

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای پیش از مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُورِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر مادرهای رحمت را و بگستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.



درسنامه ژنتیک انسانی

(جلد اول)

ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت

تألیف و گردآوری:
دکتر میترا بهروزا قدم
«دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی»

سرشناسه	: بهروزاقدام، میترا، ۱۳۵۹ -
عنوان و نام پدیدآور	: AGK درسنامه ژنتیک انسانی: ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت/ تألیف و گردآوری میترا بهروزاقدام.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	: ج۲: مصور، جدول، ۲۹×۲۲ س.م.
شابک	: دوره: 4-4-978-622-90520-978-622-90520-6-8-8: ج.۲: 978-622-90520-978-622-90520-6-8-8
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: ژنتیک انسانی -- راهنمای آموزشی (عالی) Human genetics -- Study and teaching (Higher)
رده‌بندی کنگره	: QH۴۳۱
رده‌بندی دیویی	: ۵۹۹/۹۳۵۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۴۷۹۶۹۷



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام: AGK درسنامه ژنتیک انسانی (جلد اول)

(ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت)

تألیف و گردآوری: دکتر میترا بهروزاقدام

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۴۰۲

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: امیرحسین خلیلی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوزفر

بهاء (دوره): ۶۴۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه/فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

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

مدیر فروش: ۰۹۱۹۱۶۸۵۹۷۰ (ارتباط از طریق پیامک)

 agkpublisher@gmail.com



www.agkins.com

طلیعه سخن مدیر تولید:

سپردن کار به اهلش نشانه‌ی خردمندی است.

برای تولید بسته‌های آموزشی تمام تلاش خود را به کار گرفته‌ایم تا محصولی شایسته را تقدیم شما عزیزان نماییم.

مجموعه‌ای که پیش روی شماست براساس معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور و به قلم مجرب‌ترین اساتید تألیف شده است و مطالعه آن موجب صرفه‌جویی در زمان و هزینه شما خواهد شد. ارائه بالاترین آمار قبولی در کنکور کارشناسی ارشد و دکتری در دهه اخیر بیان‌گر توانایی این مجموعه در راستای اهداف آموزشی خود می‌باشد. اینک با اتکا به تجربه‌ای ۱۷ ساله می‌توانیم ادعا کنیم که مجموعه حاضر، بی‌شک از جمله کامل‌ترین و به‌روزترین بسته‌های آموزشی موجود در عرصه کنکور می‌باشد.

❧ برخی از ویژگی‌های بسته‌های آموزشی:

- منطبق با معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور
- گردآوری و تألیف توسط مجرب‌ترین اساتید کنکور
- تدریس مطالب از سطح پایه تا پیشرفته به بیان ساده و روان
- انتقال بهتر مفاهیم با استفاده از شکل، جدول و نمودار
- تألیف مبتنی بر نحوه‌ی طراحی سوالات کنکور
- مطالعه یک منبع منسجم به جای مطالعه چندین منبع مختلف
- منبعی خودآموز و بدون نیاز به مدرس

اینک علاوه بر مطالعه بسته‌های آموزشی استفاده از خدمات و محصولات زیر را به عنوان ضمانتی برای قبولی به شما داوطلبان عزیز توصیه می‌کنم؛

❧ آزمون‌های آزمایشی: خوش بود گر محک تجربه آید به میان

داوطلب شجاع کیست؟ داوطلبی است که خود را مورد سنجش (خود را با خود) و ارزیابی (خود را با دیگران) قرار دهد تا پیش از کنکور به نقاط ضعف خود پی ببرد و آن‌ها را تقویت نماید. آزمون‌های آزمایشی دارای یک برنامه‌ریزی منسجم است و به شما اولتیماتوم می‌دهد. یعنی شما باید در یک زمان معین مطالب معینی را مطالعه نمایید.

آزمون‌های آزمایشی مجموعه دارای سوالات استاندارد، پاسخنامه تشریحی و کارنامه تحلیلی می‌باشد. صادقانه شرکت در آزمون‌های آزمایشی را به شما عزیزان توصیه می‌کنم.

❧ مشاوره تخصصی و برنامه‌ریزی: زیر نظر حرفه‌ای‌ها درس بخوانید ...

در صورتی که نمی‌توانید با توجه به زمان آزادتان برنامه‌ی مطالعاتی استاندارد را برای خود تدوین کنید حتماً از افراد متخصص کمک بخواهید. افرادی که تجربیات خود را صادقانه در اختیار شما قرار می‌دهند و برنامه‌ریزی مناسب با شرایط شما را انجام می‌دهند.

📖 کتاب تست:

کوچک‌ترین واحد یادگیری در کنکور، تست است. شما می‌توانید برای این‌که سطح یادگیری خود را پس از مطالعه بسنجید از کتاب‌های تست مجموعه (تست کنکور) و ماطراحان (تست‌های تألیفی) استفاده کنید. این کتاب‌ها به‌صورت موضوعی طبقه‌بندی شده‌اند و می‌توانند نحوه‌ی طرح سوالات کنکور و سطح آن‌ها را به‌صورت واضح به شما نشان دهند.

📖 درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم مناسب‌ترین منابع برای دوران مرور و جمع‌بندی:

بیش‌تر داوطلبان حین مطالعه نگران خلاصه‌نویسی و مرور آموخته‌های خود هستند و برای خلاصه‌نویسی زمان زیادی را صرف می‌کنند. اینک به شما مژده می‌دهیم که این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است و دیگر با استفاده از درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم نیاز به خلاصه‌نویسی ندارید.

شما می‌توانید نظرات، انتقادات و پیشنهادهای سازنده خود را در مورد بسته‌های آموزشی به شماره‌تلفن همراه ۰۹۱۹۱۶۸۵۹۷۰ فقط و فقط پیامک نمایید.

مشاور و مدیر تولید

امیرحسین خلیلی

طلیعه سخن مؤلف:

با سلام خدمت دوستان عزیز:

احتراما به استحضار می‌رساند که این کتاب حاصل یک‌سال کار و تلاش اینجانب است که از منابع مختلف شامل کتاب امری (کامل) استراخان مولکولی و تامپسون جمع‌آوری و تالیف شده است و برای دانشجویان ارشد ژنتیک پزشکی کفایت می‌کند و همچنین دانشجویان دکتری ژنتیک پزشکی نیز می‌توانند از این منبع به‌عنوان کتاب پایه استفاده کنند و سایر منابع را در کنار این کتاب مطالعه نمایند.

بابت تالیف و گردآوری کتاب از آقای دکتر احمد خلیلی و آقای امیرحسین خلیلی که مشوق اصلی اینجانب بوده‌اند کمال تشکر و قدردانی دارم و امیدوارم که جهت شما دانشجویان محترم کاملا مفید واقع شود.

امیدوارم توانسته باشم دین خود را به وطنم و دانشجویان عزیز ادا کرده باشم.

انشاءالله که این مجموعه برای شما قابل استفاده باشد.

با تشکر و تقدیم احترام

از حسن اعتماد شما عزیزان

دکتر میترا بهروزاقدام

فصل اول: تاریخچه و تاثیر ژنتیک در پزشکی	۹
فصل دوم: اساس سلولی و مولکولی وراثت	۲۹
فصل سوم: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی	۸۲
فصل چهارم: نقشه‌برداری و شناسایی ژن‌های ناهنجاری‌های تک ژنی	۱۱۷
فصل پنجم: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی	۱۳۴
فصل ششم: الگوهای وراثت و ناهنجاری تک ژنی اصلی	۱۹۶
فصل هفتم: ناهنجاری‌های تک ژنی اصلی (فصل ۱۹ کتاب امری)	۲۳۳
فصل هشتم: ژنتیک جمعیت و محاسبات	۲۹۷
فصل نهم: محاسبه خطر	۳۲۱
فصل دهم: ژنتیک تکوینی و نمو و ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بد ریختی و اختلالات یادگیری	۳۳۷

فصل

۱

تاریخچه و تاثیر ژنتیک در پزشکی

اقدامات اولیه

پیشرفت‌های ژنتیک طی قرن بیستم، واقعاً خیره‌کننده بوده است در سال ۱۹۰۰، اصول مندل، در انتظار کشف دوباره خود بودند، کروموزوم‌ها به زحمت قابل مشاهده شدند، و علم ژنتیک مولکولی وجود نداشت علوم ژنومیک انسان و تمامی ارگانیسم‌های زنده را در سرتاسر جهان بیش از آنچه تصور می‌شد، آشکار کرد.

این تحول در دانش و تخصص علمی، منجر به این درک شده است که ژنتیک تقریباً در هر قلمرویی از پزشکی دارای اهمیت فوق‌العاده‌ای است اخیراً مشخص شده است که نه فقط بیماری‌ها و سندرم‌های ژنتیک نادر، بلکه تعداد زیادی از اختلالات رایج بزرگسالی به دلیل تنوعات ژنتیکی مستعدکننده، در فرد می‌تواند ایجاد شده باشند، مانند بیماری‌های قلبی عروقی، اختلالات روانی، سرطان، توانایی موسیقی، طول عمر و تنوع و تطابق فیزیولوژیکی. بر همین اساس به‌طور واضحی بایستی ژنتیک بخشی از سر فصل آموزشی دانشجویان پزشکی باشد.

هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست که انسان‌های هوموساپینس چه زمانی برای اولین بار روی این سیاره ظاهر شده‌اند، بر پایه یافته‌های حاصله از استخوان‌های فسیل شده انسانی در اتیوپی پیشنهاد شده است که انسان‌ها نزدیک به ۲۰۰۰۰۰ سال قبل در آفریقای شرقی می‌زیسته‌اند یافته‌های حاصل از استخوان‌های مجموعه‌ی مراکشی پیشنهادکننده آن است که حضور انسان‌ها در زمین به ۳۰۰۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰۰ سال قبل بازمی‌گردد فیلسوفان و پزشکان یونانی قدیم مثل ارسطو و بقراط با کمی تعصب، نتیجه‌گیری کردند که خصوصیات مهم بشری توسط منی^۱ تعیین می‌شود و خون قاعدگی زنان به‌عنوان یک محیط کشت و رحم به‌عنوان یک انکوباتور عمل می‌کند تصور بر آن بود که منی تمام بدن را می‌سازد از این رو، تولد پسرانی طاس از پدران طاس توجیه گردید این‌گونه ایده‌ها تا قرن ۱۷ مورد قبول بود تا این‌که (دو دانشمند هلندی) به نام لیون هوگ و گراف متوجه وجود اسپرم و تخمک شدند در نتیجه پس از این کشف، چگونگی انتقال صفات فرد ماده به فرزندانش نیز مشخص شد.

1. Semen

فصل

۲

اساس سلولی و مولکولی وراثت

سلول

درون هر سلول بدن، که با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است، **سیتوپلاسم** و یک جسم تیره رنگ یا همان هسته دیده می‌شود که هسته حاوی ماده وراثتی به شکل **کروموزوم‌ها** می‌باشد دو لایه‌ی فسفولیپیدی غشای پلاسمایی، محتویات درونی سلول را حفاظت می‌کند اما همچنان دارای نفوذپذیری انتخابی بوده و پروتئین‌های سراسری (اینترگرال) دارد که مسئول شناسایی و پیام‌رسانی بین سلول‌ها می‌باشند هسته دارای ناحیه‌ی تیره رنگی به نام هستک است هسته توسط غشایی به نام پوشش هسته‌ای احاطه شده که آن را از سیتوپلاسم جدا می‌کند اما باز هم امکان ارتباط هسته با سیتوپلاسم از طریق منافذ هسته‌ای را فراهم می‌کند.

سیتوپلاسم حاوی سیتوزول است که غلظتی نیمه مایع داشته و دربر گیرنده‌ی هر دوی عناصر محلول و عناصر ساختاری اسکلت سلولی می‌باشد به‌علاوه در سیتوپلاسم آرایش پیچیده‌ای از کانال‌های ظریف بسیار پیچ در پیچ به نام شبکه اندوپلاسمی وجود دارد شبکه‌ی **اندوپلاسمی** با همکاری ریبوزوم‌ها در بیوسنتز چربی‌ها و پروتئین‌ها نقش دارد همچنین درون سیتوپلاسم، اندامک‌های سلولی کوچکتری نیز وجود دارند که تنها با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده هستند این اندامک‌ها شامل موارد زیر است: دستگاه گلژی که مسئول ترشح فرآورده‌های سلولی است؛ میتوکندری‌ها که مسئول تولید انرژی از طریق مسیرهای متابولیکی فسفریلاسیون اکسیداتیو هستند و **پراکسی‌زوم‌ها** و **لیزوزوم‌ها** که هر دو مسئول تخریب و دفع مواد زائد سلولی و مولکول‌های سمی هستند.

DNA: ماده وراثتی

ترکیب

اسید نوکلئیک متشکل از یک پلیمر بلند از مولکول‌های منفرد به نام «نوکلئوتید» است هر نوکلئوتید متشکل از یک باز نیتروژنی، یک مولکول قند و یک مولکول فسفات است بازهای نیتروژنی دو نوع هستند: **پورینی** و **پیریمیدینی** پورین‌ها شامل آدنین و گوانین و پیریمیدین‌ها شامل سیتوزین، تیمین و یوراسیل هستند.

فصل

۳

کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

۸۲

در سطح مولکولی یا تحت میکروسکوپی، DNA به‌عنوان الگوی اصلی که طرح کلی شکل‌گیری و حفظ یک ارگانیسم را ارائه می‌دهد، مطرح می‌شود. DNA به شکل «کروموزوم‌ها» بسته‌بندی می‌شود و در یک سطح بسیار ساده کروموزوم‌ها به صورت زنجیره‌های طولانی محکم و پیچیده‌ای از ژن‌ها هستند برخلاف DNA، کروموزوم‌ها می‌توانند در طول تقسیم سلولی، با استفاده از یک میکروسکوپ نوری، به صورت ساختارهای رشته‌مانند یا اجسام رنگین مشاهده شوند کلمه‌ی کروموزوم از کلمه‌ی یونانی کروم به‌معنی رنگ و زوم به‌معنی جسم آمده است (chroma = Color, soma = body).

جدول ۳-۱. توسعه روش‌های سیتوژنتیکی

دهه	توسعه	نمونه‌های کاربردی
۱۹۵۰-۱۹۶۰	روش‌های قابل اطمینان برای آماده‌سازی کروموزوم	تعداد کروموزوم ۴۶ عدد تعیین شد (۱۹۵۶) و کروموزوم فیلادلفیا که جابه‌جایی یا ترانس لوکاسیون (9,22) در ۱۹۶۰ معین شد.
۱۹۷۰	نواربندی گیمسا	نمایش ژن Rb در کروموزوم 13q14 به واسطه شناسایی ناحیه کروموزومی حذف شده در بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما در سال ۱۹۷۶ تعیین شد.
۱۹۹۰	Fluorescence in situ hybridization (FISH)	FISH اینترفازی برای تشخیص سریع سندرم داون (۱۹۴۴) و کاربوتایپ طیفی (Spectral karyotyping) برای آنالیز کروموزوم‌های کل ژنوم در ۱۹۹۶ به کار رفت.
۲۰۰۰	Array comparative genomic hybridization (CGH) آرایه ژنومی هیبریداسیون مقایسه‌ای (CGH)	تجزیه و تحلیل بازآرایی‌های کروموزومی و شناسایی حذف ۵ مگابازی در بیماران با سندرم CHARGE که در سال ۲۰۰۴ سبب تشخیص ژن آن شد.

سندرم CHARGE: C: کلوبوما چشمی (حالتی که در آن بافت طبیعی چشم و یا قسمت‌های اطراف چشم در بدو تولد دچار نقص باشد و این اختلال قبل از تولد نوزاد ایجاد می‌شود)؛ H: نقایص قلبی؛ A: آترزی بینی (انسداد و باریکی راه تنفسی را گویند)؛ R: تاخیر در رشد؛ G: اختلالات ادراری و E: ناهنجاری گوش و ناشنوایی.

کروموزوم‌ها عامل تمایز یک گونه از سایر گونه‌ها می‌باشند و امکان انتقال اطلاعات ژنتیکی را از یک نسل به نسل بعد فراهم می‌کنند رفتار آن‌ها در تقسیم سلول سوماتیک در میتوز تضمین می‌کند که هر سلول دختری کل مجموعه ژنتیکی خود را حفظ کند به‌طور مشابه، رفتار کروموزوم‌ها در هنگام تشکیل گامت در میوز، موجب می‌شود که هر تخمک و اسپرم بالغ واجد مجموعه منحصر به فردی از ژن‌های والدی باشد کروموزوم‌ها، به معنای واقعی کلمه وسیله‌ای هستند که تولیدمثل و بقای گونه‌ها را تسهیل می‌کنند.

