است برای آن‌ها از واژه‌ی "فردی با زالی" استفاده شود، سایر واژه‌ها نظیر زال یا فرد زال، پسندیده و محترمانه نیست.

اگر یکی از اعضای خانواده آلبنیسم داشته باشد، یک مشاور ژنتیک می‌تواند کمک کند و نوع آلبنیسم را تشخیص دهد و احتمال داشتن فرزند با آلبنیسم در آینده را محاسبه و ارائه دهد. چنین مشاوره‌ی می‌تواند راجع به تست‌های تشخیصی نیز راهنمایی و توضیح دهد.

هانتینگتون (Huntington):

در این بیماری عوامل بازدارنده‌ی متابولیسم سلول‌های مغزی ساخته می‌شود و نخستین نشانه‌های این بیماری در سنین ۳۰ تا ۵۰ سالگی بروز می‌کند. در این بیماری توان کنترل ماهیچه‌ها، گرفتگی ماهیچه‌ها، فراموشی و سرانجام مرگ رخ می‌دهد.

هانتینگتون یک بیماری ارثی است که سبب تخریب پیش‌رونده‌ی (دژنراسیون) سلول‌های عصبی در مغز می‌شود و تأثیرات وسیعی بر توانایی‌های عملکردی فرد دارد و در نهایت سبب اختلالات در حرکت، تفکر (شناخت) و اختلالات روانی در فرد می‌شود. در صورتی که بیماری هانتینگتون قبل از ۲۰ سالگی آغاز شود به آن بیماری هانتینگتون نوجوانان گویند (Juvenile Huntington's disease).

داروهای موجود تنها برای مدیریت علائم این بیماری می‌باشند، اما نمی‌توانند از اثرات مخرب و پیش‌رونده‌ی این بیماری بر رفتار، ذهن، فکر و جسم فرد، پیشگیری کنند.

اختلالات حرکتی در این بیماری می‌تواند شامل هر دو مشکلات حرکتی غیرارادی و حرکات ارادی باشد، نظیر موارد زیر:

- ✓ حرکات سریع و پیچشی به طور غیرارادی (کره)
- ✓ مشکلات عضلانی نظیر سفتی یا انقباض عضلانی
- ✓ حرکات چشمی آرام یا غیرطبیعی
- ✓ اختلال در راه رفتن، وضعیت بدن و تعادل
- ✓ دشواری در حرکات فیزیکی مربوط به سخن گفتن یا بلعیدن غذا

اختلالات در حرکات ارادی نسبت به حرکات غیرارادی، بیش‌تر توانایی فرد برای کار کردن، انجام فعالیت‌های روزانه، برقراری ارتباط و مستقل بودن را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

نقایص شناختی در افراد مبتلا به هانتینگتون می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- ✓ اختلال در سازماندهی امور، اولویت‌بندی و تمرکز بر وظایف
- ✓ عدم انعطاف‌پذیری در امور، یا تمایل به گیر دادن به یک فکر، رفتار یا عمل
- ✓ عدم توانایی در کنترل تکانه که می‌تواند سبب انجام اقدامات بدون تفکر و یا بی‌قید و بندی در امور جنسی شود
- ✓ عدم آگاهی از رفتارهایش و توانایی‌هایش
- ✓ پردازش آهسته و کند افکار یا دشواری در یافتن کلمات
- ✓ دشواری در یادگیری اطلاعات جدید

رایج‌ترین اختلال روانی که با بیماری هانتینگتون مرتبط می‌باشد، افسردگی است. افسردگی به دلیل آسیب به مغز و تغییرات بعدی در عملکرد مغز، رخ می‌دهد. سایر علائم اختلالات روانی در فرد شامل موارد زیر است:

- ✓ احساسات تحریک‌پذیری، ناراحتی، بی‌علاقگی و بی‌حوصلگی
- ✓ انزوای اجتماعی
- ✓ بی‌خوابی
- ✓ خستگی و از دست دادن انرژی

✓ افکار مکرر درباره‌ی مرگ یا خودکشی

علائم بیماری هانتینگتون نوجوانان (Juvenile Huntington):

تغییرات رفتاری نظیر:

- ✓ از دست دادن مهارت‌های جسمانی یا تحصیلی و آموزشی که قبلاً آموخته بوده
- ✓ اُفتِ سریع و قابل ملاحظه در عملکردِ کلی تحصیلی در مدرسه
- ✓ مشکلات رفتاری

تغییرات فیزیکی نظیر:

- ✓ ماهیچه‌های سفت و منقبض شده که بر راه رفتن تأثیر می‌گذارد
- ✓ تغییر در مهارت‌های حرکتی که ممکن است در دست‌خط و نوشتن فرد اختلال ایجاد کند
- ✓ لرزش یا حرکات غیرارادی خفیف
- ✓ تشنج

بیماری هانتینگتون به واسطه‌ی نقص در یک ژن منفرد و به ارث بردن این ژن ایجاد می‌شود. این بیماری یک اختلال اتوزوم غالب است، یعنی شخص برای ابتلا به این بیماری کافیسست فقط یک نسخه از ژن معیوب را داشته باشد.

افراد مبتلا به هانتینگتون در نهایت ممکن است به علل ذیل فوت شوند:

- ✓ پنومونی یا سایر عفونت‌ها
- ✓ صدمات مرتبط با افتادن
- ✓ عوارض مرتبط با عدم توانایی این افراد در بلع

افرادی که تاریخچه‌ی خانوادگی هانتینگتون دارند، در مورد انتقال ژن هانتینگتون به فرزندان خود نگران هستند. ممکن است بخواهند تست ژنتیک بدهند و یا از روش‌های تنظیم خانواده استفاده کنند. اگر والدینی که در معرض خطر هستند بخواهند تست ژنتیک بدهند، بهتر است یک مشاور ژنتیک را ملاقات کنند. یک مشاور ژنتیک در صورتی که نتیجه‌ی تست ژنتیک مثبت باشد، در مورد خطرات بالقوه‌ی آن توضیح خواهد داد. نتیجه‌ی مثبت تست ژنتیک می‌تواند به این معنا باشد که والدین دچار بیماری خواهند شد. چنین افرادی باید در مورد فرزند دار شدن و یا گزینه‌های جایگزین تصمیم‌گیری کنند، برای مثال انجام

تست‌های دوران بارداری و قبل از بارداری برای بررسی ژن معیوب، یا باروری (لقاح) داخل آزمایشگاهی با استفاده از اسپرم یا تخمک‌های فرد دیگر.

گزینه‌ی دیگری که پیش روی زوجین وجود دارد، انجام لقاح داخل آزمایشگاهی و تشخیص ژنتیکی قبل از کاشته شدن جنین در رحم می‌باشد. در این فرآیند، تخمک‌ها از تخمدان‌ها برداشته می‌شوند و با اسپرم‌های پدر در آزمایشگاه لقاح داده می‌شوند. سپس جنین‌های تشکیل شده از نظر وجود ژن هانتینگتون مورد بررسی قرار می‌گیرند و فقط جنین‌هایی که از نظر ژن هانتینگتون منفی هستند، در رحم مادر کاشته می‌شوند.

هموفیلی:

هموفیلی یک اختلال نادر است که طی آن خون فرد، به طور طبیعی منعقد و لخته نمی‌شود، چون شخص مبتلا، پروتئین‌های انعقادی کافی را ندارد (عوامل انعقادی). فرد مبتلا به هموفیلی در صورتی که دچار جراحت و زخم شود در مقایسه با یک فرد سالم، مدت زمان طولانی‌تری خون‌ریزی خواهد کرد. در افراد مبتلا به هموفیلی، بریدگی‌های کوچک معمولاً مشکل‌ساز نیست. نگرانی‌های عمده در این افراد، بروز خون‌ریزی‌های عمیق در بدن این افراد می‌باشد، به خصوص زانوها، مچ پا و آرنج‌ها. چنین خون‌ریزی‌های داخلی می‌تواند به اعضا و بافت‌های بدن آسیب بزند و ممکن است جان فرد را تهدید کند.

