

همایش ملی مطالعات و پژوهش های علمی علوم انسانی

نهاد برگزار کننده همایش: موسسه قانون یار با حمایت معنوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه
سردبیر علمی و مسئول برگزاری همایش: دکتر بهنام اسدی شماره مجوز: ۴۸۵۳-۷۸۸۶۴
سال برگزاری همایش: ۱۳۹۷ شماره مقاله: ۸۰۵/۰۰۹ رده بندی کنگره: ذ ۵۰۳/۲

فاکتورهای توارثی تک ژنی بر اساس ژنتیک سلولی بالینی

مریم میرشکالی

چکیده

انواع مختلف اطلاعات ژنتیکی در یک لوکوس ویژه آلل نامیده می شوند. برای بسیاری از ژنها یک رونوشت غالب وجود دارد که در اکثریت افراد موجود است. و متخصصین ژنتیک آن را نوع وحشی یا آلل طبیعی می نامند. موتاسیون یک تغییر دایمی در توالی نوکلئوتیدی یا آرایش DNA می باشد. اگر حداقل دو آلل نسبتاً شایع در لوکوس در جمعیت وجود داشته باشند، گفته می شود که لوکوس پلی مورفیسم است (به معنی شکل های زیاد). ژنوتیپ یک شخص عبارت از مجموعه آلل هایی است که ترکیب ژنتیکی او را تشکیل می دهد، که یا بطور مجتمع در تمام لوکوسها می باشد و یا بطور معمول تر، در یک لوکوس منفرد قرار دارد. فنوتیپ تظاهر قابل مشاهده یک ژنوتیپ به عنوان یک صفت مورفولوژیک، بالینی، بیوشیمیایی یا مولکولی است البته یک فنوتیپ در یک فرد مورد نظر ممکن است طبیعی یا غیر طبیعی باشد. اختلالات تک ژنی اختلالی است که بوسیله آلل های موجود در یک لوکوس منفرد تعیین می شود. وقتی یک فرد جفت آلل مشابه دارد، گفته میشود که این شخص یک هوموزیگوت است وقتی آلل ها متفاوت هستند شخص هتروزیگوت یا حامل می باشد. اصطلاح موتاسیون در ژنتیک پزشکی به دو معنی بکار می رود: گاهی نشان دهنده یک تغییر ژنتیکی جدید است که قبلاً در خویشاوندان شناخته نشده و گاهی به بندرت اشاره به آلل بیماری زا دارد. اختلالات تک ژنی با الگوی انتقالی آنها در خانواده مشخص میشوند. برای ایجاد الگوی انتقالی، اولین قدم مفید کسب اطلاعاتی در مورد سابقه و تاریخچه خانواده بیمار و خلاصه نمودن جزئیات آن به شکل شجره نامه (pedigree) می باشد.

واژگان کلیدی: ژنتیک، سلولی، تک ژنی، توارث

بخش اول: کلیات

شجره نامه نمایه ای گرافیکی از درخت خانواده می باشد که با استفاده از سمبل های استاندارد کشیده می شود. عضوی از خانواده مبتلا به اختلال ژنتیکی که اولین بار از طریق وی متوجه مشکل خانواده می شویم در صورتی که مبتلا باشد proband (index case) (نامیده می شود. شخصی که خانواده را توسط مشاوره با متخصص ژنتیک مورد توجه قرار می دهد consultant نامیده می شود. consultant ممکن است یک فرد مبتلا یا یکی از بستگان غیر مبتلای پرو باند باشد. برادرها و خواهرها sibs نامیده شده و یک خانواده متشکل از این برادر و خواهر تشکیل یک sibship (فامیل خونی) را می دهند. به کل خانواده خویشاوند یا Kindred گفته می شود. زوجهایی که یک یا بیش از یک جد مشترک دارند همخون (consanguineous) می باشند. اگر فقط یک عضو مبتلا در یک خانواده وجود دارد مورد جدا شده نامیده می شود یا اگر اختلال ناشی از موتاسیون جدید در پروباندها می باشد مورد اسپورادیک (تک گیر) نامیده می شود.

اختلالات ژنتیکی با توارث کلاسیک مندلی: الگوهای نشان داده شده توسط اختلالات تک ژنی در شجره نامه بیشتر به ۲ عامل بستگی دارد:

- ۱) محل کروموزومی لوکوس ژنی که ممکن است اتوزومال یا وابسته به X باشد
- ۲) اینکه آیا فنوتیپ غالب یا مغلوب است بنابراین ۴ الگو پایه از توارث ژنتی وجود دارند.