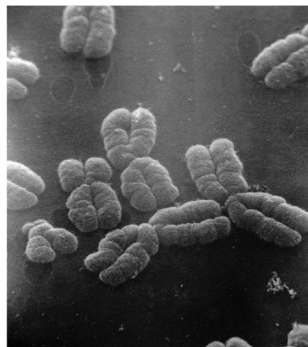
مطالعه‌ی کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی به‌عنوان «سیتوژنتیک» نامیده می‌شود پیش از دهه‌ی ۱۹۵۰، به‌طور نادرستی تصور می‌شد که هر سلول انسانی ۴۸ کروموزوم دارد و تعیین جنسیت انسان از روی تعداد کروموزوم‌های X موجود در هنگام لقاح صورت می‌گیرد. در پی توسعه تکنیک‌های قابل اعتمادتر برای مطالعه کروموزوم‌های انسان در سال ۱۹۵۶، تعداد صحیح کروموزوم در انسان‌ها ۴۶ تعیین شد (فصل ۱) و جنسیت مردانه با یک کروموزوم Y، علی‌رغم تعداد کروموزوم X موجود در هر سلول، مشخص می‌شود به‌علاوه دریافت شد که ناهنجاری‌های ساختاری و تعدادی کروموزوم به‌طور جدی موجب برهم زدن رشد و نمو طبیعی، می‌شوند. جدول ۱-۳ تحولات تکنیکی که از سال ۱۹۵۰ رخ داده‌اند و نیز دانش فعلی ما را در مورد سیتوژنتیک انسانی نشان می‌دهد.

کروموزوم‌های انسانی

مورفولوژی

در سطح زیر میکروسکوپی، کروموزوم‌ها حاوی یک مجموعه بسیار پیچیده‌ای هستند واز سوپر کویل یا ابرمارپیچ‌های DNA تشکیل شده‌اند و به شکل شبکه محکم سلنوئیدی دیده می‌شوند در زیر میکروسکوپ الکترونی می‌توان کروموزوم‌ها را با ظاهری نسبتاً نامنظم و کروی مشاهده کرد (شکل ۱-۳) اگرچه اکثر دانش ما در مورد ساختار کروموزوم، به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری کسب می‌شود رنگ‌های خاصی به صورت انتخابی توسط DNA جذب می‌شوند و با آن‌ها می‌توان هر کدام از کروموزوم‌ها را جداگانه شناسایی کرد. کروموزوم‌ها طی فاز تقسیم هنگامی که بیش‌ترین فشردگی را دارند و ژن‌های تشکیل‌دهنده آن‌ها دیگر قابل رونویسی نیستند، به خوبی قابل مشاهده می‌باشند.

در این مرحله هر کروموزوم را می‌توان به صورت دو رشته‌ی یکسان مشاهده کرد که تحت عنوان کروماتید یا کروماتیدهای خواهری شناخته می‌شود که نتیجه‌ی همانندسازی DNA، در مرحله‌ی S (سنتز) چرخه‌ی سلولی می‌باشد این کروماتیدهای خواهری در یک فشردگی اولیه موسوم به سانترومر، بهم متصل شده‌اند سانترومرها از چند صدکیلو باز DNA تکراری تشکیل شده‌اند و مسئول حرکت کروموزوم‌ها در هنگام تقسیم سلولی هستند هر سانترومر کروموزوم به دو بازوی کوتاه و بلند تقسیم می‌شود که به ترتیب با حروف p (کوچک = petite) و q (بزرگ = grande = 'g') مشخص می‌شوند.



شکل ۱-۳. کروموزوم‌های انسانی که سانترومرها و کروماتیدهای مشخص را نشان می‌دهد.

فصل

۴

نقشه‌برداری و شناسایی ژن‌های
ناهنجاری‌های تک ژنی

۱۱۷

در اروپا زمانی یک بیماری را به‌عنوان بیماری نادر در نظر می‌گیرند که کم‌تر از ۱ در ۲۰۰۰ نفر به آن مبتلا باشند در ایالات متحده این تعریف به صورت این است که کم‌تر از ۲۰۰۰۰۰ آمریکایی در هر زمانی به آن مبتلا باشند پیش‌بینی شده است که بیش از ۶۰۰۰ بیماری نادر وجود دارد و معنی آن این است که به‌طور کلی بیماری‌های نادر غیرمعمول نیستند و از هر ۱۷ نفر ۱ نفر از جمعیت اروپایی مبتلا به این بیماری‌ها هستند که بیش از ۸۰٪ آن‌ها مربوط به اختلالات ژنتیکی می‌باشد درصد باقی‌مانده توسط عفونت‌ها- آلرژی‌ها و عوامل محیطی رخ می‌دهد.

شناسایی ژن مربوط به یک ناهنجاری تک ژنی (مونوژنیک)، به‌علاوه درخواست تشخیص بالینی فوری، درکی از مبانی تکوینی آسیب‌شناسی بیماری و چشم‌اندازی از مداخله‌های درمانی احتمالی را، فراهم خواهد کرد در حال حاضر مبانی مولکولی برای تقریباً ۵۰۰۰ فنوتیپ بیماری شناخته شده است و شناسایی ژن‌های دخیل در بیماری‌های تک ژنی به سرعت در حال افزایش است.

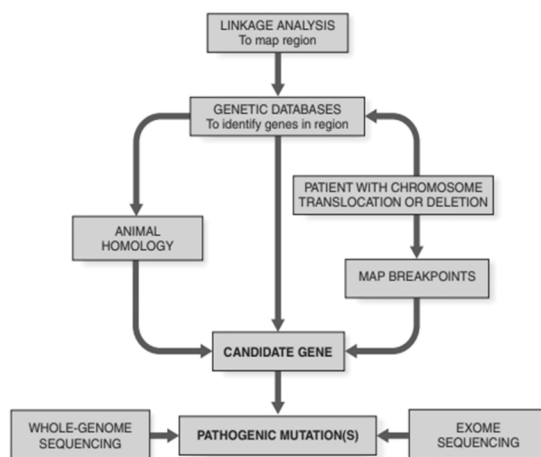
اولین ژن‌های شناسایی شده بیماری انسانی، بر مبنای اصول بیوشیمیایی بودند که تخلیص و توالی‌یابی فرآورده‌ی ژنی آن‌ها ممکن بود پیشرفت در تکنیک‌های DNA نو ترکیب در دهه‌ی ۱۹۸۰، راهکارهای نقشه‌برداری فیزیکی را فراهم ساخت و منجر به روش تازه‌ای به نام کلون‌سازی موضعی شد این تکنیک شناسایی یک ژن را صرفاً بر مبنای جایگاه آن، بدون هیچ آگاهی قبلی از عملکرد آن، توصیف می‌کند موفقیت‌های اولیه قابل توجه در این زمینه، شناسایی ژن دیستروفین (که در بیماری دیستروفی عضلانی دوشن دچار جهش شده است)، ژن تنظیمی داخل غشایی فیبروز کیستی و ژن رتینوبلاستوما بودند بیماران دارای ناهنجاری‌ها یا بازآرایی‌های کروموزومی معمولاً سرنخ‌های مهمی را در مورد ناحیه احتمالی ژن مرتبط با یک بیماری فراهم کرده‌اند. (جدول ۱-۴)

سال	استراژی	مثال‌های عملکردی
۱۹۸۵	بیماران با اختلالات کروموزوم	موتاسیون ژن DMD که سبب دیستروفی عضلانی دوشن شده است.
۱۹۸۹	نقشه‌کشی پیوستگی	موتاسیون CFTR که سبب بیماری سیستیک فیبروزیس شده است.
۱۹۹۰	نقشه‌کشی اتوزیگوسیتی	تشخیص ژن عامل بسیاری از بیماری‌های مغلوب اتوزومی در شجره‌های با ازدواج خویشاوندی
۱۹۹۲	مدل‌های حیوانی	موتاسیون PAX3 که سبب سندرم واردنبرگ است.
۱۹۹۹	کلونینگ سریع توسعه تکرارهای سه‌تایی	افزایش تکرارهای سه‌تایی که سبب آتاکسی مخچه‌ای نخاعی نوع ۸ شده است.
۲۰۱۰	توالی‌یابی اگزوم	موتاسیون DHOD که سبب سندرم میلر شده است.

در دهه‌ی ۱۹۹۰ یک مجموعه‌ی وسیع ژنومی از میکروساتلیت‌ها با تقریباً یک مارکر (نشان‌گر) در هر ۱۰ سانتی‌مورگان (cM) ساخته شد امکان تکثیر این ۳۵۰ مارکر با واکنش زنجیره‌ای پلیمر از (PCR) فراهم شده و مطالعات نقشه‌برداری ژنتیکی را که منجر به شناسایی هزاران ژن شد را تسهیل کردند این روش، با ریزآرایه‌های DNA یا تراشه‌های^۱ پلی‌مورفسم تک نوکلئوتیدی (SNP) جایگزین شده است اگرچه SNPها اطلاعات کم‌تری را نسبت به میکروساتلیت‌ها ارائه می‌دهند اما می‌توان SNPها را به‌طور خودکار مورد شمارش قرار داد اکنون از لحاظ تجاری ریزآرایه‌هایی برای چندین میلیون SNPی پراکنده در سراسر ژنوم، در دسترس می‌باشند.

مرحله‌ی مشترک برای تمام روش‌ها، در شناسایی ژن‌های بیماری انسانی، رسیدن به یک ژن کاندید است (شکل ۴-۱) ممکن است ژن‌های کاندید از مدل‌های حیوانی بیماری انسانی و یا از لحاظ همانندی با یک ژن انسانی پارالوگ (مثلاً در جایی که خانواده‌های چند ژنی وجود دارند) یا با یک ژن ارتولوگ در گونه‌ی دیگر، تعیین شوند. اکنون که توالی‌یابی ژنوم انسانی کامل شده، امکان یافتن ژن‌های بیماری جدید از راه جستجو در سراسر پایگاه‌های اطلاعاتی ژنتیکی (یعنی *in silico*) نیز وجود دارد.

۱۱۸



شکل ۴-۱. مسیرهای شناسایی ژن‌های بیماری‌زا در انسان

پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی توالی‌یابی بدین معنا هست که در حال حاضر توالی‌یابی اگزوزوم (آنالیز توالی‌های کدکننده‌ی کل ژن‌های شناخته شده) و یا حتی توالی‌یابی کل ژنوم نقشه‌های عملی برای تعیین ژن‌های عامل بیماری می‌باشند که با تعیین موتاسیون عامل، در یک خانواده با چندین اعضای مبتلا صورت می‌گیرد در نتیجه، به‌طور چشمگیری مقیاس زمانی برای شناسایی ژن‌های بیماری انسانی از یک دوره زمانی سالیانه (برای مثال، جستجو برای ژن فیبروز کیستی در دهه‌ی ۱۹۸۰) به چند هفته و حتی چند روز کاهش یافته است، هم‌اکنون که توالی ژنوم انسانی در پایگاه‌های اطلاعاتی همگانی در دسترس می‌باشد.

فصل

۵

تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی

۱۳۴

در تاریخ ژنتیک پزشکی، «نفوذ در ساختار کروموزوم» در اواسط دهه ۱۹۵۰، انقلابی به حساب می‌آید در پنج دهه‌ی گذشته، فن‌آوری DNA، نه تنها در ژنتیک پزشکی بلکه در قلمروهای بسیاری از دانش زیستی نیز، اثر عمیقی داشته است (کادر ۱-۵).

خلاصه‌ای از پیشرفت‌های زیستی در جدول ۱-۵ آورده شده. است یکی از انقلابی‌ترین پیشرفت‌ها که در میانه دهه ۱۹۸۰ رخ داد تکنیکی بود به نام واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرازی (PCR) که برای تولید مقادیر انبوه قطعات DNA هدف با توالی شناخته شده کارایی دارد.

کلونینگ در سلول‌های باکتریایی

کلونینگ DNA یعنی ایجاد نسخه‌های یکسان از یک مولکول DNA می‌باشد که با استفاده از DNA POL داخل سلول انجام می‌شود.

خالص کردن DNA با استفاده از ترانس فورماسیون سلول باکتری با DNA نوترکیب.

سلول‌های مورد استفاده در کلونینگ DNA سلول باکتری ECOLI است که آن‌ها به خوبی در محیط کشت رشد کرده و تابع تغییرات ژنتیکی هستند که بازدهی کلونینگ را به حداکثر می‌رساند. سلول‌های مخمر نیز برای کلون کردن قطعات بسیار بزرگ DNA کارایی دارند. جهت انجام کلونینگ قطعه ژنی مورد نظر باید در یک وکتور یا ناقل قرار بگیرد و اصطلاحاً یک مولکول نوترکیب حاصل شود و آن وکتور را وارد میزبان که به‌طور معمول باکتری می‌باشند وارد می‌کنند که به این فرایند ترانس فورماسیون گویند. DNA کلون شده به میزان زیادی در باکتری تکثیر می‌شود. وکتورها مبدا همانندسازی مختص خود را دارند و مستقل از کروموزوم میزبان در باکتری تکثیر می‌شوند.

وکتورها

برای کلون کردن DNA داخل باکتری از رپلیکون‌های خارج کروموزومی استفاده می‌شود که دو تا از معمول‌ترین این رپلیکان‌ها پلازمیدها و فاژها هستند.

تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی

حامل‌های کلون‌سازی ژن

پلاسمیدها

مولکول‌های DNA حلقوی که در سلول‌های باکتریایی به‌طور مستقل وجود دارند. آن‌ها اغلب مسئول بروز صفات مفیدی برای باکتری میزبان فرد هستند. مثلاً صفت مقاومت به برخی آنتی‌بیوتیک‌ها.

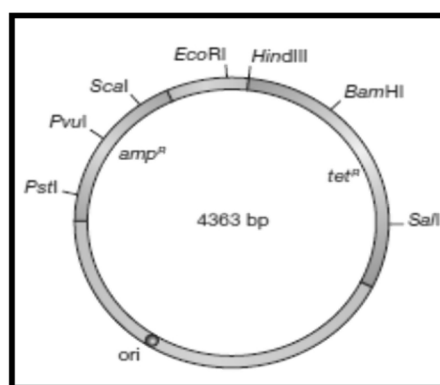
پلاسمیدهای مهندسی ژنتیک شده: انواعی از پلاسمیدها به منظور کارایی بهتر در مهندسی ژنتیک دستکاری شده‌اند.

پلاسمید pBR322

این وکتور دارای ۴۳۶۳bp بوده و حامل ژن مقاومت به آمپی‌سیلین (amp^R) و تتراسایکلین (tet^R) به‌عنوان شاخص انتخاب می‌باشد، ori آن تحت $EcoE_1$ است و مخصوص *E. coli* است.

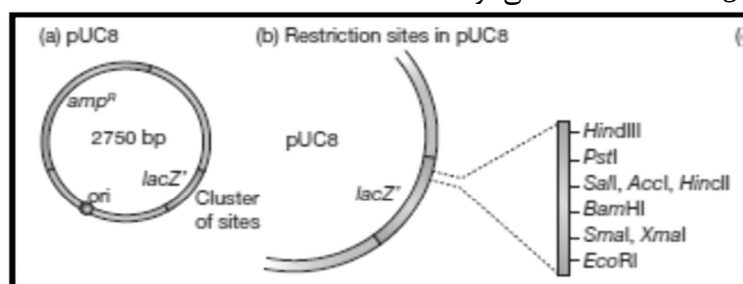
یکی از مزیت‌های این پلاسمید این است که تعداد نسخه‌های نسبتاً بالایی دارد. این وکتور در محدوده ژن مربوط

tet^R دارای جایگاهی شناسایی برای *Bam*HI، *Hind*III و *Sal*I است و در محدوده ژن amp^R یک جایگاه شناسایی برای *St*1 دارد.



پلاسمید pUC8

دارای ۲۷۵۰bp و ژن amp^R می‌باشد. در این وکتور ژن amp^R دارای محل‌های برش انحصاری نیست و تمام جایگاه‌های شناسایی در یک قطعه‌ی کوچک از ژن $LacZ'$ حمل‌شونده توسط pUC8 تجمع یافته‌اند (موسوم به Multiple Cloning Site (MCS) / ورود ژن به MCS سبب عدم تولید آلفا پپتید در نتیجه عدم تولید بتاگالاکتوز فعال می‌شود که از این امر در Screening استفاده می‌شود.



pUC8 دارای قدرت پذیرش بیش‌تری از DNA خارجی نسبت به pBR322 است زیرا طول کم‌تری دارد.