هموفیلی یک اختلال ژنتیکی است و به ارث می‌رسد. درمان آن شامل جایگزین کردن دوره‌ای و منظم فاکتور انعقادی خاصی می‌باشد که در بدن فرد کاهش یافته است. علائم و نشانه‌های هموفیلی برحسب سطح فاکتورهای انعقادی در بدن فرد متفاوت است. اگر سطح فاکتور انعقادی به طور خفیف کاهش یابد، شخص مبتلا ممکن است پس از جراحی یا تروما دچار خون‌ریزی شود، اما اگر کمبود فاکتور انعقادی شدید باشد، شخص ممکن است به طور خودبه‌خودی خون‌ریزی کند.

علائم خون‌ریزی خودبه‌خود در افراد مبتلا به هموفیلی شامل موارد زیر است:

- ✓ خون‌ریزی غیرقابل توجه و بیش از حد از بریدگی‌ها و جراحات بدن یا پس از جراحی یا امور دندان‌پزشکی
- ✓ کبودی‌ها و خون‌مردگی‌های عمیق و بزرگ در بدن

- ✓ درد، تورم یا سفتی در مفاصل
- ✓ وجود خون در ادرار یا مدفوع
- ✓ خونریزی از بینی بدون علت مشخص
- ✓ تحریک‌پذیری در شیرخواران بدون علت مشخص

افرادی که مبتلا به هموفیلی شدید هستند، در صورتی که یک ضربه‌ی کوچک به سر آنها وارد شود، ممکن است دچار خون‌ریزی مغزی شوند، اگرچه این مورد به ندرت رخ می‌دهد اما یکی از عوارض جدی هموفیلی محسوب می‌شود. علائم خون‌ریزی در مغز می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- ✓ سردرد طولانی و دردناک
- ✓ استفراغ‌های مکرر
- ✓ خواب‌آلودگی یا بی‌حالی
- ✓ ضعف ناگهانی
- ✓ تشنج

در صورتی که شخص یا فرزند او دچار علائم زیر باشد بایستی سریعاً به پزشک مراجعه کند:

- ✓ علائم خون‌ریزی در مغز
- ✓ جراحی که خون‌ریزی آن متوقف نمی‌شود
- ✓ مفاصل متورم که در لمس گرم هستند و هنگام خم کردن دردناک می‌باشند

اگر فردی در تاریخچه‌ی خانوادگی هموفیلی داشته باشد، می‌تواند تست ژنتیک انجام دهد که معلوم شود آیا ناقل بیماری می‌باشد یا خیر. در حالت طبیعی و در فرد سالم، وقتی خونریزی رخ می‌دهد، بدن سلول‌های خونی را به سمت هم می‌کشد تا یک لخته تشکیل دهد و خون‌ریزی متوقف شود. فرآیند انعقاد خون، توسط اجزای خاصی از خون، آغاز و ادامه می‌یابد و هموفیلی زمانی بروز می‌کند که فرد دچار نقص یا کمبودی در این عوامل انعقادی باشد. چندین نوع هموفیلی وجود دارد، اکثر هموفیلی‌ها به ارث می‌رسند. با این حال ۳۰ درصد افراد مبتلا به هموفیلی هیچگونه سابقه و تاریخچه‌ی خانوادگی از هموفیلی ندارند. در این

افراد، یک تغییر غیرقابل انتظار (جهش خودبه‌خودی) در یکی از ژن‌هایی که با هموفیلی مرتبط است، رخ می‌دهد.

هموفیلی اکتسابی، نوع نادری از هموفیلی است و زمانی بروز می‌کند که سیستم ایمنی شخص به فاکتورهای انعقادی در خون حمله می‌کند و می‌تواند با موارد زیر مرتبط باشد:

- ✓ بارداری
- ✓ سرطان
- ✓ بیماری‌های خودایمنی
- ✓ مولتیپل اسکلروزیس (MS)

در رایج‌ترین انواع هموفیلی، ژن معیوب روی کروموزوم X قرار دارد. همان‌طور که می‌دانیم هر فرد دو کروموزوم جنسی دارد که هر کدام از آن‌ها را از یکی از والدین خود کسب کرده است. یک زن، یک کروموزوم X از پدر و یک کروموزوم X از مادر خود دریافت می‌کند. یک مرد یک کروموزوم X از مادر خود و یک کروموزوم Y از پدر خود دریافت می‌کند. این بدین معنی است که هموفیلی اغلب اوقات در پسران بروز می‌کند و ژن معیوب از مادر به پسر می‌رسد. اکثر زنانی که ژن معیوب دارند فقط ناقل هستند و علائمی از هموفیلی ندارند؛ اما بعضی از ناقلین ژن هموفیلی در صورتی که عوامل انعقادی آن‌ها کاهش یابد، خونریزی را تجربه می‌کنند.

دیستروفی عضلانی دوشین (DMD):^۱

دیستروفی عضلانی به گروهی از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که سبب ضعف پیش‌رونده و کاهش توده‌ی عضلانی می‌شوند. در دیستروفی عضلانی، ژن‌هایی غیرطبیعی (جهش‌ها) در تولید پروتئین‌هایی که برای تشکیل عضله‌ی سالم مورد نیاز هستند، تداخل ایجاد می‌کنند. انواع مختلفی از دیستروفی عضلانی وجود دارد که علائم اکثر آن‌ها در کودکی آغاز می‌شود، اکثراً در پسران. هیچ‌گونه درمانی برای دیستروفی عضلانی وجود ندارد. البته داروها و درمان‌های موجود فقط به مدیریت علائم بیماری کمک می‌کنند و دوره‌ی پیشروی بیماری را کندتر می‌کنند.

1. Duchenne Muscular Dystrophy

DMD رایج‌ترین فرم دیستروفی عضلانی می‌باشد. اگرچه دختران می‌توانند ناقل باشند و تا حدودی تحت تأثیر بیماری قرار بگیرند، اما در هر صورت DMD در پسران شایع‌تر است. حدود $\frac{1}{۳}$ از پسران مبتلا به DMD، هیچگونه تاریخچه‌ی خانوادگی از بیماری ندارند، احتمالاً ژنی که سبب بروز بیماری شده، دچار یک تغییر غیرطبیعی و ناگهانی بوده است (جهش خود به خودی) که سبب شده DMD در فرد بروز کند.

علائم DMD معمولاً در اوایل دوران کودکی بروز می‌کند و می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- ✓ افتادن‌های مکرر
- ✓ دشواری در بلند شدن از حالت خوابیده یا نشسته به حالت ایستاده
- ✓ دشواری در دویدن یا پریدن
- ✓ کج و کوله راه رفتن
- ✓ راه رفتن روی انگشتان پا یا پنجه‌ی پا
- ✓ ماهیچه‌های بزرگ ساق پا
- ✓ درد و سفتی عضله
- ✓ ناتوانی در یادگیری

در صورتی که فرد در خود یا فرزندش علائم ضعف عضله را ببیند نظیر سفتی زیاد عضله یا افتادن، باید به پزشک مراجعه کند.

ژن‌های زیادی در ساختن پروتئین‌هایی نقش دارند که این پروتئین‌ها از رشته‌های عضلانی در برابر آسیب محافظت می‌کنند. دیستروفی عضلانی زمانی رخ می‌دهد که این ژن‌ها معیوب باشند. هر نوعی از دیستروفی عضلانی به واسطه‌ی جهش ژنتیکی که مختص آن بیماری است رخ می‌دهد. بسیاری از این جهش‌ها به ارث می‌رسند؛ اما بعضی از جهش‌ها به طور خودبه‌خودی در تخمک مادر یا جنین در حال رشد رخ می‌دهند و می‌توانند به نسل بعد منتقل شوند.