سن شروع و سایر فاکتورهای مؤثر بر الگوهای شجره ای: تمام اختلالات ژنتیکی به صورت مادرزادی نمی باشند. بسیاری از آنها تا اواخر عمرتظاهر نمی کنند، برخی در یک سن خاص و بقیه در سنین مختلف ظاهر می شوند از آنجایی که اصطلاح «ژنتیک» و «

مادرزادی « اغلب سردرگمی ایجاد می کند، مهم است به یاد داشته باشیم که یک اختلال ژنتیکی اختلالی است که توسط ژنها تعیین می شود در حالیکه یک اختلال مادرزادی اختلالی می باشد که در زمان تولد وجود دارد و ممکن است اساس ژنتیکی داشته باشد یا نداشته باشد. بسیاری از اختلالات ژنتیک پیش از تولد ایجاد می شوند و لذا هم ژنتیکی و هم مادرزادی هستند. بسیاری از انواع فنوتیپهای دیسمورفیک در طی تکامل منشاء می گیرند و در زمان تولد به عنوان « نقایص تولد » شناخته می شوند. برخی از اختلالات ژنتیک ممکن است در زندگی پیش از تولد مرگ آور باشند. سایر اختلالات به محض اینکه نوزاد زندگی مستقل خویش را آغاز کرد تظاهر می کنند. برخی دیگر حتی بعدها ایجاد شده، یا ظاهر بالینی شان را در یک طیفی از سنین زمان تولد تا سالهای پس از دوران تولید مثلی ایجاد می نمایند.

سایر فاکتورهای مؤثر بر الگوهای شجره ای: اگر چه به عنوان یک قانون کلی دودمان یا شجره ای اختلالات تک ژنی را به آسانی می توان به صورت اتوزومال یا وابسته به X و به صورت غالب یا مغلوب طبقه بندی نمود، الگوی توارثی یک شجره انفرادی ممکن است توسط تعدادی از سایر عواملی که تفسیر شیوه توارث را مشکل می سازند، مخفی بماند. الگوی توارث، در صورتی که کشف شود، ممکن است به سرعت آشکار نشود. برخی از نکاتی که باید به ذهن بسپاریم به شرح ذیل است: موتاسیون جدید یک علت غیر شایع بیماری غالب و وابسته به X نمی باشد، مشکلات تشخیصی ممکن است به واسطه فقدان تظاهر یا تظاهر گوناگون ژن مورد نظر رخ دهند، سایر ژنها و عوامل محیطی ممکن است بر تظاهر ژن تأثیر کنند، اشخاص با برخی ژنوتیپها ممکن است تا زمان تولد زنده نمانند، اطلاعات صحیح در مورد وجود اختلال در وابستگان یا در مورد روابط و نسبت های خانوادگی ممکن است کم باشند.

هتروژنیتی ژنتیکی: وقتی یک اختلال ژنتیکی که ظاهراً یک موضوع منفرد می‌باشد بطور کامل آنالیز می‌شود، غالباً به این نتیجه می‌رسیم که این اختلال به ظاهر منفرد، یک اختلال غیر یکسان از نظر ژنتیکی یا هتروژن می‌باشد یعنی شامل یک تعدادی از فنوتیپهایی است که مشابه می‌باشند اما در حقیقت توسط ژنوتیپهای متفاوتی تعیین می‌شوند. غیر یکنواختی ژنتیکی ممکن است نتیجه موتاسیون‌های متفاوت در همان لوکوس (هتروژنیتی آللی)، موتاسیون‌ها در لوکوسهای متفاوت (هتروژنیتی لوکوسی)، یا هر دو باشد، شناخت هتروژنیتی (غیر یکنواختی) ژنتیکی یک بعد مهم از تشخیص بالینی و مشاوره ژنتیک می‌باشد.

هتروژنیتی لوکوسی: آنالیز شجره‌ای، به تنهایی به منظور نشان دادن هتروژنیتی ژنتیکی برای بسیاری از فنوتیپها کافی بوده است. برای مثال رتینیت پیگمنتوزا به عنوان اختلالی شناخته شده به صورت‌های اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب و وابسته به X رخ می‌دهد. آنالیز DNA نشان داده که احتمالاً حداقل سه شکل وابسته به X، ۱۲ شکل اتوزومال غالب و ۵ شکل اتوزومال مغلوب از رتینیت پیگمنتوزا که با سایر اختلالات فنوتیپی همراه نیستند وجود دارد. اگر اختلالاتی را که رتینیت پیگمنتوزا در ارتباط با سایر نقایص مانند عقب افتادگی ذهنی یا کری وجود دارد نیز محسوب کنیم تعداد بیماریهای ژنتیکی مختلفی که تظاهر رتینیت پیگمنتوزا دارند بیش از ۳۰ اختلال خواهد بود.