پلاسمید pGEM3Z

این وکتور از نظر اندازه و حمل ژن‌های amp^R و $LacZ'$ کاملاً مشابه پلاسمید pUC8 می‌باشد. تفاوت این دو وکتور در این است که pGEM3Z دارای دو قطعه‌ی کوچک DNA اضافی، به‌عنوان محل شناسایی (پروموتر) برای آنزیم DNA پلیمراز، در دو طرف مجموعه محل‌های برش (MCS) می‌باشد.

فصل

۶

الگوهای وراثت و ناهنجاری تک ژنی اصلی

۱۹۶

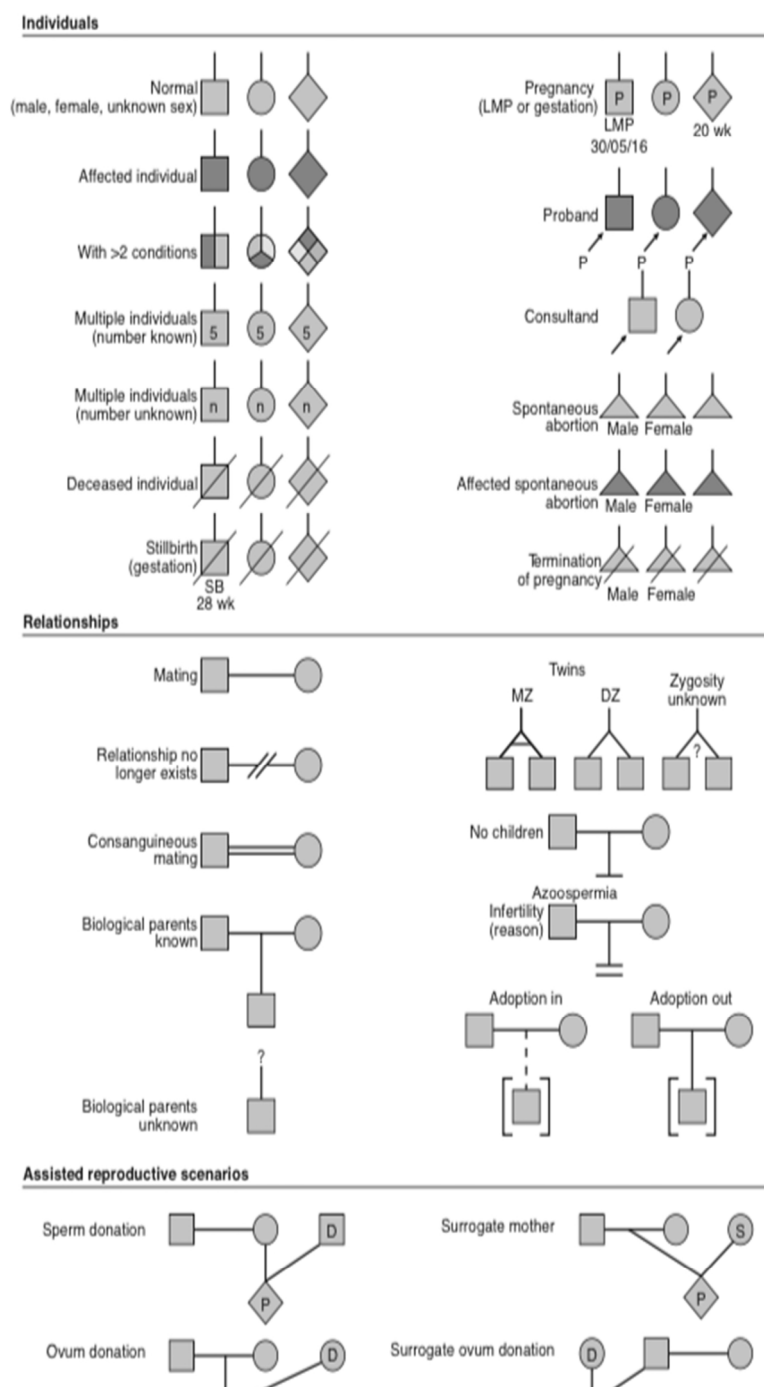
مطالعات خانوادگی

بررسی این که آیا یک صفت یا اختلال ویژه در انسان ژنتیکی و وراثتی است، براساس مشاهده نحوه انتقال آن صفت در یک خانواده و یا مطالعه‌ی فراوانی آن در بین خویشاوندان صورت می‌گیرد.

مطالعه‌ی الگوی وراثت بیماری‌ها، توصیه‌هایی را به اعضای یک خانواده در مورد احتمال ایجاد یا انتقال آن بیماری به فرزندان‌شان ارائه می‌دهد (به عنوان مثال «مشاوره‌ی ژنتیکی» به فصل ۲۱ مراجعه شود) در سراسر پزشکی بالینی، گرفتن تاریخچه‌ی خانوادگی، حیاتی بوده و امکان تشخیص یک بیماری را فراهم کند به عنوان مثال، ممکن است کودکی که بعد از یک صدمه ظاهراً جزئی دچار شکستگی شده، به پزشک مراجعه کند سابقه خانوادگی خویشاوندان با گرایش مشابه به شکستگی و صلبیه آبی رنگ تشخیص استئوژنز ایمپرکتارا نشان می‌دهد در عدم وجود تاریخچه‌ی خانوادگی مثبت، احتمال وجود تشخیص غیرژنتیکی نیز وجود دارد.

ترسیم شجره‌نامه و اصطلاحات مربوط به آن

یک شجره‌ی خانوادگی، اطلاعات مربوط به یک خانواده را در یک نمودار ثبت می‌کند این معمولاً با شخصی آغاز می‌شود که به واسطه‌ی او خانواده به پزشک مورد نظر مراجعه کرده یا مورد بررسی قرار گرفته است که این شخص فرد شاخص، یا پروباند نامیده می‌شود موقعیت فرد پروباند در شجره خانوادگی با یک پیکان نشان داده می‌شود. همراه با اطلاعات درباره وضعیت سلامت سایر افراد خانواده با پرسش مستقیم درمورد برادرها، خواهرها، والدین و اقوام مادری و پدری به دست می‌آید همراه با اطلاعات مرتبط پیرامون جنسیت افراد، وضعیت ابتلاء و نسبت فرد با سایر افراد به دقت در نمودار شجره‌نامه ثبت می‌شود (شکل ۱-۶) توجه به جزئیات می‌تواند بسیار مهم باشد زیرا بیماران همیشه اهمیت بالقوه سقط جنین و تفاوت بین خواهر و برادر تنی و خواهر و برادر ناتنی را نمی‌دانند.



شکل ۱-۶. نمادهایی که برای نشان دادن افراد و روابط در شجرنامه خانوادگی استفاده می‌شود
MZ, LMP, DZ

وراثت مندلی

بیش‌تر از ۱۶۰۰۰ صفت یا اختلال در انسان وراثت تک‌زنی یا تک‌عاملی - مندلی را نشان می‌دهند با این وجود، ویژگی‌هایی مانند قد و بسیاری از اختلالات شایع خانوادگی، مانند دیابت یا فشارخون بالا، معمولاً از یک الگوی ساده‌ی وراثت مندلی پیروی نمی‌کنند (به فصل ۱۰ مراجعه کنید).

فصل

۷

ناهنجاری‌های تک ژنی اصلی
(فصل ۱۹ کتاب امری)

۲۳۳

بیش از ۱۰۰۰۰ صفت و اختلال تک ژنی یا منوژنیک (single gene, or monogenic) شناخته شده است اکثر آن‌ها به تنهایی نادر هستند، ولی به‌طور کلی موجب ابتلای بین ۱٪ تا ۲٪ از جمعیت عمومی در هر زمان می‌شوند تشخیص، بررسی و مدیریت این اختلالات در خانواده چالش عمده در ژنتیک بالینی است.

ناهنجاری‌های عصبی (Neurological Disorders)

تحقیقات ژنتیکی بر روی اختلالات عصبی ارثی با شروع در بزرگسالی به دلیل مشکلاتی که خانواده‌های بزرگ مبتلا، با آمادگی بیولوژیکی طبیعی، اغلب با آن‌ها مواجه می‌شوند، صورت می‌گیرد بنابراین براساس آنالیز پیوستگی موفقیت آمیز و شناسایی ژن پس از آن، تشخیص بسیاری از این بیماری‌ها که جزو اولین بیماری‌های تعیین شده توسط ژنتیکی مولکولی بودند، تسهیل شد.

بیماری هانتینگتون

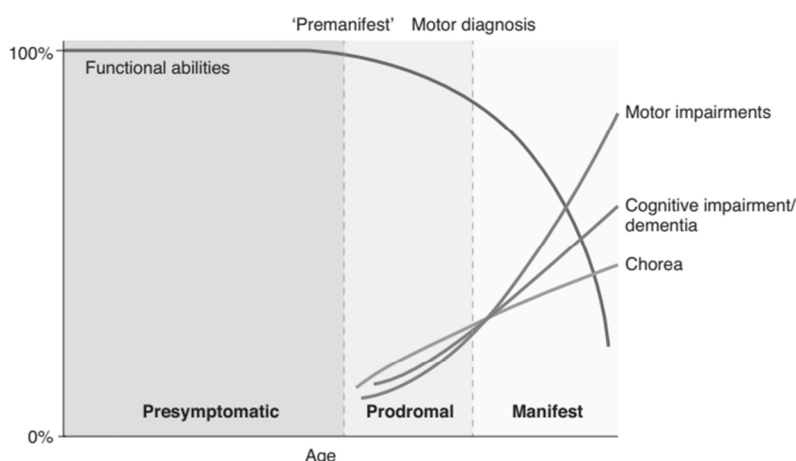
بیماری هانتینگتون (Huntington disease) (HD)، براساس نام دکتر جرج هانتینگتون (George Huntington) که در سال ۱۸۷۲ چندین فرد مبتلا را در یک خانواده‌ی بزرگ آمریکای شمالی توصیف کرد، نام‌گذاری شده است مقاله او که در مجله فیلادفیا با عنوان The medical and surgical Reporter منتشر شد، یک توصیف شماتیکی از ناتوانی عصبی پیش‌رونده ارائه داد که HD را به‌عنوان یک بیماری ترسناک و نگران‌کننده مطرح نمود تاریخچه طبیعی با مرگ سلولی انتخابی با پیشرفت آهسته در سیستم عصبی مرکزی تعیین می‌شود در حال حاضر درمان مؤثری ندارد شیوع این بیماری در اکثر مناطق دنیا تقریباً ۱:۱۰۰۰۰ نفر می‌باشد، اگرچه در برخی از نواحی نظیر تاسمانی و ناحیه‌ی دریاچه ماراکایبوی ونزوئلا میزان بیش‌تری دارد. سن شروع این بیماری اغلب بین ۳۰ و ۶۰ سالگی می‌باشد اما تقریباً هر سنی می‌تواند شروع شود از جمله می‌توان به یک شکل نادر جوانی با ویژگی‌های بالینی متفاوت اشاره کرد سن بروز متغیر بیماری حداقل تا حدی با کشف نقص مولکولی توضیح داده شده است.

ویژگی‌های بالینی

این بیماری با ناهنجاری‌های حرکتی پیش‌رونده آهسته-کره- و یک اختلال مزمن در عملکرد ذهنی همراه با آشفتگی روانی و نهایتاً زوال عقلی (dementia) مشخص می‌شود (شکل ۱-۷) میانگین طول مدت این بیماری بین ۱۵ تا ۲۵ سال است حرکات داءالرقص (Chorea) (حرکات پرشی غیرارادی) شامل عبوسی درچهره، حرکات تکانشی صورت و اندام‌ها، تا خوردگی بازوها و روی هم قرار گرفتن پاها می‌باشد و با پیشرفت بیماری، راه رفتن ناهماهنگ‌تر و تکلم نامشخص‌تر می‌شود.

تغییرات ذهنی در مراحل ابتدایی HD شامل اختلال در حافظه و تمرکز ضعیف می‌باشد حملات ترس و اضطراب، تغییر خلق و افسردگی، رفتار پرخاشگرایانه، پارانوریا (Paranoia)، زودرنجی، افزایش میل جنسی و سومصرف الکلی نیز می‌توانند رخ دهد به تدریج زوال عملکرد ذهنی مشاهده می‌شود و نهایتاً منجر به ناتوانی کامل ذهنی و زوال عقلی می‌گردد.

تا ۵٪ موارد HD قبل از سن ۲۰ سالگی ظاهر می‌شود، که اصطلاحاً به آن HD نوجوانان گویند و به جای حرکات پرشی غیرارادی (Chorea)، یک نوع سفتی همراه با کندی حرکات ارادی و ناهنجاری قابل مشاهده است کاهش در عملکرد درسی، یک زوال عقلی پیش‌رونده‌ی شدید را نشان می‌دهد که اغلب با حملات صرعی همراه است طول مدت متوسط بیماری، ۱۰ تا ۱۵ سال می‌باشد.



شکل ۱-۷. تاریخچه طبیعی بیماری هانتینگتون تشخیص بالینی معمولاً براساس اختلال حرکتی (یعنی حرکات کره) انجام می‌شود با این حال، سایر مشکلات عصبی نیز معمولاً بخشی از علائم فاز پرودرومال (prodromal phase) هستند.

ژنتیک

HD از الگوی توارث غالب اتوزومی (AD) پیروی می‌کند و سن شروع، متغیر و نفوذپذیری تقریباً کاملی دارند و گاهی افزایش شدت (Anticipation) را نشان می‌دهد، به ویژه اگر بیماری توسط انتقال پدری ایجاد شود که در نتیجه گاهی موجب ایجاد HD جوانی می‌گردد نرخ جهش جدید، بسیار پایین است.

HD یکی از نخستین ناهنجاری‌هایی بود که با آنالیز پیوستگی نقشه‌برداری شد که با مطالعه‌ی شجرنامه‌ی بزرگ یک خانواده ونزوئلایی انجام گرفت و ماهیت جهش در سال ۱۹۹۳ کشف شد این ژن یک توالی تکراری سه‌نوکلئوتیدی بسیار پلی‌مورفیک CAG (پلی‌گلوتامین) در ناحیه‌ی 5' دارد RNA پیک (mRNA) یک پروتئین تقریباً ۳۵۰ کیلودالتونی را کد می‌کند که با عنوان هانتینگتین (huntingtin) (HTT؛ همچنین به نام IT15) شناخته می‌شود HTT در بسیاری از سلول‌های مختلف در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی (CNS) و نیز سایر بافت‌ها بیان می‌گردد چهار گروه از توالی‌های دارای تکرار CAG باتوجه به پیامدهای بالینی‌شان شناسایی شده‌اند (جدول ۱-۷).

فصل

۸

ژنتیک جمعیت و محاسبات

۲۹۷

در این فصل، بعضی از ابعاد محاسباتی راه‌های به ارث رسیدن ژن‌ها و بقای آن‌ها در فراوانی جمعیت‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرند این موضوع، «ژنتیک جمعیت» نامیده می‌شود ژنتیک یک علم و روش محاسباتی است بسیاری از دانشمندان پیشگام و تاثیرگذار در ژنتیک از محاسبات استفاده کردند این دانشمندان، به ویژه جذب چالش‌هایی شده‌اند که تلاش در تعیین فراوانی‌های ژن‌ها در جمعیت و نرخ جهش در آن‌ها میکردند بسیاری از این کارهای اولیه بر تخصصی شدن ژنتیک پزشکی و به ویژه بر مشاوره‌ی ژنتیکی تأثیر می‌گذارد و تا پایان این فصل امید می‌رود که خواننده درکی از موارد زیر به دست آورد:

۱. چرا یک صفت غالب به ازای یک صفت مغلوب در یک جمعیت، افزایش نمی‌یابد.
۲. چگونه با دانستن شیوع بیماری، چگونه می‌توان فراوانی یک ناقل و نرخ جهش را تعیین کرد.
۳. چرا یک ناهنجاری ژنتیکی ویژه می‌تواند در یک جمعیت یا جامعه، شایع‌تر از جمعیت یا جامعه دیگر باشد.
۴. چگونه می‌توان این مطلب را که یک ناهنجاری ژنتیکی الگوی ویژه‌ای از وراثت را نشان می‌دهد، تأیید کرد.
۵. مفهوم پیوستگی ژنتیکی و چگونه با عدم تعادل پیوستگی فرق می‌کند.
۶. اثرات مداخله‌های پزشکی بر روی فرکانس ژن‌ها.