دیستروفی عضلانی در هر دو جنس زن و مرد و در تمام سنین و نژادها بروز می‌کند، با این وجود شایع‌ترین فرم دیستروفی عضلانی که دوشین می‌باشد، معمولاً در پسران جوان رخ

می‌دهد. افرادی که تاریخچه‌ی خانوادگی دیستروفی عضلانی دارند در معرض خطرِ بیش‌تری برای ابتلا به بیماری یا انتقال بیماری به فرزندان، قرار دارند.

عوارضِ ضعف پیش‌رونده‌ی عضلانی در DMD:

- ✓ دشواری در راه رفتن: اکثر آن‌ها در نهایت به ویلچر نیاز دارند
- ✓ کوتاه شدن عضلات یا تاندون‌های اطرافِ مفاصل (بروزِ انقباضات): چنین انقباضاتی بیش از پیش حرکتِ فرد را محدود می‌سازد
- ✓ مشکلات تنفسی: ضعف پیش‌رونده‌ی عضلانی می‌تواند ماهیچه‌هایی که با تنفس مرتبط هستند را درگیر سازد. افراد مبتلا به DMD در نهایت به استفاده از ابزارهای کمک تنفسی نیاز دارند (نظیر ونتیلاتور)، اوایل فقط در شب به این وسایل احتیاج دارند، اما به مرور زمان روزها نیز باید از این وسایل استفاده کنند
- ✓ ستون فقراتِ خمیده به طرفین (اسکولیوز^۱): عضلاتِ ضعیف شده در DMD، قادر نیستند که ستون فقرات را صاف و مستقیم نگه دارند
- ✓ مشکلات قلبی: دیستروفی عضلانی (DMD) می‌تواند کارایی عضله‌ی قلب را کاهش دهد
- ✓ مشکلات در بلع و قورت دادن: اگر ماهیچه‌هایی که در بلع نقش دارند، تحت تأثیر DMD قرار گیرند، مشکلاتِ تغذیه‌ای و پنومونی ناشی از آسپیراسیون ممکن است رخ دهد، که معمولاً از لوله‌های تغذیه‌ای برای این بیماران استفاده می‌کنند (Feeding tubes).

کوررنگی (Color Blindness):

اکثر افراد تجربه‌ی مشترکی از دیدن رنگ‌ها دارند. با این وجود برخی از افراد، در دیدن رنگ دچار نقص هستند، یعنی دریافت و تلقی آن‌ها از دیدن رنگ‌ها از آنچه که اکثر ما می‌بینیم متفاوت است. شدیدترین نقص در زمینه‌ی رنگ‌ها، با عنوان کوررنگی اطلاق می‌شود. افرادی که کوررنگی دارند، از تفاوتِ میان رنگ‌ها آگاه نیستند، در صورتی که برای افرادِ سالم این تفاوت آشکار است.

کوررنگی ژنتیکی (به ارث رسیده) به دلیل رنگ‌دانه‌های نوری^۱ غیرطبیعی ایجاد می‌شود. رنگ‌دانه‌های نوری (فوتوپیگمان‌ها) مولکول‌هایی هستند که رنگ را شناسایی می‌کنند و در سلول‌های مخروطی شکل در شبکیه قرار دارند. در انسان‌ها ژن‌های متعددی مورد نیاز است که بدن بتواند فوتوپیگمان‌ها را بسازد و وجود نقص در این ژن‌ها می‌تواند سبب کوررنگی شود.

برحسب نقایص فوتوپیگمان در سه نوع مختلف از مخروط‌هایی که به نور آبی، سبز و قرمز پاسخ می‌دهند، سه نوع اصلی از کوررنگی وجود دارد. کوررنگی قرمز - سبز، شایع‌ترین فرم کوررنگی است و پس از آن کوررنگی آبی - زرد قرار دارد. کوررنگی کامل که طی آن فرد هیچگونه رنگی را تشخیص ندهد، وضعیت نادری می‌باشد.

گاهی کوررنگی به خاطر آسیب فیزیکی یا شیمیایی به چشم یا عصب چشمی یا بخش‌هایی از مغز که اطلاعات رنگ را پردازش می‌کنند، ایجاد می‌شود. دیدن رنگ ممکن است با افزایش سن نیز کاهش یابد اغلب به دلیل آب مروارید^۲ (در آب مروارید، عدسی چشم حالت مات و زرد پیدا می‌کند).

۸ درصد مردان و ۰/۵ درصد زنان با اجداد اروپای شمالی، کوررنگی قرمز - سبز دارند. مردان با احتمال بیش تری نسبت به زنان، کوررنگ می‌شوند، چون ژن‌هایی که مسئول شایع‌ترین فرم کوررنگی ارثی هستند روی کروموزوم X قرار دارند. مردان فقط یک کروموزوم X دارند، درحالی که زنان دو کروموزوم X دارند. کوررنگی ارثی می‌تواند هنگام تولد وجود داشته باشد، یا در دوران کودکی آغاز شود و یا تا دوران بزرگسالی ظاهر نشود. درمانی برای کوررنگی وجود ندارد. با این حال، افرادی که کوررنگی قرمز - سبز دارند احتمالاً می‌توانند از یک مجموعه‌ی مخصوص از لنزها استفاده کنند که به آن‌ها برای درک بهتر رنگ‌ها کمک می‌کند. این لنزها را می‌توان خارج از منزل و تحت شرایط نوری روشن استفاده نمود. همچنین نرم‌افزارهایی در iPhone و iPad طراحی شده که این افراد بتوانند فرقی میان رنگ‌ها را تشخیص دهند.

1. Photopigment
2. Cataract

کارشناسان مراقبتِ چشم، از انواع تست‌ها برای تشخیص کوررنگی استفاده می‌کنند. این تست‌ها می‌توانند به سرعت انواع خاص کوررنگی را تشخیص دهند. نظیر تست رنگِ Ishihara. این تست برای تشخیص شایع‌ترین کوررنگی یعنی کوررنگی قرمز-سبز استفاده می‌شود. این تست از مجموعه‌ای از دایره‌های رنگی تشکیل شده است، که هرکدام از این دایره‌ها شامل مجموعه‌ای از نقاط در رنگ‌ها و ابعاد مختلف هستند. نقطه‌هایی که داخل دایره هستند شکلی را ایجاد می‌کند که به وضوح برای افراد سالم مشخص می‌باشد و می‌توانند آن را ببینند اما این شکل‌ها برای افرادی که کوررنگی قرمز-سبز دارند معلوم نیست و نمی‌توانند آن را ببینند و یا به سختی آن‌ها را می‌بینند.

فصل نهم

مشاوره‌ی ژنتیک^۱:

مشاوره‌ی ژنتیک فرآیندی است که طی آن به افراد و خانواده‌ها کمک می‌شود تا دلایل پزشکی، فیزیولوژیکی، اجتماعی و تولید مثلی مربوط به بیماری‌های ژنتیکی و مادرزادی را دریابند. طی فرآیند مشاوره‌ی ژنتیک، اطلاعات علمی و پزشکی درمورد یک بیماری ژنتیکی یا نقص هنگام تولد، برای یک فرد یا یک خانواده توضیح داده می‌شود. طی جلسه‌ی مشاوره‌ی ژنتیک فعالیت‌های ذیل صورت می‌گیرد:

- ✓ مروری بر تاریخچه‌ی خانوادگی، پزشکی و بارداری
- ✓ بررسی میزان خطر
- ✓ بحث در مورد توارث بیماری‌های ژنتیکی
- ✓ بحث در مورد بیماری‌ها، مدیریت آن‌ها، درمان و نظارت بر آن‌ها
- ✓ مرور تست‌های ژنتیکی مربوطه که بایستی انجام شود

طی مشاوره‌ی ژنتیک، تأثیر اختلالات ژنتیکی بر هر دو گروه از اعضای مبتلا و غیرمبتلای خانواده بررسی می‌شود. مشاوره‌ی ژنتیک باید به خانواده‌ها و افراد کمک کند تا خودشان را با بیماری ژنتیکی تشخیص داده شده، هماهنگ کنند و وفق دهند. مشاور نباید در جلسه جهت‌گیری خاصی داشته باشد و باید فرآیند تصمیم‌گیری را برای افراد تسهیل نماید. مشاور باید حامی بیمار باشد.