هتروژنیتی آللی: غیر یکنواختی یا هتروژنیتی آللی یک علت مهم بروز تنوعات بالینی است. لوکوسهای بسیاری دارای بیش از یک آلل جهش یافته هستند و در حقیقت در یک لوکوس مورد نظر ممکن است چندین جهش وجود داشته باشد. گاهی اوقات این موتاسیون‌های مختلف منجر به اختلالات غیر قابل افتراق یا بسیار شبیه به هم بالینی می‌

شوند. در سایر موارد، بروز آللهای جهش یافته مختلف در همان لوکوس منجر به تظاهرات بالینی بسیار متفاوتی می شوند. برای مثال بروز برخی موتاسیونها در ژن RET که حاوی کد یا رمز یک گیرنده تیروزین کیناز می باشد، می تواند موجب نارسایی تکامل گانگلیونهاى کلونی با توارث غالب شود که منجر به تحرك معيوب كلون و ييوست مزمن شديد (بیماری هیرشپرونک) می شود. در حالیکه سایر موتاسیون ها در همان ژن منجر به سرطان تیروئید و غدد آدرنال با توارث غالب می گردد.

توارث اتوزومال مغلوب :بیماری اتوزوم مغلوب فقط در هوموزیگوتها یعنی افرادی که دو آلل جهش یافته دارند و هیچ آلل طبیعی ندارند رخ می دهند، زیرا در این بیمارها یک نسخه طبیعی ژن در یک فرد هتروزیگوت قادر است آلل جهش یافته را جبران کرده و مانع از بروز بیماری شود. از آنجایی که یک فرد فقط یکی از دو آلل ها را در هر لوکوسی از یک والد به ارث می برد، هوموزیگوتها بایستی یک آلل جهش یافته از هر کدام از والدین به ارث برده باشند.

فرکانس بروز ژن و فرکانس حامل :حاملین ژنهای اتوزوم مغلوب از نظر بالینی قابل شناسایی نیستند اما خیلی بیشتر از افراد هوموزیگوت مبتلا شایع می باشند. آلل جهش یافته مسئول برای بروز یک اختلال مغلوب عموماً نادر بوده و لذا شانس اینکه یک فرد دو نسخه از یک آلل جهش یافته نادر داشته باشد خیلی کمتر از این است که او یک آلل طبیعی با یک آلل موتاسیون یافته را به ارث ببرد. از آنجایی که یک اختلال اتوزومی مغلوب باید از طریق هر دو والد به ارث برسد، خطر اینکه هر حامل یک کودک مبتلا داشته باشد تا حدودی بستگی به این شانس دارد که همسر او نیز یک حامل است یا نه. لذا، آگاهی از

فرکانس بروز حامل در مورد یک بیماری از نظر بالینی برای مشاوره ژنتیک مهم است.

هم خونی و ازدواج: اکثریت آلل‌های موتاسیون یافته که مسئول بروز اختلالات اتوزومی مغلوب می‌باشند بیشتر در حاملین قرار دارند تا در افراد هوموزیگوت. آلل‌های جهش یافته در خانواده‌ها برای نسل‌های متعددی بدون حتی تظاهر در شکل هوموزیگوسی به ارث گذاشته می‌شوند، وجود چنین ژن‌های مغلوب پنهانی آشکار نمی‌شود مگر اینکه حامل با کسی که او نیز حامل یک آلل جهش یافته در همان لوکوس است ازدواج کند و دو آلل زیان‌آور هر دو در یک کودک به ارث برسند.

هم خونی: شانس اینکه هر دو والد حامل یک آلل جهش یافته در لوکوس مشابه باشند در صورتی که والدین با هم نسبتی داشته و هر کدام می‌تواند آلل موتاسیون یافته را از یک جد مشترک به ارث ببرند اساساً افزایش می‌یابد این وضعیت هم خونی (consanguinity) نامیده می‌شود. هم خونی والدین یک بیمار مبتلا به یک اختلال ژنتیکی شاهد محکمی برای توارث اتوزومی مغلوب در چنین وضعیتی است. لذا در گرفتن تاریخچه خانوادگی، پرسش در مورد هم خونی و پیشینه مهم می‌باشد. اخیراً میزان ازدواج‌های فامیلی و بطور کلی هم خونی در بسیاری از جوامع سنتی در حال کاهش می‌باشد. یک نکته احتیاطی:

مهم است بدانیم که هم‌خونی شایع‌ترین توضیح برای بروز یک صفت اتوزوم مغلوب نمی‌باشد، ازدواج افراد غیر وابسته که هر کدام بطور اتفاقی یک حامل باشند بیشترین موارد بیماری اتوزومی مغلوب را تشکیل می‌دهد به ویژه اگر یک صفت مغلوب دارای فرکانس بالایی در یک جمعیت باشد. لذا، اکثر افراد مبتلا به یک اختلال نسبتاً شایع از قبیل سیستمیک فیبروزیس، نتیجه هم خونی نیستند، زیرا آلل جهش یافته در جمعیت عمومی شایع است، با این حال هم خونی بطور شایع‌تری در پیشینه بیماران مبتلا به وضعیتهای نادر

یافت می شود. برای مثال در گزرودرما پیگمنتوزوم که یک وضعیت اتوزومال مغلوب نادر از ترمیم DNA s می باشد. بیشتر از ۲۰ درصد موارد ناشی از ازدواجهای فAMILIARY درجه اول گزارش شده اند. خطر مطلق بروز فرزندان غیر طبیعی در ازدواجهای بین فAMILIARY درجه اول ۳ تا ۵ درصد یعنی حدود دو برابر ریسک زمینه ای کلی ۲ تا ۳ درصد برای فرزندان هر زوج غیر وابسته می باشد. بسیاری از افرادی که برای یک آلل نادر هوموزیگوت هستند ممکن است آن را از طریق هر دو والدینشان از یک جد مشترک دور که هتروزیگوت بوده به ارث برده باشند.

اختلالات مغلوب نادر موارد جدا شده ژنتیکی: گروههای کوچک بسیاری وجود دارند که در آنها فرکانس ژن های مغلوب نادر مشخصی کاملاً با جمعیت عمومی تفاوت دارد. چنین گروههایی یعنی جدا شده های ژنتیکی ممکن است با موانع جغرافیایی، مذهبی، یا زبانی از همسایگان جدا شده باشند. اگر چه چنین جمعیتهایی دقیقاً هم خون نیستند، شانس ازدواج با یک حامل دیگر یک وضعیت مغلوب ویژه ممکن است به اندازه ازدواجهای عموزاده ای بالا باشد. برای مثال در میان یهودیان آشکنازی در آمریکای شمالی، ژن بیماری تی ساکس بسیار شایع است. بیماری تی ساکس یک اختلال اتوزومی مغلوب، دژنراتیو عصبی است که وقتی یک کودک حدود ۶ ماهه می باشد بروز می کند. کودکان مبتلا دچار کوری و عقب افتادگی ذهنی و جسمانی می شوند. بیماری در اوایل دوران کودکی کشنده است. فرکانس بیماری تی ساکس در یهودیان اشکنازی ۱۰۰ برابر بیشتر از اکثر جمعیتهای دیگر می باشد. وقتی یک صفت مغلوب فرکانس بالایی در یک جمعیت دارد، هم خونی عموماً یک تظاهر مشخص شجره های دارای آن صفت نیست. در نتیجه در میان یهودیان اشکنازی، والدین کودکان مبتلا معمولاً هم خونی نزدیک ندارند، در حالیکه در سایر جمعیتهایی که در آنها فرکانس حاملین خیلی پایین است مثل کانادا و کبک،

میزان هم خونی در والدین بیماران مبتلا به تی ساکس بالا می باشد. اگر چه ما اختلافی بین هم خونی که در خانواده و ازدواج‌های فامیلی بروز می کند و آنچه بین افراد غیرفامیل در یک جدا شده ژنتیکی رخ می دهد قائلیم افزایش خطر ازدواج بین حاملین هتروزیگوت اختلالات اتوزومال مغلوب در هر دو حالت وجود دارد.

اختلالات تحت تأثیر جنسیت: اگر چه اختلالات اتوزومال مغلوب با فرکانس مساوی در مردها و زن‌ها رخ می دهند، برخی فنوتیپ‌های اتوزوم مغلوب تحت تأثیر جنسیت می باشند یعنی اینکه در هر دو جنس تظاهر می کنند اما تظاهر آنها فرکانسهای متفاوتی دارد. از میان اختلالات اتوزومال، هوموکروماتوزیس یک نمونه فنوتیپی است که در افراد مذکر شایع تر است. در این اختلال شایع اتوزومال مغلوب متابولیسم آهن، افزایش جذب آهن تغذیه ای وجود دارد که منجر به اضافه بار آهن همراه با پیامدهای پاتولوژیک جدی می شود. اعتقاد بر این است که انسیدانس پایین تر اختلال بالینی در افراد مؤنث (یک دهم افراد مذکر) مربوط به مصرف غذایی پایین تر آهن و افزایش از دست دادن آهن طی قاعدگی می باشد. آنالیز جداسازی: آنالیز جداسازی (Segregation) یک روش استاتیک می باشد که از فرکانس و انتشار افراد مبتلا و غیر مبتلا در خانواده ها برای تعیین محتمل ترین شیوه توارث استفاده می کند.