فراوانی‌های ال در جمعیت‌ها

در اول، پیش‌بینی این‌که ژن‌ها و صفات غالب در یک جمعیت، به ازای (هزینه) انواع مغلوب تمایل به افزایش یافتن خواهند داشت، منطقی به نظر می‌رسد روی هم رفته، در میانگین، سه‌چهارم فرزندان دو فرد هتروزیگوت، صفت غالب را نشان خواهند داد، اما تنها یک‌چهارم صفت مغلوب را خواهند داشت بنابراین ممکن است این‌طور نتیجه‌گیری شود که نهایتاً تقریباً هر کسی در جمعیت صفت غالب را خواهد داشت با این وجود می‌توان نشان داد که در یک جمعیت بزرگ با آمیزش تصادفی، که در آن هیچ تاثیری توسط اثرات بیرونی وجود ندارد، صفات غالب به ضرر انواع مغلوب افزایش نمی‌یابد در حقیقت، در یک چنین جمعیتی سهم‌های نسبی ژنوتیپ‌ها (و فنوتیپ‌های) متفاوت، از یک نسل به نسل بعد

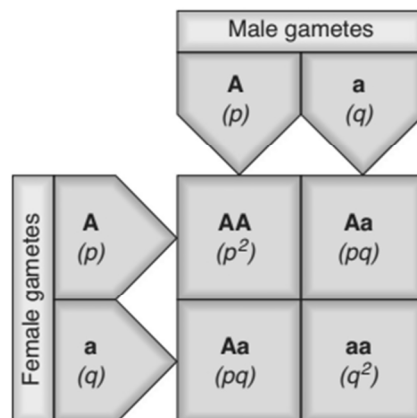
ثابت باقی می ماند این موضوع را «اصل هاردی- واینبرگ» گویند چرا که به طور مستقل توسط یک ریاضی دان انگلیسی به نام G.H.Hardy و یک پزشک آلمانی به نام W Weinberg در سال ۱۹۰۸ پیشنهاد شد این اصل یکی از مهم ترین اصول بنیادین در ژنتیک انسانی است.

اصل هاردی- واینبرگ

یک جمعیت ایده آل را در نظر بگیرید که در آن یک لوکوس اتوزومی با دو آلل A و a وجود دارد که به ترتیب دارای فراوانی های p و q هستند این دو، تنها الل های یافت شده در این لوکوس هستند به طوری که $p+q=1$ است فراوانی هر ژنوتیپ در این جمعیت را می توان با ترسیم یک مربع پانت تعیین کرد که نشان می دهد چگونه ژن های متفاوت می توانند ترکیب شوند (شکل ۸-۱).

از روی شکل ۸-۱ می توان دید که فراوانی های ژنوتیپ های متفاوت به قرار زیرند:

ژنوتیپ	فوتیپ	فراوانی
AA	A	p^2
Aa	A	$2pq$
Aa	a	q^2



شکل ۸-۱. مربع پانت نشان دهنده فراوانی های اللی و فراوانی های ژنوتیپ های حاصل برای یک سیستم دو اللی در نسل اول

		Genotype frequency of male parent		
		AA (p^2)	Aa ($2pq$)	aa (q^2)
Genotype frequency of female parent	AA (p^2)	p^4	$2p^3q$	p^2q^2
	Aa ($2pq$)	$2p^3q$	$4p^2q^2$	$2pq^3$
	aa (q^2)	p^2q^2	$2pq^3$	q^4

شکل ۸-۲. مربع پانت نشانگر فراوانی های آمیزش های متفاوت در نسل دوم

فصل

محاسبه خطر

۹

۳۲۱

یکی از مهم‌ترین ابعاد مشاوره ژنتیک بررسی میزان خطر است که اغلب به‌عنوان خطر عود مجدد خوانده می‌شود (فصل ۲۱). تخمین خطر عود مجدد معمولاً احتیاج به توجه دقیق و در نظر گرفتن موارد زیر دارد:

۱. تشخیص بیماری، الگوی وراثت آن و اطلاعات اپیدمیولوژیک در زمینه‌ی سابقه‌ی بیماری
۲. آنالیز و تحلیل دقیق شجره‌نامه‌ی خانوادگی
۳. نتایج آزمون‌هایی که می‌توانند شامل مطالعات پیوستگی با استفاده از مارکرهای DNA و احتمالاً دربرگیرنده اطلاعات بالینی حاصل از تحقیقات استاندارد باشند.

گاهی اوقات بررسی میزان خطر می‌تواند کاملاً ساده باشد با این وجود بسیاری از مواقع عواملی می‌توانند باعث مشکل‌تر شدن محاسبه شوند.

برای مثال مادری که دارای یک فرزند پسر مبتلا به بیماری وابسته به x مغلوب است که تنها فرد مبتلا در این خانواده محسوب می‌شود، سوالی راجع به خطر عود مجدد این بیماری برای فرزند بعدی اش را مطرح می‌کند، با وجود این که سوال ساده است اما پاسخ به این سوال بسیار مشکل خواهد بود که در ادامه‌ی این فصل روشن خواهد شد.

پیش از هر اقدام بیش‌تری، ضروری است که احتمال و راه‌های مختلف بیان آن را با یکدیگر بررسی کنیم احتمال یک رخداد را می‌توان به صورت عددی، یا صحیح‌تر، نسبت دفعاتی که آن رخداد در مجموعه‌ی زیادی از حوادث رخ می‌دهد، تعریف کرد. به‌طور قراردادی، احتمال به صورت نسبتی از یک نشان داده می‌شود به‌طوری که احتمال صفر یعنی هرگز رخدادی مشاهده نخواهد شد درحالی که احتمال یک یعنی این که آن رخداد همیشه مشاهده خواهد شد. بنابراین احتمال $\frac{۱}{۲۵}$ نشان می‌دهد که به‌طور میانگین، یک رخداد (پیامد) یا حادثه ویژه به صورت ۱ از ۲۵ مورد یا ۲۵٪ مشاهده خواهد شد احتمال این که این پیامد رخ ندهد $\frac{۲۴}{۲۵}$ است که می‌تواند به صورت شانس ۳ از ۴ تا یا ۷۵٪ نیز بیان شود به‌بیان دیگر این احتمال می‌تواند به صورت شانس ۳ به ۱ در مقابل شانس ۱ به ۳ به نفع مشاهده نتیجه مورد نظر، مطرح گردد.

تئوری احتمال

برای محاسبه‌ی ریسک ژنتیکی، داشتن درکی اصولی از نظریه احتمال، ضروری است در رابطه با این نظریه تا آن جا که مربوط به مهارت‌های لازم برای مشاوره ژنتیکی باشد، در این فصل بحث خواهد شد.

قوانین جمع و ضرب

هنگامی که احتمال دو رخداد متفاوت را بررسی می‌کنیم، ضروری است مشخص شود که آیا آن‌ها جمع نشدنی‌اند و یا مستقل از هم هستند اگر این رخدادها جمع‌نشدنی باشند احتمال این‌که یک رخداد اولی یا رخداد دومی رخ بدهد برابر با جمع احتمال رخداد هر کدام به صورت جداگانه است که این اصل به «قانون جمع» مشهور است.

اگر چنانچه دو یا تعداد بیش‌تری رخداد مستقل باشند، پس احتمال این‌که هر دو واقعه‌ی اول و دومی رخ دهند برابر حاصل ضرب احتمالات جداگانه آن‌هاست اصلی که «قانون ضرب» خوانده می‌شود برای درک بیش‌تر این مفهوم می‌توانید زوجی را در نظر بگیرید که برای اولین بارداری احتمال دختر ($\frac{1}{2}$) یا پسر شدن ($\frac{1}{2}$) فرزند آن‌ها برابر با ۱ خواهد بود اگر مادر با اولترا سونوگرافی، حامل دوقلوی ناهمسان باشد پس احتمال این‌که هر دوی دوقلوها پسر باشند برابر است با

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

قانون بایز (بیز)

قانون بایز که اولین بار توسط توماس بایز ۱۷۶۱-۱۷۰۲ ابداع و بعد از مرگش در سال ۱۷۶۳ منتشر شد به‌طور گسترده‌ای در مشاوره‌ی ژنتیکی استفاده می‌شود این قانون روشی بسیار ارزشمند برای تعیین احتمال کلی یک حادثه یا پیامد از قبیل وضعیت‌های حاملین را با توجه به تمام احتمالات پیشین یا اولیه (یعنی ناقل بودن یا نبودن) و سپس تغییر دادن یا شرطی کردن این حالات با داشتن اطلاعاتی مانند نتایج آزمایشات و اطلاعات شجره‌نامه را فراهم می‌کند و نشان می‌دهد کدام یک محتمل‌تر و به واقعیت نزدیک‌تر است بنابراین، این قانون احتمال این‌که یک حادثه رخ دهد را با احتمال این‌که رخ ندهد ترکیب می‌کند این قانون کم و بیش برای مدت زیادی بدون استفاده و مسکوت ماند اما با علاقه‌مندی توسط ژنتیک‌دانان به کار گرفته شده است که در سال‌های اخیر، زیبایی، سادگی و مزیت‌های آن در بسیاری از زمینه‌های دیگر مثل کار قانونی، آنالیز آماری و محاسبات شناخته شده و به کار گرفته شده‌اند.

احتمال اولیه هر رخدادی «احتمال پیشین یا prior probability» آن خوانده می‌شود و این مفهوم براساس اطلاعات اولیه یا اطلاعاتی که از قبل در دسترس هستند استوار است مشاهداتی که این احتمالات پیشین را تغییر می‌دهند، تعیین احتمالات شرطی (conditional probability) را ممکن می‌کنند در مشاوره‌ی ژنتیکی این مشاهدات معمولاً بر مبنای تعداد فرزندان و یا نتایج آزمایشات می‌باشد به این شرایط «اطلاعات بعدی یا پسین یا posterior information» خوانده می‌شوند احتمال حاصله برای هر حادثه یا پیامد احتمال ترکیبی یا مرکب یا Joint probability آن نامیده می‌شود احتمال نهایی هر رخداد احتمال پسین (relative probability) یا نسبی آن خوانده می‌شود که از تقسیم احتمال ترکیبی برای آن واقعه بر جمع تمامی احتمالات ترکیبی به دست می‌آید.

این قضیه به سادگی قابل درک نیست! در تلاش برای کمی قابل فهم کردن آن به شجره‌نامه‌ای با دو مرد (I_1 و I_3) که هر دو مبتلا به یک بیماری وابسته به X مغلوب هستند توجه کنید (شکل ۹-۱) خواهر یکی از این مردان (II_2) مایل است بداند احتمال این‌که او ناقل باشد چقدر است مادر (I_2) این دختر باید یک حامل باشد چون یک برادر بیمار و یک پسر بیمار دارد، یعنی او یک حامل اجباری (obligate carrier) است بنابراین احتمال پیشین این‌که فرد II_2 یک

ناقل باشد برابر ($\frac{1}{2}$) است به طریق مشابه، احتمال پیشین این‌که فرد II_2 ناقل نباشد برابر ($\frac{1}{2}$) است.

ژنتیک تکوینی و نمو

و ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های
بد ریختی و اختلالات یادگیری

۳۳۷

در هنگام لقاح، هسته‌ی یک اسپرم^۱ به غشای سلولی یک اووسیت نفوذ می‌کند تا یک زیگوت تشکیل شود این تخم تک سلولی، به ۲ و سپس ۴ سلول تقسیم می‌شود و هنگامی که دوبرابر شدن سلول‌ها ۵۰ بار شود، ارگانیسم حاصل، از ۲۰۰ نوع سلول متمایز، و کلا ۱۰۰۰۰ تریلیون سلول تشکیل می‌شود این یک انسان کاملاً شکل گرفته می‌باشد که دارای فیزیولوژی و بیوشیمی پیچیده‌ای است و دارای قابلیت کشف جهان و شناسایی ذرات زیراتمی می‌باشد چندان شگفت‌آور نیست که زیست‌شناسان و متخصصان ژنتیک، با کشف مکانیسم‌های نمو اولیه، محسور شوند بسیاری از اسرار تا به حال کشف نشده‌اند ولی پیشرفت در درک حوادث کلیدی و مسیرهای پیام رسانی، سریع بوده است.

پس از طی ۱۲ هفته از بارداری، جنین انسان قابل شناسایی است (یعنی در حدود سه ماهه نخست) رشد طبیعی نیازمند یک محیط مادری مناسب می‌باشد، اما یکپارچگی ژنتیکی، بنیادی بوده و حوزه‌ی ژنتیک تکوینی را به وجود آورده است اکثر اطلاعات ما در مورد فرآیندهای مولکولی، حاصل کار بر روی مدل‌های جانوری، به خصوص موش می‌باشد که ژنومی بسیار مشابه به ژنوم انسان دارد.

زندگی پیش از تولد می‌تواند به ۳ مرحله‌ی اصلی پیش‌رویانی، رویانی و جنینی تقسیم شود (جدول ۱-۱) در خلال مرحله‌ی پیش‌رویانی، مجموعه‌ی کوچکی از سلول‌ها، نخست به صورت دیسکدولایه^۲ و سپس به صورت صفحه سه‌لایه^۳ (شکل ۱-۱) قابل تشخیص می‌باشد که برای توسعه و تکوین نوزاد انسان ایجاد می‌شود، در دوران رویانی، به موازات تجمع و تمایز سلولی که منجر به تشکیل بافت و اندام می‌شود، محورهای پشتی شکمی، دور و نزدیک و سری-پایی استقرار می‌یابند مرحله‌ی نهایی جنین، با رشد و تکوین سریع رویان (که اکنون به نام جنین شناخته می‌شود) با بالغ شدن و تبدیل آن به نوزاد انسانی که دارای قابلیت حیات است، هویت می‌یابد.

1. spermatozoon

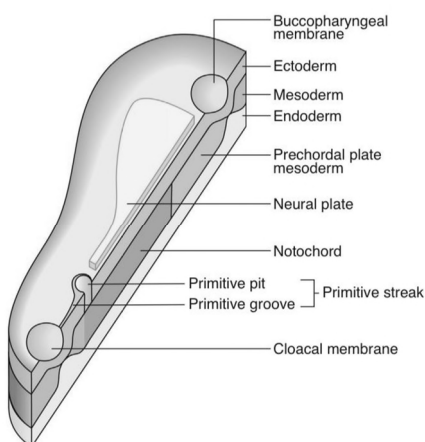
2. Bilaminar disc

3. trilaminar disc

به‌طور میانگین، طول مدت این فرآیند فوق‌العاده، ۳۸ هفته می‌باشد طبق قرارداد، زمان بارداری از اولین روز پس از آخرین قاعدگی^۱ (LMP)، که به‌طور معمول، دو هفته پیش از لقاح است، تعیین می‌شود در نتیجه زمان و مدت بارداری طبیعی (اغلب به‌طور اشتباه)، ۴۰ هفته ذکر می‌شود.

جدول ۱-۱۰. رویدادهای اصلی در تکوین نوزاد انسان

Stage	Time From Conception	Length of Embryo/Fetus
Preembryonic Stage		
First cell division	30 h	
Zygote reaches uterine cavity	4 d	
Implantation	5–6 d	
Formation of bilaminar disc	12 d	0.2 mm
Lyonization in female	16 d	
Formation of trilaminar disc and primitive streak	19 d	1 mm
Embryonic Stage		
Organogenesis	4–8 wk	
Brain and spinal cord are forming, and first signs of heart and limb buds	4 wk	4 mm
Brain, eyes, heart and limbs developing rapidly, and bowel and lungs beginning to develop	6 wk	17 mm
Digits have appeared. Ears, kidneys, liver, and muscle are developing	8 wk	4 cm
Palate closes, and joints form	10 wk	6 cm
Sexual differentiation almost complete	12 wk	9 cm
Fetal Stage		
Fetal movements felt	16–18 wk	20 cm
Eyelids open. Fetus is now viable with specialized care	24–26 wk	35 cm
Rapid weight gain as a result of growth and accumulation of fat as lungs mature	28–38 wk	40–50 cm



شکل ۱-۱۰. یک دیسک سه لایه شماتیک که در امتداد محور قدامی انتهایی معین شده است سلول‌های اکتودرم آینده (لایه بالایی) از طریق شیار ابتدایی مهاجرت کرده و اندودرم (لایه زیرین) و مزودرم (آبی) را تشکیل می‌دهند تشکیل صفحه عصبی در اکتودرم، که به سیستم عصبی مرکزی تمایز می‌یابد، شامل سیگنالینگ sonic hedgehog است که در نوتوکورد و مزودرم سطح پری کوردیال است.