حوزه‌ی کاری مشاوران ژنتیک شامل موارد زیر است:

- ✓ ژنتیکِ پره‌ناتال
- ✓ ژنتیک اطفال
- ✓ ژنتیک بزرگسالان
- ✓ ژنتیک سرطان
- ✓ ژنتیک متابولیسم
- ✓ تحقیقات در مورد بیماری‌ها
- ✓ آزمایشگاه‌های تشخیصی
- ✓ بهداشت عمومی
- ✓ خدمات دولتی

مشاوره‌ی ژنتیکِ پره‌ناتال شامل موارد زیر است:

- ✓ (Advanced Maternal Age) AMA
- ✓ تست غربالگری غیرطبیعی
- ✓ تاریخچه‌ی خانوادگی
- ✓ سونوگرافی غیر طبیعی
- ✓ تراژن‌ها
- ✓ قومیت و نژاد
- ✓ ناباروری و/یا سقط‌های متعدد
- ✓ تشخیص بیماری، قبل از کاشت جنین در رحم

ناهنجاری‌های مادرزادی، علت اصلی مرگ و میر نوزادان هستند و عامل ۲۰ درصد از کل مرگ‌های دوره‌ی نوزادی محسوب می‌شوند. چند نمونه از اختلالات مادرزادی که به وضوح از انجام مشاوره سود می‌برند، شامل نقایص لوله‌ی عصبی، فنیل کتونوری، تالاسمی، بیماری تی-سکس و سایر بیمارهای ژنتیکی شایع در نژاد یهودیان اروپای شرقی هستند.

✓ طی مشاوره‌ی ژنتیک نایستی قضاوت صورت گیرد

✓ بایستی ارتباط با خانواده‌ی مربوطه حفظ شود و آن‌ها را پیگیری (follow) کنیم

- ✓ بایستی اطلاعات کافی به خانواده داده شود تا امکان داشته باشند بر اساس استانداردهای اخلاقی و مذهبی خودشان تصمیم‌گیری کنند
- ✓ تشخیص بیماری در جلسه‌ی مشاوره بایستی براساس تاریخچه‌ی خانوادگی دقیق، تاریخچه‌ی پزشکی صحیح، معاینه و سایر بررسی‌ها باشد
- ✓ الگوی توارث بیماری حتی‌الامکان معین شود و خطر انتقال و سرایت بیماری محاسبه شود
- در واقع مشاوره‌ی ژنتیک، فرآیند برقراری ارتباط و در عین حال آموزش می‌باشد، که طی آن تشخیص بیماری، مدیریت آن و پروگنوز^۱ بررسی می‌شود، خطرات انتقال و بروز بیماری بحث و محاسبه و در مورد گزینه‌های باروری به فرد توضیحات لازم ارائه می‌شود. مشاور باید اطلاعات علمی، صحیح و دقیق را در اختیار خانواده قرار دهد به نحوی که برای آن‌ها قابل درک و فهم باشد و بتوانند خودشان بر اساس اطلاعات ارائه شده، تصمیم‌گیری نمایند.

حیطه‌ی مشاوره‌ی ژنتیک:

- ۱) مشاوره با افراد مبتلا به یک اختلال مادرزادی و خانواده‌هایی که فرزند مبتلا به اختلال مادرزادی دارند (معمولاً این مورد توسط یک متخصص ژنتیک ارائه می‌شود)
 - ۲) مشاوره‌ی قبل از ازدواج
 - ۳) مشاوره‌ی قبل از غربالگری
 - ۴) مشاوره‌ی قبل از بارداری
 - ۵) مشاوره درمورد خویشاوندی و هم‌خونی
- موارد ۲-۵، می‌تواند توسط افراد آموزش دیده در زمینه‌ی مراقبت‌های بهداشتی اولیه (PHC) ارائه شود. مشاور ژنتیک باید در مورد روش‌های تشخیص، غربالگری و پیشگیری از بیماری به فرد مراجع توضیح دهد اما باید بدون جهت‌گیری صحبت کند.

بررسی خطر بیماری از نظر کمی:

اکثر والدین آینده‌نگر، تا حدودی با مفهوم خطر ابتلا به بیماری (risk) آشنا هستند، اما همه‌ی آن‌ها با تئوری احتمال، راحت نیستند و درک آن برایشان سخت است. برای بیان کمی خطر، می‌توان از روش جایگزین استفاده نمود. برای مثال می‌توان به زبان درصد صحبت کرد. مثلاً به جای اینکه بگوییم خطر $\frac{1}{4}$ وجود دارد، می‌توانیم بگوییم خطر ابتلا، ۲۵٪ است. بایستی طوری توضیحات به خانواده ارائه شود که گیج نشوند. ضروریست که به خانواده توضیح دهیم و تأکید کنیم که میزان خطر در هر بارداری یکسان است. برای مثال در صورتی که والدین فقط یک فرزند مبتلا به اختلال اتوزوم مغلوب داشته باشند، این بدان معنا نیست که سه فرزند آینده‌ی آن‌ها از ابتلا به بیماری مصون است، در واقع خطر عود در هر بار بارداری، برابر با $\frac{1}{4}$ می‌باشد.

بررسی خطر بیماری از نظر کیفی:

عاملی که بیش از همه بر والدین تأثیر دارد که تصمیم بگیرند صاحب فرزند دیگری بشوند یا خیر، ماهیت، شدت و وخامت مرتبط با خطر یک بیماری می‌باشد، نه فقط مقدار عددی آن.

برای مثال در صورتی که خطر ابتلا به یک مشکل خفیف نظیر انگشت اضافه (پلی داکتیلی^۱)، $\frac{1}{4}$ باشد (با اینکه از نظر عددی رقم بزرگی است)، چندان مشکل بزرگ و اساسی در نظر گرفته نمی‌شود، در حالی که خطر اندکی نظیر $\frac{1}{8}$ (که از نظر عددی کوچک می‌باشد) در صورتی که مربوط به یک بیماری ناتوان کننده یا کشنده باشد، بسیار مورد توجه قرار گرفته و یک مشکل مهم محسوب می‌شود. برای مثال، زنی که شاهد پیشرفت دیستروفی عضلانی دوشین در برادرش بوده و برادرش در نهایت در اثر DMD در سن ۲۰ سالگی فوت کرده، ممکن است هرگز نخواهد صاحب فرزند شود حتی اگر فقط $\frac{1}{16}$ احتمال وجود داشته باشد که خودش ناقل ژن DMD باشد.

سایر عواملی که بر تصمیم‌گیری افراد در زمینه‌ی صاحب فرزند شدن و باردار شدن مؤثر هستند شامل موارد زیر می‌باشد:

- آیا بیماری در صورت بروز با موفقیت قابل درمان است؟

- آیا بیماری یا روند درمان آن با درد و رنج همراه است؟
- آیا روش‌های تشخیصی پره‌ناتال برای بیماری مربوطه موجود است؟

تراتوژن‌ها:

تراتوژن عاملی است که در جریان تکامل رویانی یا جنینی عمل می‌کند و سبب تغییری دائمی در شکل (ساختمان) یا عملکرد بدن می‌شود. تراتوژن می‌تواند شامل عوامل شیمیایی، ویروس‌ها، عوامل محیطی، عوامل فیزیکی و داروها باشد. تراتوژن از کلمه‌ی یونانی teratos به معنی هیولا مشتق شده است. مطرح کردن سؤالاتی درمورد مصرف داروهای طبی و داروهای غیرمجاز، باید بخشی از مراقبت‌های روتین قبل از حاملگی و پره‌ناتال باشد.

نمونه‌هایی از تراتوژن‌های شناخته شده:

الکل: ایتیل الکل یکی از تراتوژن‌های شناخته شده‌ی بسیار پر قدرت محسوب می‌شود و سبب بروز سندرم الکل جنینی می‌شود.