الگوهای توارث اتوزومی غالب: از میان حدود ۶۰۰۰ فنوتیپ مندلی شناخته شده بیش از نیمی از صفات اتوزومی غالب هستند. انسیدانس برخی از اختلالات اتوزومی غالب حداقل در برخی از مناطق ویژه جغرافیایی بالا است: برای مثال در جمعیت‌های اروپایی یا نژاد ژاپنی این انسیدانس برای هیپرکلسترولمی خانوادگی ۱ در ۵۰۰، در برخی مناطق آمریکای شمالی برای دیستروفی میوتونیک بیشتر از ۱ در ۱۰۰۰ است. اگر چه بسیاری اختلالات اتوزومی

غالب بطور انفرادی شیوع بسیار کمتری دارند، تعداد آنها آنقدر زیاد است که در مجموع، انسیدانس کلی آنها قابل توجه است. بار اختلالات اتوزومی غالب به واسطه طبیعت ارثی آنها بیشتر افزایش یافته است. این اختلالات ممکن است از طریق خانواده ها منتقل شده و نه تنها برای افرادی که برای کل خویشاوندان و اغلب از طریق نسلهای بسیار ایجاد مشکل نمایند. در توارث معمول اتوزومی غالب، هر فرد مبتلا در یک شجره دارای یک والد مبتلا می باشد که این والد نیز یک والد مبتلا دارد و بدین ترتیب هر چه عقب برویم ردپای اختلال را تا موتاسیون اصلی می توان ردگیری کرد. با این حال توارث اتوزومی غالب را به آسانی می توان توسط انتقال مذکر به مذکر از توارث وابسته به X غالب تشخیص داد که بطور آشکار این مسئله برای توارث وابسته به X غیر ممکن است زیرا افراد مذکر کروموزوم Y را به پسرهای خود منتقل می کنند، نه کروموزوم X را.

بخش دوم: مشخصات توارث اتوزومی غالب

۱- فنوتیپ معمولاً در هر نسل ظاهر می شود و هر فرد مبتلا یک والد مبتلا دارد. استثنائات یا استثنائات ظاهری برای این قانون در ژنتیک بالینی عبارتند از A مواردی که از موتاسیون جدید در یک گامت از یک والد با فنوتیپ طبیعی منشاء می گیرند.

(B) مواردی که در آن اختلال تظاهر نمی کند یا فقط بطور خفیفی در یک فردی که ژن مسئول را به ارث برده تظاهر می کند.

۲- هر کودک یک والد مبتلا ۵۰ درصد خطر به ارث بردن صفت را دارد. این امر برای اکثر خانواده ها که والد دیگر فنوتیپ طبیعی دارد درست است. از آنجایی که هر عضو خانواده نتیجه یک «واقعۀ مستقل» می باشد، انحراف زیاد از نسبت ۱:۱ مورد انتظار ممکن است بطور شانس در یک خانواده منفرد اتفاق بیفتد.

۳- اعضای خانواده که از نظر فنوتیپی طبیعی هستند، فنوتیپ را به کودکشان منتقل نمی‌کنند، عدم توانایی در نفوذ یا تظاهر بسیار خفیف یک وضعیت ممکن است منجر به بروز استثنائات آشکاری برای این قانون شود.

۴- افراد مذکر و مؤنث دارای احتمال مساوی در انتقال فنوتیپ به کودکان (چه مونث چه مذکر) دارند. بطور اختصاصی، انتقال مذکر به مذکر می‌تواند رخ دهد و افراد مذکر می‌توانند خواهرهای غیر متبلا داشته باشند.

۵- یک نسبت بارزی از موارد جدا شده ناشی از موتاسیون جدید می‌باشند. هر چه قابلیت (Fitness) کم تر باشد، نسبت به واسطه موتاسیون جدید بیشتر است.