درسنامه ژنتیک انسانی

(جلد دوم)

ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت

تألیف و گردآوری:
دکتر میترا بهروزا قدم
«دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی»

سرشناسه

: بهروزاقدم، میترا، ۱۳۵۹ -

عنوان و نام پدیدآور

: AGK درسنامه ژنتیک انسانی: ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت/ تألیف و

گردآوری میترا بهروزاقدم.

مشخصات نشر

: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.

مشخصات ظاهری

: ۲ ج. : مصور، جدول، ۲۹×۲۲ س.م.

شابک

: دوره: 4-4-978-622-90520-978-622-90520-6-8-8 ج. ۲: 978-622-90520-978-622-90520-6-8-8

وضعیت فهرست‌نویسی

: فیپا

موضوع

: ژنتیک انسانی -- راهنمای آموزشی (عالی)

Human genetics -- Study and teaching (Higher)

رده‌بندی کنگره

: QH۴۳۱

رده‌بندی دیویی

: ۵۹۹/۹۳۵۰۷۶

شماره کتابشناسی ملی

: ۹۴۷۹۶۹۷



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام: AGK درسنامه ژنتیک انسانی (جلد دوم)

(ویژه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی وزارت بهداشت)

تألیف و گردآوری: دکتر میترا بهروزاقدم

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۴۰۲

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: امیرحسین خلیلی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوزفر

بهاء (دوره): ۶۴۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه/فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

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

مدیر فروش: ۰۹۱۹۱۶۸۵۹۷۰ (ارتباط از طریق پیامک)

 agkpublisher@gmail.com



www.agkins.com

فصل یازدهم: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بد ریختی و ناتوانی‌های یادگیری (فصل ۱۶ کتاب امری).....	۹
فصل دوازدهم: بیماری‌های شایع، ژنتیک پلی‌ژنی و چندعاملی (فصل ۱۰ کتاب امری).....	۴۶
فصل سیزدهم: غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی (فصل ۱۱ امری).....	۷۵
فصل چهاردهم: آزمایش قبل از تولد و ژنتیک تولیدمثل (فصل ۲۰ امری).....	۹۳
فصل پانزدهم: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها.....	۱۲۴
فصل شانزدهم: ایمونولوژیک (فصل ۱۳ امری).....	۱۴۰
فصل هفدهم: ژنتیک سرطان.....	۱۶۹
فصل هجدهم: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی.....	۲۲۹
فصل نوزدهم: اختلالات کروموزومی (فصل ۱۷ امری).....	۲۶۸
فصل بیستم: مشاوره ژنتیک.....	۲۹۶
فصل بیست و یکم: نقص‌های مادرزادی متابولسمی.....	۳۰۱

**ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های
بد ریختی و ناتوانی‌های یادگیری
(فصل ۱۶ کتاب امری)**

۹ شکل‌گیری انسان، فرآیندی که گاه به‌عنوان مورفوژنز (ریخت‌زایی) شناخته می‌شود، شامل تعامل بسیار پیچیده‌ی عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشد این تعاملات بسیار قابل درک است به‌علت پیچیدگی فوق‌العاده‌ی این پدیده تعجبی ندارد که گاهی اشتباهی صورت گیرد این عجیب نیست که در بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی، عوامل ژنتیکی به‌صورت واضح درگیر هستند بیش از ۵۰۰۰ سندرم بدشکلی، ناهنجاری مادرزادی چندگانه و سندرم‌های عقب‌ماندگی ذهنی در پایگاه داده‌های بدشکلی شناسی لندن توصیف شده است این پایگاه داده‌ها ناهنجاری‌های تک‌ژنی، عوارض تک‌گیر و غیرژنتیکی و نیز عوارض ناشی از عوامل تراژوژنیک^۱ را پوشش می‌دهد در حال حاضر دلیل اکثر این‌ها به سبب واریانت‌ها یا جهش‌های تک ژنی ناشناخته است و تکنولوژی توالی‌یابی نسل بعد قدرت این را دارد که علل سایر این عوارض را آشکار سازد ما قادر نیستیم به این حوزه‌ی وسیع در موقعیتی محدود به درستی بپردازیم و بسیاری از مثال‌ها در جایی دیگر ذکر می‌شوند اما در این فصل با مرور موارد ذیل، اثر کلی ناهنجاری‌ها در ریخت‌زایی را مورد ملاحظه قرار می‌دهیم:

۱. بروز ناهنجاری‌ها در مراحل مختلف پس از بارداری و لقاح

۲. ماهیت آن‌ها و روش طبقه‌بندی آنان

۳. علل آن‌ها (در صورت مشخص بودن) با تأکید ویژه به نقش ژنتیک

میزان بروز

سقط خودبه‌خودی جنین در سه ماهه‌ی نخست بارداری

تخمین زده می‌شود که تقریباً ۵۰٪ تمام بارداری‌های انسان، پیش از لانه‌گزینی در ۶-۵ روز پس از لقاح و یا اندکی پس از آن، پیش از آن‌که مادر متوجه شود که باردار است، سقط می‌شود در میان سقط‌های تشخیص داده شده، دست‌کم ۱۵٪ در قالب سقط‌های خودبه‌خودی، پیش از هفته‌ی دوازدهم بارداری خاتمه می‌یابند حتی اگر بتوان از سقط

1. Teratogenic agents

نمونه‌گیری نمود، باز دانستن این‌که چرا در بارداری سقط رخ داده است، امری دشوار می‌باشد با این وجود بررسی دقیق تعداد زیادی از جنین‌هایی که دچار سقط خودبه‌خود شده بودند نشان داد که بین ۸۵-۸۰٪ موارد، ناهنجاری‌های ساختاری بزرگ و عمده وجود دارد که از حالت فقدان کامل جنین در ساک یا کیسه بارداری (که به آن تخمک اسیب دیده می‌گویند^۱)، تا رویان از شکل افتاده‌ی و یا یک ناهنجاری خاص در یک سیستم از بدن، شامل می‌باشد.

جدول ۱-۱۱. نمونه‌هایی از ناهنجاری‌های ساختاری عمده مادرزادی

System and Abnormality	Incidence per 1000 Births
Cardiovascular	10
Ventricular septal defect	2.5
Atrial septal defect	1
Patent ductus arteriosus	1
Tetralogy of Fallot	1
Central Nervous System	10
Anencephaly	1
Hydrocephaly	1
Microcephaly	1
Lumbosacral spina bifida	2
Gastrointestinal	4
Cleft lip/palate	1.5
Diaphragmatic hernia	0.5
Esophageal atresia	0.3
Imperforate anus	0.2
Limb	2
Transverse amputation	0.2
Urogenital	4
Bilateral renal agenesis	2
Polycystic kidneys (infantile)	0.02
Bladder exstrophy	0.03

ناهنجاری‌های کروموزومی مانند تریزومی/مونوزومی و یا تری‌پلوئیدی، در تقریباً ۵۰٪ تمامی سقط‌های خودبه‌خودی وجود دارد این شیوع زمانی به حدود ۶۰٪ افزایش می‌یابد که یک ناهنجاری ساختاری بزرگ وجود داشته باشد، و به احتمال زیاد ناهنجاری‌های زیرمیکروسکوپی یا تک‌ژنی از نو (DENEVO)، عامل ایجادکننده این نسبت باقی‌مانده هستند.

ناهنجاری‌های مادرزادی و مرگ و میر قبل از تولد

آمار مرگ‌ومیر قبل از تولد شامل تمامی نوزادانی است که هنوز متولد نشده‌اند و پس از هفته‌ی ۲۸ بارداری به‌صورت مرده متولد می‌شوند و همچنین تمامی بچه‌هایی که در خلال اولین هفته‌ی زندگی از بین می‌روند ۳۰-۲۵٪ تمامی مرگ‌های قبل از تولد به‌علت یک ناهنجاری ساختاری جدی رخ می‌دهد و در ۸۰٪ این موارد، عوامل ژنتیکی دخیل‌اند.

1. blighted ovum

فصل

۱۲

بیماری‌های شایع، ژنتیک پلی ژنی و چندعاملی (فصل ۱۰ امری)

۴۶

بسیاری از ناهنجاری‌ها، تجمع خانوادگی را نشان می‌دهند که با هیچ الگوی شناخته‌شده‌ای از توارث مندلی مطابقت ندارد مثال‌ها شامل موارد متعددی از شایع‌ترین بدشکلی‌های مادرزادی و بسیاری از بیماری‌های اکتسابی رایج می‌باشند (کادر ۱-۱۲) این بیمای‌ها یک گرایش خانوادگی معینی را نشان می‌دهند اما میزان بروز آن در خویشاوندان نزدیک افراد مبتلا بسیار کم‌تر از میزان بروز بیماری در خویشاوندان افرادی است که در اثر جهش تک ژنی بیماری در آن‌ها بروز پیدا کرده است ژنتیک پزشکی معمولاً بر روی مطالعه‌ی ناهنجاری‌های تک‌ژنی و کروموزومی تک‌عاملی (unifactorial) نادر متمرکز می‌شود بیماری‌هایی نظیر دیابت‌ها، سرطان، بیماری قلبی-عروقی و شریان کرونری، سلامت ذهنی و ناهنجاری‌های تحلیل‌برنده‌ی عصبی قسمت اعظم بیماری‌زایی و مرگ و میر را در کشورهای توسعه یافته در بر می‌گیرد.

کادر ۱-۱۲. ناهنجاری‌هایی که توارث چندعاملی را نشان می‌دهند.

بدریختی‌های مادرزادی
شکاف لب/کام
جابه‌جایی مادرزادی لگن
نواقص مادرزادی قلب
نواقص لوله عصبی
تنگی اسفنکتر ورودی معده (pylorus)
پاچنبری
بیماری‌های اکتسابی دوران کودکی و بزرگسالی
آسم
اوتیسم
دیابت شیرین
صرع
گلوکوم (آب‌سیاه)
فشار خون بالا

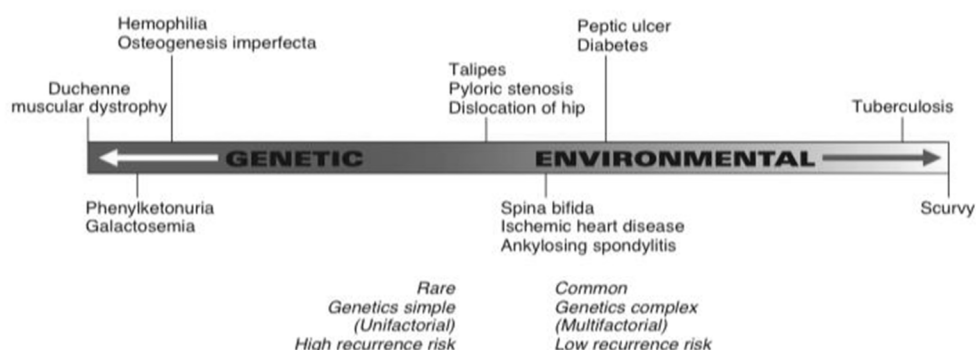
بیماری‌های شایع، ژنتیک پلی‌ژنی و چندعاملی

(فصل ۱۰ کتاب امری)

ادامه کادر ۱-۱۲. ناهنجاری‌هایی که توارث چندعاملی را نشان می‌دهند.
بیماری روده التهابی (بیماری کرون و کولیت اولسراتیو)
بیماری قلبی ایسکمی
سکته ایسکمی
ناهنجاری دوقطبی
اسکلروز چندگانه
بیماری پارکینسون
پسوریازیس
آرتریت روماتوئید
اسکیزوفرنی

از آنجایی که احتمالا بسیاری از عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد این ناهنجاری‌ها دخیل هستند، عموماً از آن‌ها بدین عنوان یاد می‌شود که توارث چندعاملی (Multifactorial inheritance) را نشان می‌دهند هر چند که گاهی به نظر می‌رسد یکی از آن‌ها نقش مهم‌تری نسبت به دیگری داشته باشد از یک سو بیماری‌ای نظیر دیستروفی عضلانی دوشن می‌باشد؛ که علت آن منحصر ژنتیکی است و در سبب‌شناسی آن، عوامل محیطی نقش اندکی داشته و یا به‌طور کامل نقشی ندارد در سوی دیگر بیماری‌های عفونی هستند که تقریباً به‌طور کامل ناشی از عوامل محیطی می‌باشند در این بین، بیماری‌های شایعی نظیر دیابت شیرین، فشار خون بالا، بیماری‌های عروق مغزی (cerebrovascular) و عروق کرونر، اسکیزوفرنی، سرطان‌های شایع و برخی دیگر ناهنجاری‌های مادرزادی ویژه‌ای قرار دارند که در ایجاد آن‌ها هر دو عامل محیطی و ژنتیکی نقش دارند.

۴۷



شکل ۱-۱۲. برخی از بیماری‌های انسانی در طیف وسیعی از بیماری‌هایی که کاملاً ژنتیکی هستند تا بیماری‌هایی که عمدتاً محیطی هستند نشان داده شده است.

انواع و مکانیسم‌های استعداد ژنتیکی

استعداد ژنتیکی (genetic susceptibility) برای یک بیماری خاص می‌تواند به واسطه‌ی توارث تک‌ژنی یک محصول ژنی ناهنجار دخیل در یک مسیر متابولیکی ویژه ایجاد شود؛ نظیر آنچه که در بیماری شریان کرونری ناشی از هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH) روی می‌دهد در فردی دارای جهش در ژن LDLR، استعداد ژنتیکی شاخص اصلی ایجاد بیماری شریان کرونری است اما این استعداد می‌تواند به وسیله تغییرات محیطی (مانند کاهش کلسترول رژیم غذایی و اجتناب از سایر عوامل خطر نظیر چاقی، عدم تحرک و استعمال دخانیات) تغییر پیدا کند. توارث استعداد تک‌ژنی به یک بیماری شایع لزوماً به ایجاد بیماری منجر نمی‌شود در مورد برخی از بیماری‌ها، قرارگیری در معرض عوامل محیطی خاص، شاخص اصلی بروز بیماری خواهد بود (برای مثال استعمال دخانیات یا قرارگیری شغلی در معرض گرد و غبار که در ایجاد امفیوزم ریوی در فرد دارای α_1 -آنتی‌تریپسین نقش دارد).

غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی (فصل ۱۱ کتاب امری)

فصل

۱۳

غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی (فصل ۱۱ امری)

۷۵

بیمارهای ژنتیکی اثرات قابل توجهی را بر روی افراد و خانواده‌های آن‌ها دارند، با این حال هر زوجی که خواهان داشتن فرزند می‌باشند، محتمل است که دارای فرزندی با یک اختلال ژنتیکی با بروز ناگهانی باشند نگرش‌ها و رویکردهای ما در غربالگری، انعکاسی از اثرات مختلفی است که این دو مورد می‌توانند به وجود بیاورند نخست، غربالگری برای افراد و زوج‌هایی وجود دارد که به دلیل یک سابقه خانوادگی مثبت در معرض خطر قابل توجه یا بالایی قرار دارند گاهی به آن غربالگری هدفمند یا خانوادگی^۱ گفته می‌شود که این روش شامل غربالگری ناقلین یا هتروزایگوت‌ها و همچنین آزمایش شناسایی پیش از ظهور علائم بیماری^۲ می‌باشد دوم، غربالگری برای جمعیت عمومی مطرح می‌گردد که در خطر پائینی قرار دارند گاهی به آن ژنتیک جامعه^۳ نیز گفته می‌شود که در محدوده بهداشت عمومی است غربالگری جمعیت شامل ارائه طرح آزمایش ژنتیک به شکل یکسان برای تمامی افراد مورد نظر در یک جمعیت معین می‌باشد هدف اصلی این غربالگری جلوگیری از میزان ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی و کاهش رنج ناشی از آن است؛ وهدف دیگر، افزایش استقلال و خودمختاری فردی می‌باشد، که به فرد این قابلیت را می‌دهد که درک بهتری از اطلاعات پیرامون خطرات ژنتیکی و انتخاب‌های مربوط به تولید مثل خود داشته باشند.