داروهای ضد تشنج: در زنان مبتلا به صرع، خطر ناهنجاری‌های جنینی افزایش می‌یابد. در صورت بالا بودن غلظت سرمی داروی ضد تشنج، شیوع تمام انواع ناهنجاری‌ها افزایش می‌یابد. داروهای ضد تشنجی که سبب ناهنجاری در جنین می‌شوند شامل این موارد هستند: والپروات، فنی توئین، کاربامازپین، فنوباریتال و....

داروهای مهارکننده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و مسدودکننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین: نظیر انالاپریل. این داروها سیستم رنین-آنژیوتانسین جنین را که برای تکامل طبیعی کلیه ضرورت دارد، مختل می‌کنند.

داروهای ضد قارچ: نظیر فلوکونازول و ایتراکونازول با ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط بوده‌اند.

داروهای ضد میکروبی: نظیر آمینوگلیکوزیدها؛ در نوزادان پره ترم و در بزرگسالان درمان شده با جنتامایسین یا استرپتومایسین، سمیت کلیوی و سمیت گوش‌ی گزارش شده است.

داروهای ضد نئوپلاسم: نظیر سیکلوفسفامید، متوتروکسات و آمینوپترین، تاموکسیفن.

داروهای ضد ویروسی: نظیر ریباویرین، فافویرنز^۱.

هورمون‌ها: نظیر آندروژن‌ها که سبب هیپرپلازی مادرزادی فوق کلیه در جنین می‌شوند. و همچنین تماس جنین مؤنث با داروهایی نظیر تستسترون، سبب درجات متغیر ویریلیزاسیون می‌شود.

استروژن‌ها: اکثر ترکیبات استروژنی، تأثیری بر تکامل جنین ندارند.

دی ایتیل استیل بسترول (DES): $\frac{1}{4}$ جنین‌های مؤنث مواجه شده با DES، دچار اختلالات ساختمانی سرویکس یا واژن می‌شوند.

داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی: نظیر مایکوفنولات موفتیل، که برای جلوگیری از پس زدن پیوند در دریافت کنندگان پیوند کلیه، کبد یا قلب به کار می‌روند، می‌توانند سبب ناهنجاری‌های گوارشی در جنین شوند. زنان باید از یک ماه قبل از شروع مصرف داروهای سرکوب‌گر ایمنی، در خلال مصرف آن‌ها و همچنین به مدت ۶ ماه پس از قطع مصرف این داروها، از دو نوع مختلف روش‌های مؤثر جلوگیری از حاملگی استفاده کنند.

فرآورده‌های ید نظیر ید رادیواکتیو: مصرف ید رادیواکتیو در دوران حاملگی ممنوع است چون به آسانی از جفت عبور می‌کند.

متیل مرکوری (متیل جیوه): جیوه با اینکه جزء داروها نیست، یکی از تراتوژن‌های شناخته شده محسوب می‌شود.

داروهای روانپزشکی: نظیر لیتیموم سبب ناهنجاری در جنین می‌شود.

داروهای مهارکننده‌ی انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI): که جزء داروهای ضد افسردگی پرکاربرد در حاملگی هستند، نظیر سیتالوپرام، فلوکستین و پاروکستین. که از این میان در زنانی که حامله هستند و یا قصد دارند حامله شوند، باید از تجویز پاروکستین پرهیز شود.

ایزوترتینوئین: یکی از ایزوفرم‌های ویتامین A می‌باشد و عمدتاً در درمان آکنه‌ی کیستیک به کار می‌رود، اما یکی از انواع پر قدرت تراتوژن‌های پرمصرف محسوب می‌شود. **تالیدومید**: یک داروی ضد اضطراب و سِداتیو (آرام‌بخش) است و بدنام‌ترین تراتوژن انسانی است.

داروهای ضد انعقادی نظیر وارفارین: وارفارین به آسانی از جفت عبور می‌کند و آثار نامطلوب تراتوژنیک و جنینی دارد و سبب بروز سندرم وارفارین جنینی می‌شود. **گروه‌بندی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در مورد داروها و مواد دارویی:**

گروه A: در صورت تجویز این گروه از داروها در سه ماهه‌ی اول، دوم و سوم، افزایش خطر اختلالات جنینی دیده نشده و احتمال به خطر افتادن جنین بعید است. داروهای گروه A نظیر لیتوتیروکسین، مکمل پتاسیم و ویتامین‌های پره ناتال.

گروه B: طبق مطالعات انجام شده در حیوانات، این گروه از داروها اثر نامطلوبی نداشته‌اند و همچنین در مطالعات انجام گرفته در زنان حامله، خطر جنینی در سه ماهه‌ی اول حاملگی مشاهده نشده است و شواهدی در مورد بروز خطر در سه ماهه‌های بعدی وجود ندارد. از نمونه داروهای گروه B شامل بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد مانند پنی سیلین‌ها.

گروه C: در مطالعات انجام شده در مورد تولید مثل حیوانات، مشخص شده که این دارو تراتوژن است و در زنان حامله مطالعه‌ی کافی و کاملاً شاهددار (کنترل شده) صورت نگرفته است.

$\frac{2}{3}$ تمام داروها در گروه C قرار می‌گیرند. نظیر آلبوتیرول برای آسم، زیدوودین برای HIV و بسیاری از داروهای ضد فشارخون.

گروه D: این گروه از داروها در صورت تجویز به زن حامله می‌تواند سبب به مخاطره افتادن جنین شود. داروهای گروه D نظیر کورتیکو استروئیدها، فنی‌توئین، کاربامازپین، اسیدوالپروئیک و لیتیموم.

گروه X: مصرف این گروه از داروها در زنان حامله و یا زنانی که ممکن است حامله شوند ممنوع است. این داروها ممکن است جنین را به مخاطره بیندازد. برای مثال واکسن

سرخجه جزء گروه X است، اگرچه هرگز ایجاد آسیب جنینی توسط آن به اثبات نرسیده، اما باید از مصرف آن پرهیز شود.

فصل دهم

تست‌های ژنتیکی:

آنالیز سیتوژنتیکی: هرگونه بافتی که حاوی سلول‌های تقسیم‌یابنده است و یا سلول‌های آن را می‌توان در جهت تقسیم شدن تحریک کرد، برای آنالیز سیتوژنتیک مطلوب است. سلول‌های تقسیم‌یابنده، در مرحله‌ی متافاز، متوقف می‌شوند و کروموزوم‌ها رنگ‌آمیزی می‌گردند تا نوارهای روشن و تیره‌ی آن‌ها آشکار شوند. پرکاربردترین روش برای رنگ‌آمیزی، رنگ‌آمیزی گیمسا می‌باشد. با این روش می‌توان کروموزوم‌ها را شناسایی و همچنین قطعات حذف شده، مضاعف شده یا بازآرایی شده در کروموزوم‌ها را تشخیص داد. سرعت آماده شدن نتایج، متناسب با سرعت رشد سلول در محیط کشت است. در موارد استفاده از سلول‌های خون جنین، نتایج در عرض ۳۶-۴۸ ساعت حاضر می‌شوند. در مورد مایع آمنیون که حاوی سلول‌های اپی‌تلیال مخاط دستگاه گوارش و آمنیوسیت‌ها است، نتیجه‌ی آزمایش معمولاً ۱۴-۵ روز طول می‌کشد. اگر فیبروبلاست‌های پوست جنین پس از مرگ جنین مورد بررسی قرار گیرند، تحریک رشد سلول دشوارتر خواهد بود و آنالیز سیتوژنتیک ممکن است ۲-۳ هفته طول بکشد.

هیبریدیزاسیون فلورسنس درجا (FISH)^۱: روشی سریع برای تشخیص تغییرات تعدادی برخی از کروموزوم‌ها، و تأیید وجود یا فقدان توالی خاصی از ژن‌ها یا DNA است. FISH به ویژه برای شناسایی سریع انواع اختصاصی آنپلوئیدی نظیر تریزومی ۱۸، مناسب است.