بخش سوم: هوموزیگوتهای صفات اتوزومال غالب

در طبابت عملی، هوموزیگوتهای فنوتیپهای غالب نادر اغلب دیده نمی‌شوند زیرا والدینی که بتوانند فرزندان هوموزیگوت تولید کنند نادر هستند. با در نظر گرفتن آلل جهش یافته به صورت A و آلل طبیعی به صورت a، والدین یک هوموزیگوت بایستی از نظر تئوری $A/a * A/a$ ، $A/a * A/A$ یا $A/A * A/A$ باشند یا بیمار بایستی در موارد خیلی نادر یک موتاسیون جدید را از یک والد غیر متبلا از نظر ژنتیکی دریافت کرده باشد. با این حال اگر بطور عملی در نظر بگیریم، فقط وصلت دو هتروزیگوت باید مورد توجه قرار گیرد، وحتی این حالت یک اتفاق غیر معمول برای اکثر وضعیتهای اتوزومی غالب است. اختلالات اتوزومی غالب معمولاً در هوموزیگوتهای شدیدتر از هتروزیگوتهای است. هپیرکلسترولمی فامیلی یک اختلال اتوزومال غالب است که منجر به بیماری زودرس عروق کرونر قلب میشود که در آن بیماری بیماران هوموزیگوت نادر شدیدتر از

هتروز یگوتهای نسبتاً شایع است و طول عمر قابل انتظار هوموزیگوتها خیلی کوتاه تر می باشد.

بند اول: فنوتیپهای محدود به جنس در بیماری اتوزومی

اختلاف شدید نسبت جنسی در فنوتیپهای محدود به جنس دیده می شود که در آنها نقص موجود انتقال اتوزومی وجود دارد اما فقط در یک جنس تظاهر می کند. یک مثال برای این حالت بلوغ پیش از موعد محدود به جنس مذکر (تستووکسیکوزفامیلی) است که این بیماری یک اختلال اتوزومی غالب می باشد که در آن پسرهای مبتلا صفات ثانویه جنسی را بروز داده و در حدود سن ۴ سالگی دچار رشد دوران نوجوانی می شوند. افراد مذکر مبتلا به بلوغ پیش از موعد باروری طبیعی دارند و چندین شجره حاوی نسلهای متعدد شناخته شده اند. با این حال برای اختلالاتی که در آنها افراد مذکر مبتلا تولید مثل نمی کنند همیشه شناسایی توارث اتوزومی محدود به جنس از وابسته به جنس آسان نیست زیرا شاهد مهم ما یعنی فقدان انتقال مذکر به مذکر در این حالت مهیا نیست. سایر شواهد به ویژه نقشه برداری ژنی برای یافتن اینکه آیا ژن مسئول در کروموزوم X یا یک اتوزوم قرار دارد می تواند الگوی توارث و خطر بروز مجدد ناشی از آنرا تعیین کند. کروموزومهای X و Y که مسئول تعیین جنسیت می باشند به صورت نامساوی در افراد مذکر و مؤنث در خانواده پخش شده اند. به همین علت فنوتیپهای تعیین شده توسط ژنهای واقع بر کروموزوم X یک مشخصه و ویژگی انتشار جنسیتی و یک الگوی توارثی دارند که معمولاً شناسایی آن آسان است. حدود ۵۰۰ ژن تا حالا بر روی کروموزوم X نقشه برداری شده اند، که ارتباط ۷۰ درصد از آنها با فنوتیپ های بیماری شناخته شده

است. یک ژن جهش یافته وابسته به X را به نام X_h در مقایسه با یک آلل طبیعی به نام X_H | ۱۱ در نظر بگیرید. از آنجایی که افراد مذکر یک کروموزوم X و افراد مؤنث دو کروموزوم

X دارند، امکان دو ژنوتیپ در افراد مذکر و سه ژنوتیپ در افراد مؤنث وجود دارد. افراد مذکر نسبت به ژنهای وابسته به X هموزیگوت هستند درحالیکه افراد مؤنث ممکن است برای هر آلل هموزیگوت یا هتروزیگوت باشند.

توارث وابسته به X مغلوب: یک موتالسیون وابسته به X بطور تیپیک در تمامی افراد مذکری که آن را دریافت می کنند تظاهر فنوتیپی دارد. اما فقط برای آن دسته از افراد مؤنثی که برای موتالسیون مربوطه هموزیگوت هستند تظاهر می کند. در نتیجه اختلالات وابسته به X مغلوب بطور کلی محدود به افراد مذکر هستند که در میان افراد مؤنث به سختی و بندرت مشاهده می شوند.