غربالگری افراد در معرض خطر بالا

در اینجا برخلاف غربالگری در عرصه ژنتیک سرطان، بر طیف بسیار وسیعی از بیماری‌های ژنتیکی عمومی متمرکز می‌شویم غربالگری پیش از تولد نیز با جزئیات بیش‌تری مورد بررسی قرار می‌گیرد در صورتی که شناسایی ناقلین ناهنجاری‌های اتوزومال مغلوب، وابسته به X مغلوب و افراد هتروزایگوت در ناهنجاری‌های اتوزومال غالب با کاهش نفوذپذیری یا تاخیر در سن بروز بیماری، ساده می‌بود، با ارائه اطلاعات در مشاوره ژنتیک، بسیاری از شک‌ها و ابهامات برطرف می‌شدند در حقیقت به‌طور فزاینده‌ای، آنالیز جهش‌های DNA در ژن‌های مسبب، کار را آسانتر می‌کند در

1. Targeted or family screening
2. Presymptomatic testing
3. Community genetics

مواردی که به دلیل عدم دسترسی به آزمایش ژنتیکی یا این که توالی یابی منفی است یا ایجاد جهش هایی با اهمیت نامشخص، امکان انجام آنالیز جهش وجود نداشته باشد، چندین راهکار و استراتژی، برای تشخیص ناقلین اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب، و شناسایی پیش از بروز علائم هتروزیگوت ها برای اختلالات اتوزومال غالب در دسترس است.

آزمایش شناسایی ناقلین برای اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب

در تعدادی از اختلالات اتوزومال مغلوب نظیر برخی خطاهای ذاتی و مادرزادی متابولیسم مثل بیماری تای-ساکس و هموگلوبینوپاتی هایی مثل بیماری سلول داسی شکل، ناقلین را می توان با استفاده از تکنیک های بیوشیمیایی و هماتولوژیکی با اطمینان زیادی تشخیص داد، به طوری که نیاز به آنالیز DNA نباشد در سایر اختلالات تک ژنی، با استفاده از روش های بیوشیمیایی تنها امکان جستجو یا تأیید وضعیت ناقل در بخشی از ناقلین امکان پذیر است؛ برای مثال، وجود نتایج غیرطبیعی انعقاد خون خفیف در زنی که در معرض خطر ابتلا به هموفیلی می باشد هرچند، بخش قابل توجهی از ناقلین اجباری هموفیلی انعقاد خون طبیعی دارند، لذا نتیجه طبیعی در یک خانم در معرض خطر، ناقل بودن وی را رد نمی کند شناسایی ناقلین بیماری های ژنتیکی از طریق روش های متعددی امکان پذیر می باشد.

تظاهرات بالینی در ناقلین

گاهی اوقات، ناقلین برخی اختلالات به خصوص اختلالات وابسته به X، می توانند تظاهرات بالینی خفیفی از بیماری را داشته باشند (جدول ۱-۱۳) این تظاهرات معمولاً آنقدر خفیف می باشند که تنها در بررسی های بالینی دقیق نمایان می شوند برای مثال می توان به الگوی موزائیک پیگمنتاسیون (رنگدانه ایی) شبکه اشاره کرد که در زنان ناقل آلبنیسم چشمی وابسته به X دیده می شود (شکل ۱-۱۳) و یا کدورت عدسی ها در بیماری فابری دیده می شود چنین تظاهراتی هرچند کم و خفیف، اغلب قابل اعتماد هستند در صورتی که همین تظاهرات دارای استثنا هم می باشند تا یک قاعده کلی؛ در اکثر ناهنجاری های اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب، یا هیچ تظاهرات قابل اعتمادی در ناقلین وجود ندارد و یا این تظاهرات با تغییرات مشاهده شده در جمعیت عمومی همپوشانی دارد نمونه این موارد، زنان ناقل هموفیلی می باشند که به راحتی دچار کبودی می شوند، هرچند این حالت نمی تواند به طور قطعی وضعیت ناقل را مشخص کند، زیرا در نسبت قابل توجهی از جمعیت عمومی نیز مشاهده می گردد در آدرنولوکودیدستروپی وابسته به X، بخشی از بانوان حامل، مشکلات عصبی خفیفی را نسبتاً در اواخر عمر نشان می دهند، که در این زمان این نشانه ها ممکن است به راحتی با روند پیری اشتباه گرفته شوند.



شکل ۱-۱۳. فوندوس (انتهای) چشم^۱ فرد ناقل آلبنیسم چشمی وابسته به X، که نشان دهنده الگوی موزائیک در پیگمنتاسیون شبکه است.

آزمایش قبل از تولد و ژنتیک تولیدمثل (فصل ۲۰ کتاب امری)

فصل

۱۴

آزمایش قبل از تولد و ژنتیک تولیدمثل (فصل ۲۰ امری)

۹۳

تا چند وقت پیش، زوج‌هایی که در خطر بالای داشتن کودک مبتلا به یک ناهنجاری ژنتیکی بودند، مجبور به انتخاب بین خطر داشتن کودکی بیمار یا توجه به موارد دیگر تولیدمثلی، شامل پیشگیری درازمدت از بارداری، عقیمی^۱ و خاتمه حاملگی (TOP) بودند سایر گزینه‌ها فرزندخواندگی^۲، پرورش^۳ طولانی‌مدت فرزندان و استفاده از منی اهدایی^۴ (DI)، را تشکیل می‌دادند.

از اواسط سال ۱۹۶۰ که برای اولین بار انجام کاربوتایپ برای نوزادان متولد نشده امکان پذیر شد، تشخیص‌های قبل از تولد و توانایی شناسایی موارد غیرطبیعی در جنین به صورت یک تخصص پیشرفته به نام پزشکی جنینی گسترش یافته است. غربالگری‌های پیش از تولد عموماً به آزمایش‌هایی اطلاق می‌شود که برای نقایص بدو تولد شایع، مانند آنیوپلوئیدی‌های کروموزومی، نقایص لوله عصبی و سایر ناهنجاری‌های ساختاری در بارداری‌هایی که لزوماً در معرض خطر بالا برای این ناهنجاری نیستند به کار می‌رود.

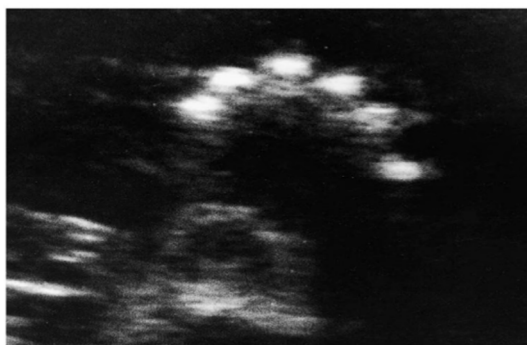
تکنیک‌های مورد استفاده در تشخیص قبل تولد

برای تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های وراثتی و ناهنجاری‌های جنینی تکنیک‌های متعددی در دسترس است (جدول ۱-۱۴)

1. Sterilization
2. Adoption
3. Fostering
4. Donor insemination

جدول ۱-۱۴. تکنیک‌های استاندارد در تشخیص پیش از تولد

تکنیک	زمان مناسب (هفته‌ها)	اختلالات تشخیصی
غیرتهاجمی غربالگری سرم مادری		
تست سه گانه ترکیبی	۱۰-۱۴	سندرم داون، سندرم ادوارد، سندرم پاتو
اولتراسوند یا سونوگرافی	۱۸-۲۰	اختلالات ساختاری (سیستم عصبی مرکزی، قلب، کلیه و اندام‌ها)
تهاجمی		
آمنیوسنتز	+ ۱۵	اختلالات کروموزومی، اختلالات متابولیک، نقص مولکولی
نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی	۶ + ۱۳ - ۱۱	اختلالات کروموزومی، اختلالات متابولیک، نقص مولکولی
فتوسکوپی (برای تشخیص قبل تولد به ندرت استفاده می‌شود)		
خون (کوردوسنتز)		اختلالات کروموزومی، اختلالات خونی، نقص مادرزادی
کبد		اختلالات متابولیک (نقص اورنیتین ترانس کرپامیلاز)
پوست		اختلالات ارثی پوست (اپیدرمولایزس بلوسا)



شکل ۱-۱۴. تصویر اولتراسونوگرافی از یک قسمت عرضی از دست جنین که پلی‌داکتیلی را نشان می‌دهد.



شکل ۲-۱۴. تصویر سونوگرافی طولی از سر و بالای قفسه سینه جنین که میکروگناتیا (فک کوچک) (پیکان) را نشان می‌دهد.

فصل

۱۵

هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها

۱۲۴

برآورد شده است که سالیانه در جهان بیش از یک چهارم از میلیون‌ها فردی که در سرتاسر جهان متولد می‌شوند، مبتلا به یکی از ناهنجاری‌های ساختار یا سنتز هموگلوبین (Hb)، تحت عنوان **هموگلوبینوپاتی**^۱ هستند. در ابتدا شرایط مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری، مهاجرت را به همراه داشته و این شرایط تاثیرات جهانی را ایجاد کرده است. در حقیقت هموگلوبینوپاتی‌ها یک گروه از ناهنجاری‌هایی هستند که از توارث مندلی پیروی می‌کنند و بیش‌ترین اثر را بر روی بیماری‌زایی و مرگ و میر دارند و به‌عنوان نمونه‌های برای درک ما از آسیب‌شناسی (پاتولوژی) بیماری‌های وراثتی در سطح بالینی، پروتئینی و DNA هستند. حرکت (موبیلیتی)^۲ جامعه مدرن به این معنی است که جوامع جدیدی با فراوانی بالای هموگلوبینوپاتی‌ها در کشورهایی وجود دارند که نرخ فراوانی این بیماری در جمعیت‌های بومی آن‌ها بسیار پایین است. از آنجایی که این بیماری‌ها نگرانی اصلی برای بهداشت عمومی هستند، لذا بسیاری از کشورها برنامه‌های غربالگری را معرفی کرده‌اند. در انگلستان و والز Wales، تقریباً ششصد هزار فرد ناقل سالم از انواع واریانت‌های Hb وجود دارند.

ساختار هموگلوبین Hb

هموگلوبین یک پروتئین است که داخل گلبول‌های قرمز خون وجود دارد و مسئول انتقال اکسیژن است. تقریباً ۱۵ گرم Hb در هر ۱۰۰ میلی لیتر از خون یافت می‌شود که این موضوع آنالیز Hb را ساده می‌کند.

آنالیز پروتئین

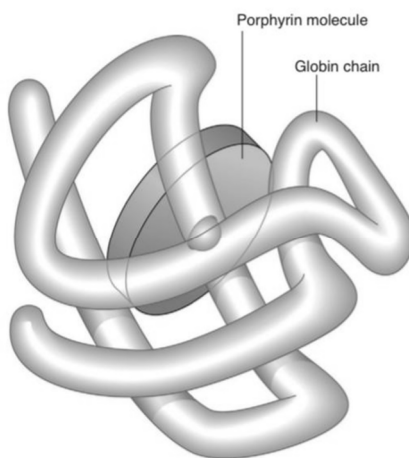
در سال ۱۹۵۶، اینگرام^۳ با جداسازی محصولات پپتیدی حاصل از تجزیه Hb انسانی توسط آنزیم پروتئولیتیک تریپسین، ۳۰ قطعه پلی‌پپتیدی مجزا از هم به دست آورد. تریپسین زنجیره‌های پلی‌پپتیدی را در محل اسیدهای آمینه آرژنین و لیزین برش می‌دهد. اما تا قبل از آن با آنالیز ۵۸۰ اسید آمینه موجود در Hb انسانی نشان داده شده بود که در مجموع در این پروتئین ۶۰ آرژنین و لیزین وجود دارد؛ این موضوع مطرح نمود که Hb از دو زنجیره پپتیدی یکسان ساخته شده است که در هر زنجیره آن ۳۰ آرژنین و لیزین وجود دارد.

1. Hemoglobinopathy
2. Mobility
3. Ingram

تقریباً در همان زمان گزارشی منتشر شد که دو واریانت Hb، شامل HbS و Hb Hopkins II، به‌طور هم‌زمان در برخی اعضاء یک خانواده وجود دارند. چندین عضو این خانواده که هر دو واریانت را دارا بودند، دارای کودکانی با Hb طبیعی، فرزندی که برای یک واریانت Hb هتروزیگوت بودند و همچنین فرزندی که همانند والدین خود به صورت هتروزیگوت‌های دوگانه برای هر دو واریانت Hb بودند. این مشاهدات شواهد بیش‌تری را در مورد این که حداقل دوجایگاه ژنی در تولید Hb انسانی نقش دارند، نشان داد. بلافاصله پس از آن، توالی اسید آمینه‌ای انتهای آمین Hb انسانی تعیین شد و توالی‌های والین-لوسین و والین-هیستیدین با نسبت مولی برابر، به صورتی که دو مول از هر یک از این توالی‌ها از هر مول Hb، بدست می‌آید، در انتهای آمین قرار می‌گیرند. این موضوع با سنتز Hb انسانی به شکل یک تترامر متشکل از دو جفت پلی‌پپتید مختلف به نام‌های زنجیره α گلوبین و زنجیره β گلوبین سازگار بود.

با آنالیز محتوای آهن موجود در Hb انسانی مشخص شد که آهن ۰/۳۵٪ وزن آن را تشکیل می‌دهد و بر این اساس وزن مولکولی Hb انسانی حداقل ۱۶۰۰۰ Da محاسبه شد. اما، روش‌های فیزیکی وزن مولکولی Hb انسانی را در حدود ۶۴۰۰۰ Da نشان دادند که با ساختمان تترامری $\alpha_2\beta_2$ پیشنهاد شده سازگار می‌باشد که در آن هر زنجیره گلوبینی، گروه حاوی آهن، یعنی هم، مربوط به خود را دارد (شکل ۱-۱۵).

محققین بعدی نشان دادند که Hb انسان‌های بالغ همچنین حاوی مقادیر کمی، (حدود ۳-۲٪) از کل Hb است که حرکت الکتروفورزی متفاوتی نسبت به قسمت اعظم Hb انسانی دارد. بخش اصلی آن را Hb A و بخش کم‌تر را Hb A2 نامیدند. مطالعات بعدی نشان دادند که Hb A2 تترامری از دو زنجیره α و دو زنجیره پلی‌پپتیدی دیگر است که توالی اسید آمینه‌ای آن بسیار مشابه زنجیره β می‌باشد و این زنجیره دلتا نام گرفت.



شکل ۱-۱۵. شکل یک زنجیره گلوبین و ملکول پورفیرین متصل به هموگلوبین انسانی

بیان تکوینی هموگلوبین

با بررسی Hb جنین انسان مشخص شد که عمدتاً حاوی هموگلوبینی است که از نظر حرکت الکتروفورزی متفاوت از Hb طبیعی انسان بالغ است و Hb جنینی^۱ یا Hb F نامیده شد. بررسی‌های بعدی Hb F نشان دادند که این هموگلوبین تترامری از دو زنجیره گلوبین α و دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود که توالی آن شبیه زنجیره گلوبین β می‌باشد و گاما (γ) نامیده می‌شود. Hb F حدود ۵٪ هموگلوبین موجود در خون یک فرد بالغ را شامل می‌شود.

فصل

۱۶

ایمونولوژیک
(فصل ۱۳ امری)

۱۴۰

ایمنی

سیستم ایمنی از ما در برابر تیشی از میکروارگانیسم‌ها که سبب کاهش جمعیت انسان می‌شود، دفاع می‌کند. ما بدون وجود سیستم ایمنی نمی‌توانیم زنده بمانیم و به منظور درک ناهنجاری‌های وراثتی ایمنی باید نگاهی به اصول اساس ژنتیکی ایمنی بیاندازیم.

مکانیسم‌های دفاعی ایمنی را می‌توان به دو نوع اصلی تقسیم نمود: ایمنی ذاتی^۱ که شامل تعدادی سیستم اختصاصی است که نیازی به تماس قبلی با عامل عفونی ندارد، و ایمنی تطابقی یا اکتسابی اختصاصی^۲ که مستلزم یک پاسخ ایمنی مشخص است که بعد از تماس با یک عامل عفونی رخ می‌دهد. هر دو نوع می‌توانند شامل ایمنی همورال^۳ یا ایمنی به واسطه سلول^۴ باشند که به ترتیب با عفونت‌های خارج سلولی و داخل سلولی مبارزه می‌کنند.