1. Fluorescence in situ hybridization

در روش FISH، سلول‌ها روی لام شیشه‌ای فیکس می‌شوند و پروب‌های کروموزومی یا ژنی نشاندار با ماده‌ی فلورسینس، با کروموزوم‌های فیکس شده، هیبرید می‌گردند. هر پروب، یک توالی DNA است که با ناحیه‌ی منحصر به فردی از کروموزوم یا ژن مورد بررسی، حالت مکمل دارد و بدین ترتیب، از واکنش متقاطع با سایر کروموزوم‌ها جلوگیری می‌شود. اگر توالی مورد نظر DNA وجود داشته باشد، هیبریدیزاسیون با بررسی میکروسکوپی به صورت سیگنال درخشانی تشخیص داده می‌شود. تعداد سیگنال‌ها، بر تعداد کروموزوم‌ها یا ژن‌های مورد نظر در سلول تحت بررسی، دلالت دارد. رایج‌ترین کاربرد پره‌ناتال FISH، پروب کردن کروموزوم‌های اینترفاز با توالی‌های DNA اختصاصی برای کروموزوم‌های ۲۱، ۱۸، ۱۳، X و Y است.

: Southern blotting

این تکنیک به نام مخترع آن یعنی Edward Southern مشهور شده است. این تکنیک شناسایی یک یا چند قطعه‌ی مورد نظر DNA را در میان میلیون‌ها قطعه‌ی DNA که از طریق هضم آنزیمی ژنوم کامل انسان به دست می‌آیند را ممکن می‌سازد.

در این روش، DNA با یکی از انواع آنزیم‌های اِندونوکلیئاز، هضم می‌شود و قطعات حاصل با استفاده از الکتروفورز ژل آگار از یکدیگر جدا می‌شوند، سپس این قطعات به غشایی از جنس نیتروسولولز که به DNA اتصال پیدا می‌کند، منتقل می‌شوند. در مرحله‌ی بعدی، پروب‌هایی که هومولوگ قطعه‌ی DNA هستند، با DNAیی که قبلاً به غشا متصل شده است هیبرید می‌شوند، این پروب‌ها حاوی مارکری هستند که شناسایی قطعات مورد نظر را امکان پذیر می‌سازد. اصول پایه‌ی تکنیک Southern blot را می‌توان در مورد RNA نیز به کار گرفت، که در این صورت به این تکنیک Northern blotting گفته می‌شود؛ اگر از این اصول برای شناسایی پروتئین‌ها استفاده شود، تکنیک حاصل Western blotting نام می‌گیرد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR):^۱

PCR، ساخت سریع مقادیر زیاد توالی خاصی از DNA یا ژن را امکان‌پذیر می‌سازد. بدین منظور، باید کل توالی ژن، یا توالی‌های ژن در آغاز و انتهای ژن مشخص باشد. این تکنیک ابزاری آسان و ارزان قیمت برای تکثیر یک قطعه‌ی خاص از DNA است و برای تشخیص و نظارت بر بیماری‌های ژنتیکی، شناسایی مجرمان (در زمینه‌ی پزشکی قانونی) و مطالعه‌ی عملکرد یک بخش هدف از DNA، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از این عمل می‌توان برای بررسی عملکرد ژن‌ها، تشخیص بیماری‌های ارثی، شناسایی اثر انگشت ژنتیکی (در علم پزشکی قانونی) و تشخیص عوامل بیماری‌زا و بیماری‌های عفونی استفاده نمود. همچنین می‌توان از PCR، به شکل گسترده برای انجام مراحل مختلف در دستکاری‌های ژنتیکی استفاده نمود. PCR شامل سه مرحله است که بارها تکرار می‌شوند. ابتدا با حرارت دادن، DNA دو رشته‌ای از هم باز می‌شود (دِناتوره می‌شود). سپس پرایمرهای آلیگونوکلئوتیدی متناسب با توالی هدف (در هر یک از رشته‌های جدا شده‌ی DNA) افزوده می‌شوند و به هر یک از دو انتهای توالی هدف می‌چسبند. در نهایت مخلوطی از نوکلئوتیدها و DNA پلیمرز مقاوم به حرارت، افزوده می‌شود تا توالی پرایمر درازتر شود و رشته‌های مکمل جدید DNA به صورت لگاریتمی تکثیر می‌شود.

روش‌های تشخیصی قبل از تولد:

آلفا_فتوپروتئین (AFP):

AFP به طور طبیعی توسط کیسه زرده و کبد جنین تولید می‌شود و پروتئین سرمی اصلی جنین طی سه ماهه‌ی اول بارداری است. AFP یک مارکر غربالگری سرمی مفید برای تشخیص نقایص دیواره‌ی بدن جنین می‌باشد (نظیر نقایص لوله‌ی عصبی = NTDs). AFP جنینی به طور طبیعی ۱۰ هفته پس از بارداری در مایع آمنیوتیک یا خون مادر قابل سنجش است. حداکثر مقدار AFP بین هفته‌های ۱۶-۱۸ است. اگر جنینی دارای نقص باز دیواره‌ی بدن باشد، سرم جنین به درون مایع آمنیوتیک تراوش می‌شود و توسط سرم مادر برداشت می‌شود. در صورتی که سطح AFP در سرم مادر افزایش یابد، بایستی ارزیابی‌های بعدی با

تکرار سنجش سطح AFP در سرم مادر و مایع آمنیوتیک و سونوگرافی انجام شود. در نقایص لوله‌ی عصبی (NTDs)، میزان AFP در سرم مادر افزایش می‌یابد و در تریزومی‌های کروموزومی نظیر تریزومی ۲۱ (سندروم داون) میزان AFP در سرم مادر کاهش می‌یابد.

فتوسکوپی (Fetoscopy) :

فتوسکوپی برای زنانی انجام می‌شود که در معرض خطر زایمان نوزادی ناقص می‌باشند. فتوسکوپی یک روش آندوسکوپی است که مشاهده‌ی مستقیم جنین را از طریق گذاشتن یک وسیله‌ی کوچکِ تلسکوپ مانند، از طریق دیواره‌ی شکم مادر به درون حفره‌ی رحمی، امکان‌پذیر می‌نماید. با مشاهده‌ی مستقیم می‌توان ناهنجاری‌های شدیدی از قبیل نقص لوله‌ی عصبی (NTD) را تشخیص داد. طی فتوسکوپی می‌توان نمونه‌هایی از خون جنین از رگِ بندناف گرفت و برای تشخیص اختلالات خونی مادرزادی (هموفیلی یا کم‌خونی سلول داسی) استفاده نمود. طی فتوسکوپی می‌توان برای تشخیص اختلالات اولیه‌ی پوستی، از پوست جنین بافت برداری نمود. فتوسکوپی حدوداً در هفته‌ی ۱۸ حاملگی انجام می‌شود. معمولاً یک روز بعد از انجام فتوسکوپی، بررسی سونوگرافی انجام می‌شود تا از کفایت مایع آمنیوتیک و حیات جنین اطمینان حاصل شود.

آمیو سنتز (Amniocentesis) :

آمیو سنتز عبارت است از وارد نمودن سوزنی، از دیواره‌ی شکمی و رحمی به درون حفره‌ی آمنیوتیک، به منظور کشیدن مایع آمنیوتیک و تجزیه و تحلیل آن می‌باشد.

اختلالات ژنتیکی، کروموزومی و جنسیت جنین را می‌توان با این روش تشخیص داد. به خصوص انجام آمیو سنتز برای تعیین جنسیت در مادرانی که ناقل ژن وابسته به جنس هستند، اهمیت دارد چون ثابت شده، پسران مادرانی که ناقل صفات مغلوب وابسته به X هستند به احتمال ۵۰ : ۵۰ آن را به ارث می‌برند. نقایص لوله‌ی عصبی (NTDs) را نیز می‌توان با آمیو سنتز تشخیص داد. آمیو سنتز معمولاً برای مادران مسن (بیش‌تر از ۳۵-۴۰ سال) به ویژه اگر سابقه‌ی خانوادگی تریزومی ۲۱ داشته باشند، مادرانی که سقط‌های خود به خودی مکرر داشته‌اند، مادرانی که کودکان قبلی آن‌ها دچار نقایص ژنتیکی بوده‌اند و در زوجینی که مادر یا پدر ناقل نقص ژنتیکی خاص می‌باشند، انجام می‌شود. مطالعات ژنتیکی و کروموزومی روی سلول‌های اسپیره شده درون مایع آمنیوتیک می‌تواند جنس جنین (که در

بیماری‌های وابسته به جنس نظیر هموفیلی مهم است) یا هرگونه انحرافات ژنتیکی یا کروموزومی (نظیر تریزومی ۲۱) را مشخص سازد.