بخش چهارم: مشخصات توارث وابسته به X مغلوب

- ۱- انسیدانس صفت در مذکرها خیلی بالاتر از مؤنث ها است.
- ۲- مؤنث های هتروزیگوت معمولاً غیر مبتلا هستند اما برخی از آنها ممکن است وضعیت را با شدت متفاوتی به گونه ای که توسط الگوی غیر فعال شدن X تعیین میشود تظاهر می کنند.
- ۳- ژن مسئول برای بروز وضعیت از یک مرد مبتلا از طریق تمام دخترهایش انتقال می یابد. هر کدام از پسرهای دخترهایش ۵۰ درصد شانس به ارث بردن آن ژن را دارند.
- ۴- ژن به طور عادی هرگز به صورت مستقیم از پدر به پسر منتقل نمی شود اما به وسیله یک فرد مذکر مبتلا به تمام دخترهایش منتقل می گردد.
- ۵- ژن ممکن است از طریق یک سری از مؤنث های حامل منتقل شود و اگر چنین باشد، مذکرهای مبتلا در یک گروه خویشاوندی از طریق مؤنث ها به هم وابسته اند.

۶- یک نسبت بارز از موارد جدا شده ناشی از موتاسیون جدید هستند.

موزائیسیم به صورت وجود حداقل دو رده سلولی که از نظر ژنتیکی با هم تفاوت داشته ولی از یک زیگوت منفرد مشتق شده اند در یک فرد یا یک بافت، تعریف می شود. موزائیسیم از نظر بالینی یک پدیده مهم در اختلالات کروموزوم است و موتاسیون سوماتیک به عنوان یک علت اصلی بسیاری از انواع سرطان ها شناخته می شود. به نظر می رسد که موزائیسیم برای موتاسیونهای موجود در ژنهای منفرد، چه در سلولهای سوماتیک و چه در سلولهای رده جنسی یک توضیح احتمالی برای تعدادی از مشاهدات نامعمول بالینی می باشد.

موزائیسیم سوماتیک (غیر جنسی): یک موتاسیونی که بر مورفوژنز (شکل گیری جنین) تأثیر کرده و در طی دوران تکامل جنینی رخ می دهد، بسته به مرحله ای که موتاسیون در آن رخ می دهد و رده سلولی سوماتیکی که موتاسیون در آن منشاء گرفته است. بایستی به صورت یک اختلال سگمنتال یا قطعه ای تظاهر نماید. اگر این موتاسیون در مرحله ابتدایی قبل از جدا شدن سلولهای رده جنسی از سلولهای سوماتیک رخ دهد، هم در رده سلولهای سوماتیک و هم در رده سلولی جنسی وجود داشته و لذا در شکل کاملش قابل انتقال به فرزندان و همچنین قابل تظاهر به صورت سوماتیکی در شکل موزائیک می باشد.

توارث مادری موتاسیون های میتوکندریایی : کروموزوم میتوکندریایی (mtDNA) یک مولکول DNA دایره ای با وزن تقریبی ۱۶/۵kb است که همان طور که میدانیم در داخل میتوکندری قرار دارد نه در داخل هسته. دو شکل غیر معمول از

میتوکندری منجر به یک الگوی توارثی مشخص برای بیماری‌هایی می‌شود که به علت موتاسیون‌های موجود در mtDNA ایجاد می‌شود.

نخست، تخمک و نه اسپرم، با تمام میتوکندری‌هایش زیگوت را تأمین می‌کند در نتیجه، یک مادر حامل یک موتاسیون در mtDNA این جهش را به تمام فرزندان منتقل خواهد نمود. در حالیکه یک پدر حامل همان موتاسیون، آن را به هیچ کدام از فرزندان منتقل نمی‌نماید. لذا نقایص mtDNA توارث مادری نشان می‌دهند. یک شکل منحصر به فرد دیگر کروموزوم میتوکندریایی عدم وجود جداسازی به شدت کنترل شده‌ای است که در کروموزوم‌های موجود در ژنوم هسته‌ای مشاهده می‌شود. هنگام تقسیم سلولی، mtDNA مضاعف شده و به صورت تصادفی در میان میتوکندریای تازه سنتز شده قرار می‌گیرد که این میتوکندری‌ها به نوبه خودشان به طور تصادفی بین دو سلول دختری پخش می‌شوند. هر سلول دختری ممکن است نسبت‌های متفاوتی از میتوکندری حامل mtDNA طبیعی و جهش یافته را دریافت کند. از آنجایی که عملکرد میتوکندریایی تقریباً برای تمامی سلول‌ها الزامی است و تظاهر فنوتیپی یک موتاسیون موجود در mtDNA بستگی به نسبت‌های نسبی mtDNA طبیعی و جهش یافته در سلول‌هایی که بافت‌های مختلف را می‌سازند دارد. یک مشخصه ژنتیک در mtDNA در مقایسه با ژنوم هسته‌ای، توارث مادری آن می‌باشد. برعکس فراوان بودن میتوکندری در هر دو اووم، اسپرم حاوی تعداد کمی میتوکندری بوده و حتی آن مقدار کم هم در فرزند حاصله باقی نمی‌ماند. لذا یک کودک تمامی mtDNA را از مادر به ارث می‌برد و هیچ چیزی از پدر به وی نمی‌رسد.