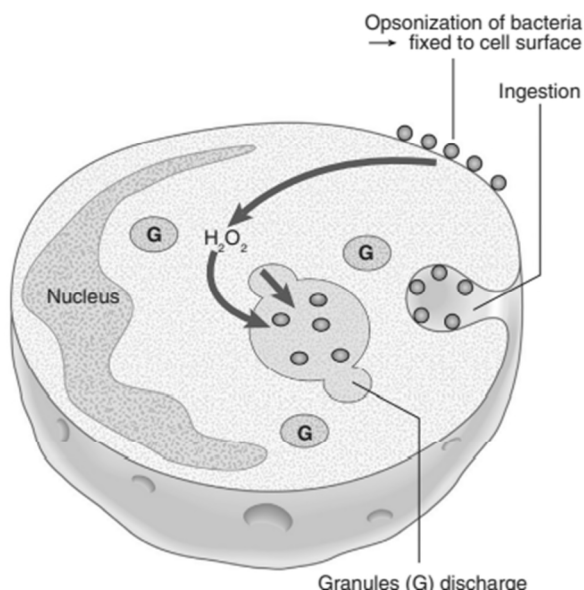
ایمنی ذاتی

اولین دفاع ساده در برابر عفونت، یک سد مکانیکی است. پوست در اکثر مواقع به عنوان یک سد غیرقابل نفوذ عمل می‌کند و pH اسیدی عرق نیز اثر مهاری بر روی رشد باکتری‌ها دارد. غشاهای مخاطی، مجاری تنفسی و معدی-روده‌ای را می‌پوشاند. در مجاری تنفسی، حفاظت بیش‌تر به واسطه حرکات مژگانی فراهم می‌شود، و سایر مایعات بدن حاوی انواع مختلفی از عوامل از بین برنده باکتری نظیر لیزوزیم‌های موجود در اشک می‌باشند. وقتی یک ارگانیسم به بدن حمله می‌کند، یک سیستم ایمنی سالم فوراً با شناسایی عامل مهاجم، واکنش نشان داده و زنجیره‌ای از پاسخ‌ها برانگیخته می‌شود.

1. Innate immunity
2. Specific acquired or adaptive immunity
3. Humoral immunity
4. Cell-mediated immunity

ایمونولوژیک

(فصل ۱۳ امری)



شکل ۱-۱۶. فاگوسیتوز و مسیر مرتبط با کشتن داخل سلولی میکروارگانیسم‌ها

ایمنی ذاتی با واسطه سلول

فاگوسیتوز

وقتی یک میکروارگانیسم خارجی به بدن حمله می‌کند، دو نوع اصلی از سلول‌ها- ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها- به دفاع برمی‌خیزند. ماکروفاژها شکل بالغ مونوسیت‌های گردشی خون هستند که به درون بافت‌ها مهاجرت کرده و اساساً در اطراف غشای پایه رگ‌های خونی بافت پیوندی، ریه، کبد و پوشش سینوزوئیدهای طحال و سینوس‌های مدولاری گره‌های لنفی قرار می‌گیرند. اعتقاد بر این است که آن‌ها نقش کلیدی در هماهنگی پاسخ‌های ذاتی و اکتسابی ایفا کرده و می‌توانند میکروارگانیسم‌های مهاجم را از طریق گیرنده‌های سطحی خود شناسایی کنند. این گیرنده‌ها بین عوامل خودی و پاتوژن تمایز قائل می‌شوند. شناسایی مواد خارجی منجر به فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها می‌گردد و پس از آن سریعاً طی فرآیند التهابی، نوتروفیل‌ها به دنبال فرایند التهابی از گردش خون جذب می‌شوند. فعالسازی ماکروفاژ از طریق رهاسازی میانجی‌های التهابی سبب برانگیختگی فرآیند التهاب می‌گردند. ارگانیسم مهاجم به واسطه ادغام با گرانول‌های درون سلولی فاگوسیت و قرارگیری در معرض پراکسید هیدروژن، رادیکال آزاد هیدروکسیل و اکسید نیترو تخریب می‌شوند (شکل ۱-۱۶).

مسیر گیرنده شبه Toll

یک جزو کلیدی در ایمنی ذاتی سلولی، مسیر گیرنده شبه (TLR) -Toll^۱ است. TLRها گیرنده‌های تراغشایی (ترانس ممبران)^۲ محافظت شده‌ای هستند که در جنین مگس سرکه نقش حیاتی را در تکوین پشתי- شکمی (dorsal- ventral) ایفا می‌کنند. اما، عملکرد همولوگ‌های آنان در پستانداران در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و شناسایی میکروب (در دروزوفیلا ملانوگاستر^۳ بالغ، این مسیر مسئول تشکیل پپتیدهای ضد میکروبی است) خلاصه می‌شود و به ابرخانواده‌ی اینترکولین TLR/1 تعلق دارند. این ابرخانواده بر مبنای مشخصات خارج سلولی گیرنده- به عبارتی این‌که

1. Toll- like receptor pathway
2. Transmembrane
3. Drosophila melanogaster

ژنتیک سرطان

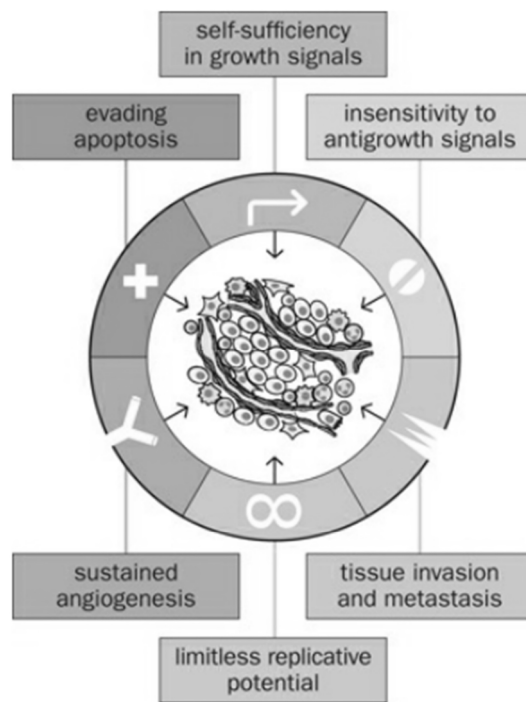
ژنتیک مولکولی و زیست‌شناسی سلولی درک ما را به ویژه در سال‌های اخیر با استفاده از توالی‌یابی نسل بعد نسبت به اساس و ماهیت تومورهای سرطانی تغییر داده است. این یک زمینه هیجان انگیز و به سرعت در حال پیشرفت است و پروژه‌هایی مانند پروژه صدهزار ژنوم حجم زیادی از اطلاعات را از طریق پیوند لایه زایا و توالی تومور در بیماران سرطانی اضافه می‌کند. این راه را برای "پزشکی شخصی" باز می‌کند و به پزشکان اجازه می‌دهد تا مدیریت سرطان را بر اساس جهش‌های سوماتیکی خاص و مسیرهایی که باعث ایجاد تومور می‌شوند، تغییر دهند. اگرچه در حال حاضر یافته‌های سوماتیکی کمی وجود دارد که به‌طور خاص درمان را تغییر می‌دهد. همه سرطان‌ها یک بیماری ژنتیکی سلول‌های سوماتیک به دلیل تقسیم ناهنجار سلولی یا فقدان مرگ طبیعی برنامه‌ریزی شده سلولی است و فرآیندهای از شروع زندگی به‌عنوان تخمک بارور تا سرطان پیشرفته به صورت شماتیک در شکل (۱-۱۷) خلاصه شده است.

برای تبدیل یک سلول طبیعی به سلول سرطانی بدخیم به جهش‌های متعددی نیاز است. تومورها طی مراحل توسعه یافته و تکثیر می‌شوند و دچار کاهش تمایز سلولی خواهند شد. تومورها بیش‌تر در بافت‌هایی که دارای تقسیم سریع هستند رخ می‌دهد و سلول‌هایی که در یک تومور یافت می‌شوند سلول‌هایی هستند که دارای قابلیت لازم می‌باشند مثلاً سلول بنیادی با ظرفیت تکثیر بالا که یا به‌طور ذاتی و یا توسط آسیب‌های بافتی و یا التهاب القا می‌شوند. تجمع جهش‌های تصادفی به زمان نیاز دارد به همین دلیل سرطان‌ها اغلب در افراد مسن دیده می‌شود. میزان رخداد جهش‌های تصادفی بسیار کم است و این که یک سلول بتواند تمام جهش‌های لازم را برای تبدیل شدن به یک سلول سرطانی بدست آورد. دو مکانیسم به سلول اجازه می‌دهد که بر دفاع غلبه کنند:

(۱) جهش رخ داده در سلول می‌تواند مزیت رشد به سلول بدهد مثلاً اگر سلول جهش یافته بتواند هزار سلول جهش یافته دختری ایجاد کند، احتمال آن که یک سلول جهش یافته جهش لازم بعدی را به دست بیاورد، ۱۰۰۰ برابر افزایش یافته است.

۲) یک جهش ممکن است با بی‌ثباتی ژنوم، سبب افزایش میزان جهش عمومی شود بی‌ثباتی ژنوم از مشخصه عمومی تومورها می‌باشد بی‌ثباتی در همه سطوح مانند تفکیک نامنظم کروموزومی در تقسیم سلولی، فراوانی زیاد واریانت‌های ساختاری و جهش‌های نقطه‌هایی و تنظیم اپی ژنتیک مختل شده، عمل می‌کند. اغلب سلول‌های توموری کاربوتایپ عجیب دارند.

۳) سلول‌های سرطانی در یک تومور یکسان نیستند و یک مجموعه ناهمگون از سلول‌های در حال جهش سریع وجود دارد. از چالش‌های مهم در زمینه تحقیق و مدیریت سرطان آن است که جهش‌های پیشبرنده ایجادکننده سرطان (driver) در پس زمین‌هایی از جهش‌های رونده (Passenger) شناسایی شوند. ژن‌های حاوی جهش‌های پیشبرنده در دو گروه انکوژن و تومور ساپرسور تقسیم می‌شوند. سلول‌های سرطانی معمولاً جهش‌های کسب عملکرد در انکوژن‌ها را دارند که سبب تقسیم سلولی به‌طور کنترل نشده می‌شود و ژن‌های تومور ساپرسور در سلول سرطانی دارای جهش فقدان عملکرد هستند که مهار تقسیم سلولی یا ترمیم DNA و یا القای آپوپتوز رخ نمی‌دهد.



شکل ۱-۱۷. شش قابلیت مشخصه سرطان

بخش کمی از سرطان‌های ایجاد شده که استعداد ابتلا را افزایش می‌دهند به دلیل جهش‌های ارثی در سلول‌های رده زایا است که همانند صفات مندلی رفتار می‌کنند. این موضوع با دانسته‌های پیشین ما در تضاد نیست که، در بسیاری از سرطان‌ها، عوامل محیطی از نظر سبب‌شناسی مهم هستند، در حالی که وراثت نقش کم‌تری دارد. نقش اساسی فاکتورهای محیطی در ارتباط با سرطان‌های صنعتی که از تماس طولانی مدت با مواد شیمیایی سرطان‌زا یا کارسینوژن‌ها بوجود می‌آیند مشخص شده است. مثال‌هایی از این سرطان‌های ایجاد شده عبارتند از سرطان پوست در افرادی که با قیر می‌کنند، سرطان مثانه در افرادی که با رنگ آنیلین سر و کار دارند، آنژیوسارکوم کبد در کارگران تولیدکننده پلی‌وینیل کلراید و سرطان ریه (مزوتلیوم) در افرادی که با آزبستوز کار می‌کنند.

فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی

فارماکوژنومیک (Pharmacogenomics)

دنیای ژنتیک / ژنومیک انسانی تا حد زیادی از استفاده از اصطلاح فارماکوژنتیک به فارماکوژنومیک تغییر کرده است. تفاوت در این اصطلاحات، باید گفت، تا حدودی متفاوت است، اما فارماکوژنومیک تأکید فعلی بر جستجوی درک بهتر ارتباط ژنوم با تغییرات حساسیت فردی نسبت به اثرات یک داروی خاص را نشان می‌دهد، به ویژه تعامل بین دارو و کل ژنوم. فارماکوژنتیک^۱، که توسط ووگل -Vogel- در سال ۱۹۵۹ معرفی شد، برای توصیف تأثیر ژن‌ها بر اثربخشی و عوارض جانبی داروها به کار می‌رود. بنابراین بسیاری، اصطلاح جدید را فراگیرتر می‌دانند. اگر تغییرات توالی DNA پلی‌مورف در ناحیه کدکننده^۲ یا مناطق تنظیم‌کننده^۳ ژن‌ها رخ دهد، احتمالاً با تغییر عملکرد، فعالیت یا سطح بیان، منجر به تغییراتی در محصول ژن می‌شود. آنالیز خودکار پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی گسترده ژنوم امکان شناسایی ژن‌های دخیل در متابولیسم دارو، انتقال و گیرنده‌هایی را که به احتمال زیاد در تعیین تنوع در اثربخشی، عوارض جانبی و سمیت دارو نقش دارند، فراهم می‌کند. امکان استفاده از توالی‌یابی ژنوم به‌عنوان یک آزمایش تشخیصی بالینی معمول، امکان ایجاد مشخصات فارماکوژنومیک شخصی خود را برای ارائه اطلاعات، در مورد دُز مطلوب دارو یا احتمال وقوع عوارض جانبی ایجاد می‌کند.

مهم است بدانیم که تنوع فردی در حساسیت به دارو می‌تواند نتیجه فاکتورهایی باشد که ژنتیکی نیستند. به‌عنوان مثال، جوانان و بزرگسالان، هر دو به مورفین و مشتقات آن بسیار حساس هستند، همان‌طور که افراد مبتلا به بیماری کبدی، به آن‌ها حساس می‌باشند. با این حال، تفاوت‌های فردی در پاسخ به داروها در انسان اغلب به صورت ژنتیکی تعیین می‌شوند. کل این زمینه از آن جهت اهمیت دارد که واکنش‌های جانبی (عوارض جانبی) داروها عامل اصلی مرگ و میر هستند و تنها بخشی از بیماری‌ها یا تروژنیک^۴ (بیماری‌های القا شده با مصرف دارو م) هستند که برای مراقبت‌های بهداشتی بسیار هزینه‌بر می‌باشند.

1. Pharmacogenetics
2. Coding portion
3. Regulatory regions
4. Iatrogenic disease

ژنوم انسان حداقل به سه طریق بر روی اثرات داروها تأثیر می‌گذارد. روش اول، فارماکوکینتیک می‌باشد، که متابولیسم داروها از جمله جذب داروها، تبدیل آن‌ها به متابولیت‌های فعال و سم‌زدایی یا تجزیه آن‌ها را توصیف می‌کند. روش دوم، فارماکودینامیک به تعامل بین داروها و اهداف مولکولی آن‌ها اشاره می‌کند. یک مثال می‌تواند اتصال یک دارو به گیرنده خود باشد. روش سوم، مرتبط با داروهای مسکن (palliative drugs) می‌باشد، که مستقیماً بر روی عامل بیماری تأثیر نمی‌گذارند، بلکه بر روی علائم آن اثر دارند. به‌عنوان مثال، مسکن‌ها^۱ بر علت درد تأثیر نمی‌گذارند، بلکه فقط بر درک درد در مغز تأثیر می‌گذارند.

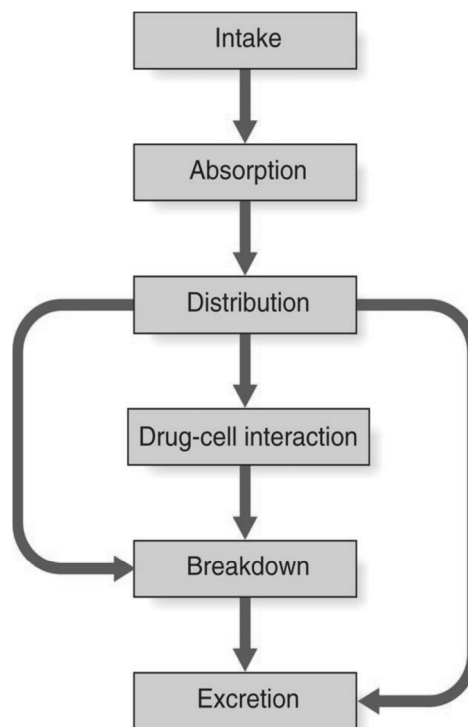
اثرات فارماکودینامیک به دو دسته تقسیم می‌شود:

فارماکوکینتیک: تنوع ژنتیکی در نحوه جذب، توزیع، متابولیزه شدن و حذف دارو می‌باشد. یعنی آنچه شخص با دارو انجام می‌دهد.