آمنیوسنتز برای تشخیص اختلالات متابولیک ارثی نظیر فیبروز کیستیک، بیماری تی-سکس و گالاکتوزمی استفاده می‌شود. همچنین برای تشخیص تالاسمی نیز آمنیوسنتز انجام می‌شود. آمنیوسنتز به منظور تشخیص ژنتیکی، معمولاً بین هفته‌های ۱۵ و ۲۰ حاملگی انجام می‌شود. آمنیوسنتز زود هنگام بین هفته‌های ۱۱ و ۱۴ حاملگی انجام می‌شود، اما به اندازه‌ی آمنیوسنتز استاندارد سه‌ماهه‌ی دوم رضایت‌بخش نیست.

نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS):^۱

بیوسپی از پرزهای کوریونی در هفته‌های ۱۳-۱۰ حاملگی انجام می‌شود. CVS در واقع آزمونی برای بررسی ژنتیکی و تعیین کاربوتایپ بافت کوریونی جفت است (که از نظر مواد ژنتیکی مشابه جنین می‌باشد). این آزمون روشی سریع و دقیق برای تشخیص نقایص ژنتیکی می‌باشد. CVS را می‌توان در بارداری زودتر از آمنیوسنتز انجام داد.

نمونه برداری از خون جنین:

نمونه‌گیری از خون جنین را نمونه‌گیری پوستی از خون بند ناف (PUBS)^۲ یا کوردوسنتز نیز می‌نامند. در این روش اُپراتور تحت هدایت مستقیم سونوگرافی و با استفاده از سوزن نخاعی شماره‌ی ۲۲، ورید نافی را در محل منشأگیری آن از جفت (و یا در مجاورت این محل) سوراخ می‌کند و اقدام به کشیدن خون می‌کند. نباید از شریان خون‌گیری شود چون سبب اسپاسم عروقی و برادی کاردی جنین می‌شود. در مواردی که نتایج CVS یا آمنیوسنتز سردرگم‌کننده هستند و یا تشخیص سریع ضرورت دارد، می‌توان از کوردوسنتز برای به دست آوردن سلول‌های لازم جهت آنالیز ژنتیکی استفاده کرد، با این روش معمولاً می‌توان در عرض ۴۸-۲۴ ساعت، کاربوتایپ سلول‌های خونی جنین را تعیین کرد.

1. Chorionic Villus Sampling
2. Percutaneous Umbilical Blood Sampling

اولتراسونوگرافی لگن (Pelvic Ultrasonography):

سونوگرافی لگن در زنان باردار، برای ارزیابی حاملگی و جنین استفاده می‌شود. این روش به ویژه در بارداری‌های پرخطر اهمیت دارد. در حال حاضر اولتراسوند را آزمون غربالگری بسیار دقیق و آسانی برای تشخیص خطر ناهنجاری‌های جنینی می‌دانند.

ترانس لوسنسی گردن جنین (Fetal Nuchal Translucency = FNT)، عبارت است از اندازه‌گیری اِدمِ زیر جلدی ناحیه‌ی گردن جنین با سونوگرافی که در هفته‌ی ۱۰ تا ۱۴ بارداری انجام می‌شود. نقایص شدید قلبی، تریزومی ۲۱ و برخی دیگر از نقایص ژنتیکی، با افزایش ادم در ناحیه‌ی گردن جنین همراه هستند. غربالگری نقایص کروموزومی با اندازه‌گیری FNT، می‌تواند ۸۰ درصد موارد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ را تشخیص دهد. سنجش FNT، به ویژه در زنان باردارِ مُسین‌تر مفید است.

در اکثر جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸، تریزومی ۱۳ و تریپلوئیدی (آنپلوئیدی‌هایی که با بیش‌ترین احتمال سبب مرگ جنین در داخل رحم می‌شوند)، ناهنجاری‌های عمده‌ی قابل شناسایی با سونوگرافی وجود دارند.

استخوان بینی (Nasal Bone = NB):

فقدان استخوان بینی، مارکری مربوط به سونوگرافی سه ماهه‌ی اول است که در جنین‌های مبتلا به سندرم داون، شیوع بسیار بیش‌تری دارد. برخی از مارکرهای سونوگرافی سه ماهه‌ی دوم که در جنین‌های مبتلا به سندرم داون دیده می‌شود:

- ✓ ضخیم شدن چین گردنی (NT)
- ✓ فقدان یا هیپوپلازی استخوان بینی (NB)
- ✓ کوتاه بودن گوش‌ها
- ✓ کانون داخل قلبی اِکوژن
- ✓ روده‌ی اِکوژن
- ✓ پهن‌تر شدن شکاف میان انگشتان اول و دوم پا (شکاف کفش صندل = Sandal Gap)
- ✓ شیار عرضی کف دستی منفرد
- ✓ کوتاه بودن استخوان ران (فمور)
- ✓ کوتاه بودن استخوان بازو (هومروس)

زنانی که در معرض خطر بالای آنوپلوئیدی جنین هستند:

- ✓ حاملگی تک قلوبی و سن مادر در هنگام زایمان بیش از ۳۵ سال
 - ✓ حاملگی دوقلوبی دی‌زیگوت و سن مادر در هنگام زایمان بیش از ۳۱ سال
 - ✓ سابقه‌ی به دنیا آوردن کودک مبتلا به تریزومی اتوزوم
 - ✓ سابقه‌ی به دنیا آوردن کودک مبتلا به XXX , ۴۷, XXY یا XXXX , ۴۷
 - ✓ وجود حالت حامل جابه‌جایی کروموزومی، در بیمار یا همسر وی
 - ✓ وجود سابقه‌ی تریپلوئیدی
 - ✓ وجود حالت حامل وارونگی کروموزومی در بیمار یا همسر وی
 - ✓ وجود مواردی از سقط‌های راجعه‌ی زودهنگام
 - ✓ ابتلای بیمار یا همسر وی به آنوپلوئیدی
 - ✓ تشخیص ناهنجاری‌های ساختمانی جنین با سونوگرافی
- افرادی که دارای عوامل خطر فوق هستند، کاندید مشاوره‌ی ژنتیک هستند. سن بالای ۳۵ سال مادر مهم‌ترین عامل خطر آنوپلوئیدی محسوب می‌شود.

غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماهه‌ی اول:

این غربالگری بین هفته‌های ۱۱ و ۱۴ حاملگی صورت می‌گیرد و شامل غربالگری فاکتورهای سرمی و بررسی سونوگرافی می‌باشد. در سه ماهه‌ی اول دو فاکتور سرمی در مادر بررسی می‌شود:

(۱) hCG (یا β - آزاد)

(۲) پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP_A)

در سه ماهه‌ی اول، در صورت ابتلای جنین به سندرم داون مقادیر زیر مشاهده می‌شود:

(۱) میزان hCG سرم مادر افزایش می‌یابد (حدود $MoM \ 3/0$)

(۲) میزان PAPP_A کاهش می‌یابد (حدود $MoM \ 0/4$)

پرکاربردترین پروتکل غربالگری آنوپلوئیدی در سه‌ماهه‌ی اول شامل موارد زیر است:

(۱) سنجش دو مارکر سرمی یعنی hCG و PAPP_A

(۲) بررسی سونوگرافی ترانس لوسنسی گردن (NT)

غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماهه‌ی دوم:

این غربالگری در هفته‌ی ۲۰-۱۵ انجام می‌شود و شامل تست سه‌گانه و تست چهارگانه می‌باشد. در تست سه‌گانه (یا Triple test) مارکرهای زیر در سرم مادر بررسی می‌شود:

(۱) میزان AFP

(۲) میزان گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG)

(۳) میزان استریول غیر کونژوگه

در تست چهارگانه (یا Quadraple test) موارد زیر بررسی شود:

(۱) AFP

(۲) hCG

(۳) استریول غیر کونژوگه

(۴) اینهیبین دیمری آلفا^۱

با استفاده از مارکرهای فوق در سرم مادر (اعم از تست‌های سه‌گانه و چهارگانه) می‌توان حاملگی‌های همراه با جنین مبتلا به تریزومی ۱۸ و ۲۱ را تشخیص داد.