اختلالات کروموزومی یک گروه از بیماریهای ژنتیک را تشکیل می دهند. آنها عامل یک بخش بزرگی از تمامی نارسایی ها و اتلافهای تولید مثلی، بد شکلی های مادرزادی و عقب ماندگی ذهنی را تشکیل داده و نقش مهمی در پاتوژنز بدخیمی بازی می کنند. اختلالات سیتوژنیک تقریباً در ۱ درصد از تولدهای زنده، در حدود ۲ درصد از حاملگی ها در زنان مسن تر از ۳۵ سال که تحت تشخیص پیش از تولد قرار می گیرند و در نیمی از تمام سقط های خودبخودی سه ماهه اول وجود دارند.

معرفی سیتوژنیک: سیتوژنیک بالینی مطالعه کروموزومها، ساختمان آنها و وارثشان به صورتی است که در عمل برای ژنتیک پزشکی به کار می رود. برای انجام آنالیز کروموزومی برای مقاصد معمول بالینی، سلولها باید قابلیت رشد و تقسیم سریع در کشت را داشته باشند. در دسترس ترین سلولهایی که با این شرایط تطابق دارند گلبولهای سفید خون به ویژه لنفوسیت های T هستند.

شناسایی کروموزوم: ۲۴ نوع از کروموزومهای انسان به آسانی قابل شناسایی توسط تعدادی از روشهای رنگ آمیزی اختصاصی هستند. سه روش رنگ آمیزی شایع وجود دارد که می توانند بین کروموزومهای انسان تشخیص و افتراق ایجاد کنند. رنگ آمیزی کروموزومها توسط نواربندی گیمسا (Gbanding) شایع ترین روش بکار رفته در آزمایشگاه بالینی است، که مورد مطالعه و بررسی قرار دادند. سایر روشهای استفاده شده در برخی آزمایشگاهها یا برای مقاصد ویژه یا هر دو شامل موارد ذیل هستند:

• نواربندی Q

• نواربندی R

اختلالات کروموزومی: اختلالات کروموزومی ممکن است ساختمانی یا کمی (تعداد کروموزومها) باشد و ممکن است یک یا بیشتر کروموزوم‌های اتوزوم، کروموزوم‌های جنسی، یا هر دو را بطور همزمان درگیر کند. شایع‌ترین نوع اختلال کروموزومی که دارای اهمیت بالینی است آنپلوئیدی (aneuploidy) می‌باشد که یک تعداد غیر طبیعی کروموزومی ناشی از وجود یک کروموزوم اضافه یا فقدان آن است که همیشه با اختلال تکامل ذهنی یا فیزیکی و یا هر دو همراه می‌باشد. جابجایی‌های متقابل Reciprocal transLocation (تبادل قطعات بین کروموزومهای غیر هومولوگ) نیز نسبتاً شایع می‌باشند. اما معمولاً هیچ اثر فنوتیپی ندارند و ممکن است افزایش خطر بروز فرزند غیر طبیعی همراه با آنها وجود داشته باشد.

اختلالات در تعداد کروموزوم‌ها: به یک ترکیب کروموزومی با هر تعداد کروموزوم به غیر از ۴۶ عدد هتروپلوئید (Heteroploid) گفته می‌شود. مضرب صحیحی از تعداد کروموزوم هاپلوئید (n) را اوپلوئید (euploid) گویند و هر تعداد دیگری از کروموزوم آنپلوئید (aneuploid) می‌باشد.

منابع و مآخذ

۱. عزیزاده، م. ۱۳۸۲. ژنتیک پزشکی تامپسون و تامپسون. (ترجمه). انتشارات سماط: ۶۶۹.
۲. راست منش. ر. ۱۳۸۲. تغذیه و رژیم درمانی بالینی. انتشارات دانش: ۵۶۴.
۳. صنعتی، م، خضاب، م، عظیم پور، ج. ۱۳۷۹. مهندسی ژنتیک. (ترجمه). انتشارات مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی: ۹۹.
۴. موجودی، ع، عباسی، س، صنعتی، م. ۱۳۷۷. شما و ژنتیک. (ترجمه). انتشارات مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی: ۹۹.
۵. آساد، م. ۱۳۷۷. مبانی ژنتیک. (ترجمه). انتشارات دنیا: ۲۰۰.
۶. شکیبایی، م. ۱۳۷۷. تحلیلی بر ژنتیک مولکولی پایه. (ترجمه). انتشارات هنگامه: ۴۹۰.