در حاملگی‌هایی که با ابتلای جنین به سندرم داون همراه هستند، ویژگی‌های زیر دیده می‌شود

(۱) میزان AFP حدوداً $0/7$

(۲) میزان hCG حدوداً $2/0$ MoM

(۳) میزان استریول غیر کونژوگه حدوداً $0/8$ MoM

(۴) اینهیبین دیمری آلفا حدوداً $1/8$ MoM

در تریزومی ۱۸، میزان هر سه مارکر سرمی در تست سه‌گانه کاهش می‌یابد.

1. Dimeric inhibin alpha

واژه‌نامه:

آلدسترون سنتاز Aldosterone synthase: آنزیمی استروئیدی می‌باشد که در سنتز آلدسترون نقش دارد.

آلل: به حالت‌های مربوط به یک ژن آلل گویند.

افزایش دهنده‌ی ژن (Gene enhancers): افزایش دهنده یا enhancer، ناحیه ای کوتاه از DNA است (۵۰ تا ۱۵۰۰ جفت باز) که می‌تواند به پروتئین‌هایی متصل شود و احتمال رونویسی از یک ژن خاص را افزایش دهد.

بازآرایی پیچیده‌ی کروموزوم (Complex Chromosomal Rearrangements) یا (CCR): این پدیده به ندرت در جمعیت عمومی دیده می‌شود، و معمولاً در این بازآرایی کروموزومی، حداقل سه نقطه‌ی شکست وجود دارد، همراه با تبادل ماده‌ی ژنتیکی بین دو یا بیش از دو کروموزوم.

پروتئین‌های غیرنوکلئوزومی: منظور پروتئین‌هایی غیر از هیستون‌ها می‌باشند که در ساختار نوکلئوزوم وجود دارند.

پروموتر (Promoter): پروموتر ناحیه ای از DNA است که رونویسی از یک ژن خاص را تحریک می‌کند. پروموترها، نزدیک ناحیه‌ی شروع رونویسی از ژن قرار دارند. طول پروموترها می‌تواند حدود ۱۰۰-۱۰۰۰ جفت باز باشد.

پیوند هیدروژنی: پیوندی که بین اتم‌های هیدروژن و اتم‌هایی که الکترون‌گاتیوی بالایی دارند شکل می‌گیرد. پیوند هیدروژنی از پیوند کوالانس و یونی ضعیف تر است.

دیپلوئید: سلولی است که کروموزوم‌های آن دو به دو به هم شبیه هستند.

ژنوتیپ: به ترکیب آلی خاصی سلول ژنوتیپ گویند. ژنوتیپ در واقع مشخصات و آرایش ژنتیکی می‌باشد که ساختار و عملکرد یک ارگانیسم یا موجود را تعیین می‌کند.

ژن‌های پارالوگ: دسته‌ی خاصی از ژن‌های همولوگ هستند که در نتیجه‌ی مضاعف شدن ژن تولید می‌شوند، این ژن‌های کپی شده، پارالوگ یکدیگر می‌باشند. بعد از مضاعف شدن (duplication)، ژن‌های پارالوگ می‌توانند عملکرد قبلی خود را حفظ کنند، اما اغلب عملکرد متفاوتی کسب می‌کنند و از عملکرد اصلی خود منحرف می‌شوند. ژن‌های پارالوگ پس از آنکه تشکیل شدند ممکن است در ژنوم باقی بمانند و یا اینکه بعضی از کپی‌های آن‌ها از دست برود.

سلول‌های سوماتیک: سلول‌های پیکری یا جسمی، سلول‌هایی هستند که در پیدایش بافت‌ها و اندام‌های بدن نقش دارند.

فنوتیپ: ظاهر فیزیکی یک ارگانیسم یا موجود که به واسطه ژن‌هایش و برهمکنش ژن‌ها با محیط زیست حاصل می‌شود، فنوتیپ در واقع محصول ژنوتیپ است.

لوکوس (Locus): در ژنتیک، لوکوس یک مکان یا جایگاه تثبیت شده روی یک کروموزوم است، مانند مکان یک ژن یا یک مارکر (نشانگر).

مجموعه کروموزوم: به n کروموزوم که با هم همولوگ نیستند، یک مجموعه کروموزوم گفته می‌شود. مثلاً یک سلول دیپلوئید، ۲ مجموعه کروموزوم و یک سلول تریپلوئید ۳ مجموعه کروموزوم دارد.

هاپلوئید: سلولی است که کروموزوم‌های آن به هم شبیه نیستند.

همتا یا همولوگ: در سلول‌های $2n$ یا دیپلوئید، به ازای هر کروموزوم، یک کروموزوم هم شکل و هم اندازه وجود دارد که همتا یا همولوگ نامیده می‌شود.

۱۱بتا هیدروکسیلاز: آنزیمی است که به تولید هورمون‌های کورتیزول و کورتیکواسترون کمک میکند. همچنین به همراه دو آنزیم دیگر، به سنتز کورتیزول و آلدوسترون، سرعت می‌بخشد. این آنزیم در قشر غده‌ی فوق کلیه تولید می‌شود.

rRNA: RNA ریبوزومی میباشد. RNA ریبوزومی آنزیمی است که جایگاه پروتئین سازی را در سلول‌ها فراهم می‌کند. RNA ریبوزومی جایگاهی را فراهم می‌کند که در فرایند رمز خوانی و تبدیل RNA پیامبر (mRNA) به اسیدهای آمینه نقش دارد.

منابع

۱. آرام فر، م.، ۱۳۹۶. ژنتیک کنکور. تهران: تخته سیاه.
۲. افشاری راد، ع. نیک راد، م.، ۱۳۹۵. چکیده ی ژنتیک. تهران: مهر و ماه.
۳. قاضی جهانی، ب. قطبی، ر. انصاری، ش. اقصی، ملک منصور، ۱۳۸۹. بارداری و زایمان ویلیامز. تهران: گلبان.
4. Adem, MA., 2006. *Molecular biology and applied genetics for medical laboratory technician students, lecture note series*. Jimma University
5. Harlt, DL. and Jones, EW., 1998. *Genetics: Principles and Analysis*. 4th ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers.
6. Help Me Understand Genetics. 2017. *Genetics Home Reference*, Available through: [https:// ghr.nlm.nih.gov/](https://ghr.nlm.nih.gov/)
7. <https://www.mayoclinic.org/>
8. Korf, BR., 2004. Basic Genetics. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 31, pp. 461-78.
9. Lea, DH., 2009. Basic Genetics and Genomics: A Primer for Nurses. OJIN: *The Online Journal of Issues in Nursing*, 14(2), pp.1-11.
10. Morris-Rosendahl, DJ., 2010. A Glossary of Relevant Genetic Terms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(1), pp.116-20.
11. Omoto, CK. and Lurquin, PF., 2004. *Genes and DNA: A beginner's guide to genetics and its applications*. New York: Columbia University Press.
12. Szalai, C. et al., 2013. *Genetics and Genomics*. Budapest University of Technology and Economics.
13. Understanding Genetics. A New York Mid-Atlantic Guide For Patients and Health Professionals. Available through: www.geneticalliance.org/publications

GENETICS

By:

Nasrin Shahmiri