فارماکودینامیک: تنوع ژنتیکی را در روشی که یک هدف دارویی به دارو پاسخ می‌دهد را پوشش داده است به عبارت دیگر آنچه دارو برای فرد انجام می‌دهد.

متابولیسم دارو

متابولیسم یک دارو از دنبال‌های مشترک از رویدادها پیروی می‌کند (شکل ۱-۱۸). یک دارو ابتدا از روده جذب می‌شود، وارد جریان خون می‌شود و در بافت‌های مختلف و مایعات بافت، توزیع و تقسیم می‌شود. تنها بخش کوچکی از دوز کل دارو مسئول ایجاد یک اثر دارویی^۲ خاص است، که بیش‌تر آن تجزیه شده یا بدون تغییر دفع می‌شود.



شکل ۱-۱۸. مراحل متابولیسم یک دارو

فصل

۱۹

اختلالات کروموزومی
(فصل ۱۷ امری)

۲۶۸

توسعه یک تکنیک قابل اعتماد برای آنالیز کروموزومی در سال ۱۹۵۶، منجر به کشف این مطلب شد که چندین بیماری که قبلاً توضیح داده شده بودند، به علت ناهنجاری در تعداد کروموزوم‌ها می‌باشند. در طی سه سال دلیل سندرم‌های داون ($47,XX+21/47,XY+21$)، کلاین فلتز ($47,XXY$) و ترنر ($45,X$) تعیین شد. مدت کوتاهی پس از آن، سایر سندرم‌های تریزومی آتوزومی تشخیص داده شدند و در طول سال‌های بعد بسیاری از سندرم‌های بدشکلی چندانگانه، که در آن‌ها کاهش یا افزایش ماده‌ی کروموزومی وجود داشت، توصیف شدند.

تاکنون، در پایگاه‌های اطلاعاتی آزمایشگاهی ده‌ها هزار ناهنجاری کروموزومی ثبت شده است. و رشته‌های سیتوژنتیک و ژنتیک مولکولی به واسطه‌ی توسعه‌ی ریزآرایه کروموزومی (CMA)، که به عنوان تکنولوژی هیبریداسیون ژنومیک مقایس‌های ریزآرایه (Microarray-CGH) نیز شناخته می‌شود، با هم ادغام شده‌اند. هنگامی که عدم تعادل‌های ژنومی بسیار کوچک با این تکنیک‌ها شناسایی می‌شوند ممکن است مطمئن نباشیم که آیا طبقه‌بندی آن‌ها به عنوان «اختلالات کروموزومی» (Chromosome disorders) مناسب است یا خیر. هرچند به صورت انفرادی، اکثر این‌ها، بسیار نادر هستند، اما در مجموع، مسئول بخش عمده‌ای از بیماری‌ها و مرگ و میر انسان‌ها می‌باشند. ناهنجاری‌های کروموزومی عامل اصلی بسیاری از سقط‌های خودبه‌خودی و ناتوانی‌های دوران کودکی بوده و همچنین در نتیجه‌ی جابه جایی اکتسابی و سایر ناهنجاری‌ها، منجر به بدخیمی‌ها در طول زندگی می‌شود.

میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی حداقل در ۱۰٪ تمامی اسپرم‌ها و ۲۵٪ تخمک‌های بالغ حضور دارند. بین ۱۵-۲۵٪ تمام بارداری‌های شناخته شده که به سقط خودبه‌خودی ختم می‌شوند و بسیاری از زیگوت‌ها و جنین‌ها، به حدی غیرطبیعی هستند که بقای آن‌ها بیش از چند روز یا چند هفته پس از لقاح، میسر نمی‌باشد. تقریباً ۵۰٪ تمامی سقط‌های خودبه‌خودی واجد ناهنجاری کروموزومی هستند (جدول ۱-۱۹) و میزان بروز اختلالات کروموزومی در جنین‌هایی که از نظر مورفولوژیکی طبیعی هستند، در حدود ۲۰٪ است. با استفاده از تکنیک‌های با رزولوشن بالا (قدرت تفکیک بالا)، مشخص

اختلالات کروموزومی

(فصل ۱۷ امری)

گردید که تا ۸۰٪ جنین‌هایی که با لقاح در محیط آزمایشگاه تولید می‌شوند، ممکن است عدم تعادل ژنومی داشته باشند. این مشاهدات نمایانگر این مطلب هستند که ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول نسبت بسیار بالایی از سقط‌های خودبه خودی در بارداری‌های انسان می‌باشند.

جدول ۱-۱۹. ناهنجاری‌های کروموزومی در سقط‌های خود به خودی (درصد مربوط به کل سقط‌های حاوی اختلالات کروموزومی)

ناهنجاری	درصد٪
تریزومی ۱۳	۲٪
تریزومی ۱۶	۱۵٪
تریزومی ۱۸	۳٪
تریزومی ۲۱	۵٪
تریزومی‌های دیگر	۲۵٪
منوزومی x	۲۰٪
تریپلوئیدی	۱۵٪
تتراپلوئیدی	۵٪
دیگر موارد	۱۰٪

پزشکی جنینی CMA (آنالیز میکروآرای کروموزوم)، حذف‌های تحت میکروسکوپی یا مضاعف شدگی‌های بالینی مهم را تقریباً در ۱٪ از حاملگی‌های با ساختار طبیعی و تقریباً ۶٪ از حاملگی‌ها با ناهنجاری ساختاری مشخص می‌کند.

میزان بروز اختلالات کروموزومی بعد از زمان لقاح، به سرعت کاهش می‌یابد. در هنگام تولد به میزان ۱-۵٪/۰ کاهش یافته است، اگرچه مقدار آن در نوزادان مرده به دنیا آمده کمی بیش‌تر (حدود ۵٪) می‌باشد. جدول ۲-۱۹ مقادیر بروز ناهنجاری‌های کروموزومی را براساس بررسی‌های انجام شده بر روی نوزادان تازه متولد شده نشان می‌دهد. شایان ذکر است که در بین سندرم‌های آنیوپلوئیدی شناسایی شده نسبت بالایی از سقط‌های خودبه‌خودی، وجود دارد (جدول ۳-۱۹). این حالت با مقایسه‌ی بروز بیماری‌هایی مثل سندرم داون در زمان نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی (در ۱۲-۱۱ هفته‌گی)، آمنیوسنتز (۱۶ هفته‌گی) و پایان، نشان داد (شکل ۱-۱۹).

جدول ۲-۱۹. بروز ناهنجاری‌های کروموزومی در نوزادان

ناهنجاری	میزان بروز در هر ۱۰۰۰۰ تولد
اتوزوم‌ها	
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۱۵
کروموزوم جنسی در تولد دخترها	
45,x	۱-۲
47,xxx	۱۰
کروموزوم جنسی در تولد پسرها	
47,xyy	۱۰
47,xyy	۱۰
سایر نوارایی نامتعادل	۱۰
نوارایی متعادل	۳۰
کل	۹۰

فصل

۲۰

مشاوره ژنتیک

۲۹۶

نتایج مشاوره ژنتیک

موضوع تعیین نتایج در مشاوره ژنتیک، تا حدی به علت ماهیت نسبتاً مبهم آن و دشواری در تعیین نقاط نهایی قابل اندازه‌گیری و همچنین به دلیل فشار بر بودجه مراقبت‌های بهداشتی، مشکل و بحث‌برانگیز است. با این وجود اهمیت تخصص مشاوره در رابطه با توضیح پیچیدگی‌های توالی‌یابی کل اگزوم یا ژنوم، رضایت برای انجام آزمایش و توضیح نتایج آزمایش ژنتیکی شناخته شده است.

به‌طور کلی، سه معیار نتایج اصلی که ارزیابی شده‌اند عبارتند از: یادآوری، تأثیر بر روی رفتار تولیدمثلی بعدی و رضایت بیمار. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که بیش‌تر افرادی که به کلینیک مشاوره ژنتیکی مراجعه می‌کنند، اطلاعات ارائه شده را به یاد می‌آورند به خصوص اگر ارائه اطلاعات با یک نامه شخصی و یا دیدار مجدد تقویت شده باشد. با این وجود ممکن است سردرگمی ایجاد شود و تا حدود ۳۰٪ از مشاوره‌گیرندگان، در به‌خاطر سپردن مقادیر دقیق خطر، مشکل دارند. مطالعاتی که بر روی رفتار تولیدمثلی بعدی زوج‌ها پس از حضور در کلینیک مشاوره ژنتیکی، متمرکز شده‌اند، نشان داده‌اند که تقریباً در ۵۰٪، زوج‌های مراجعه‌کننده رفتار تولیدمثلی تحت تأثیر قرار گرفته است به ویژه در رابطه با شدت بیماری، تمایل والدین به داشتن فرزند، و این‌که آیا، تشخیص و یا درمانی پیش از تولد در دسترس می‌باشد. درنهایت، مطالعاتی که در زمینه‌ی ارزیابی رضایت‌مندی بیماران انجام شد، تلاش کردند که بهترین تعریف را از میزان «رضایت‌مندی» مطرح کنند. برای مثال یک فرد می‌تواند از روشی که توسط آن مشاوره می‌شود راضی باشد اما به‌علت عدم تشخیص دقیق و یا دردسترس نبودن یک آزمایش تشخیصی قطعی پیش از تولد، بسیار ناراضی باشد.

در شرایطی که بودجه کافی برای توسعه خدمات بهداشتی و درمانی (چه به صورت خصوصی یا دولتی) در دسترس نباشد، ممکن است ارزش یا اثربخشی خدمات ژنتیک به خصوص مشاوره ژنتیک، مورد بحث قرار گیرد. اقتصاد بهداشتی اغلب بر پیشگیری از بیماری‌های ژنتیکی ناتوان‌کننده جدی و (پر هزینه) متمرکز می‌شود. اما این موضوع همواره دارای پس زمینه فلسفه یوژنیک است. استقلال بیمار همواره اصل اخلاقی متخصصان مراقبت‌های بهداشتی ژنتیک بوده است و اکنون طرح بسیار مهمی برای بیماری نادر، در سطح سیاسی موجود است.

همان‌طور که گفته شد، توالی‌یابی اگزوم و ژنوم در حال تغییر چشم‌انداز تفسیر اطلاعات در مهارت‌های مشاوره ژنتیک در مواجهه با بیمار هستند. حتماً این مورد مستلزم ارتقا سایر تخصص‌ها است تا آزمایش‌های در روند اصلی ارائه شود. پیشرفت دیگری که در آینده می‌تواند بر روی عملکرد مشاوره ژنتیک تأثیر بگذارد، افزایش ارائه آزمایش مستقیم به مصرف‌کننده است، که به موجب آن افراد تصمیم می‌گیرند برای طیف وسیعی از آزمایش‌های ژنتیکی بدون دخالت متخصصان ژنتیک هزینه پرداخت کنند. این مورد که به‌عنوان جز مهمی از، مراقبت‌های بهداشتی شخصی ثابت شده است، منجر به مطالعات جدید در مورد ارزیابی نتیجه و رضایت بیمار می‌شود.

مشکلات خاص در مشاوره ژنتیک

در یک مشاوره ژنتیکی، تعدادی از مشکلات خاص می‌تواند ایجاد شود.

خویشاوندی

رابطه همخونی (consanguinity)، ارتباطی بین خویشاوندان هم‌خون که حداقل یک جد مشترک دارند، می‌باشد که این جد دورتر از والد- والد پدربزرگ- مادر بزرگ نمی‌باشد. ازدواج خویشاوندی، در بسیاری از نقاط جهان رواج دارد (جدول ۱- ۲۰). در جمعیت‌های عرب، شایع‌ترین نوع ازدواج خویشاوندی، بین کازین‌های درجه اول که فرزندان دو برادر می‌باشد، اتفاق می‌افتد. در حالی که در شبه قاره هند ازدواج‌های عمو- برادرزاده و دایی- خواهرزاده، شایع‌ترین شکل ازدواج خویشاوندی می‌باشد. اگرچه در این جوامع، برخی از اثرات نامطلوب ژنتیکی شناخته شده است، اما این دیدگاه وجود دارد که مزایای اجتماعی مانند حمایت‌های بیش‌تر خانواده‌ها و ثبات ازدواج نسبت به این اثرات نامطلوب، به شدت برتری دارد.

۲۹۷

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی و سایر بیماری‌های که پس از تولد ظاهر می‌شوند مانند ناشنوایی و عقب‌افتادگی ذهنی در بین فرزندان حاصل از ازدواج‌های خویشاوندی، افزایش پیدا می‌کند. بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در بین فرزندان کازین‌های درجه اول تقریباً دو برابر بیش‌تر از فرزندان والدین غیرخویشاوند، می‌باشد. که عمدتاً به هموزیگوسیتی برای اختلالات AR نسبت داده می‌شود.

براساس مطالعات انجام شده بر روی کودکانی که از والدین خویشاوند متولد شده‌اند، تخمین زده شده است که به‌طور متوسط هر فرد حامل بیش از یک ژن مضر بیماری مغلوب اتوزومی نیست. اکثر والدین خویشاوند در درجه اول، نگران داشتن فرزند معلول می‌باشند و خوشبختانه معمولاً میزان خطر کلی نسبتاً کم است. هنگام تخمین خطر یک ارتباط خویشاوندی خاص، به‌طور معمول فرض بر این است که هر جد مشترک، حامل یک جهش مغلوب مضر می‌باشد.

بنابراین برای کازین‌های درجه اول احتمال هموزیگوت بودن فرزند اولشان برای ژن مضر مشترک پدربزرگشان برابر ۱ در ۶۴ می‌باشد (شکل ۳- ۲۰). به‌طور مشابه خطر هموزیگوت بودن این کودک برای ژن مغلوب مشترک مربوط به مادر بزرگشان ۱ در ۶۴ است. بنابراین احتمال کلی هموزیگوت بودن کودک برای یکی از ژن‌های مضر پدربزرگ و مادر بزرگ، برابر با ۱ در ۳۲ می‌باشد. این خطر باید به خطر جمعیت عمومی، یعنی ۱ در ۴۰ برای کودکان دارای یک ناهنجاری مادرزادی بزرگ، افزوده شود تا خطر کلی تقریباً ۱ در ۲۰، (احتمال این‌که کودکی که از کازین‌های درجه اول، متولد می‌شود به این مشکلات پزشکی مهم مبتلا باشد) به دست آید. خطرات حاصل از ازدواج خویشاوندی برای بستگان دورتر، بسیار کم‌تر می‌باشد. اگرچه در ازدواج خویشاوندی نیز خطر کمی افزایش یافته است که منجر به ابتلای کودک به اختلال چند ژنی می‌شود. در عمل این خطر معمولاً بسیار کم است. در مقابل، سابقه‌ی خانوادگی نزدیک برای یک ناهنجاری مغلوب اتوزومی، خطر نسبتاً بالایی را برای داشتن فرزند مبتلا از یک زوج خویشاوند نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال اگر خواهر یا برادر فردی مبتلا به یک اختلال مغلوب اتوزومی، با کازین درجه اول خود ازدواج کند، خطر ابتلای اولین فرزند آن‌ها برابر با ۱ در ۲۴ می‌باشد.

نقص‌های مادرزادی متابولیکی

۳۰۱

در این فصل ما به بیماری‌های متابولیکی یا بیوشیمیایی تک ژنی همچون بیماری‌های میتوکندریایی، که اغلب به‌عنوان نقص‌های مادرزادی متابولیسم^۱ (IEM) شناخته می‌شوند، می‌پردازیم. فقط یک مرور کلی امکان‌پذیر است، زیرا طیف بیماری‌های شناخته شده گسترده است. در آغاز قرن بیستم، مفهوم "فردیت شیمیایی"^۲ را گارود (Garrod) مطرح نمود، که به نوبه خود منجر به درک مفهوم IEMs شد. بیدل و تاتوم (Beadle and Tatum)، حدود ۳۰ سال بعد، این ایده را رواج دادند که چه در انسان و چه در هر ارگانیسم دیگری، فرآیندهای متابولیسمی طی مراحل پیش می‌رود. آن‌ها پیشنهاد کردند که هر مرحله توسط یک آنزیم خاص، که به نوبه خود محصول یک ژن خاص است، کنترل می‌شود. این حالت به‌عنوان مفهوم یک ژن-یک آنزیم (یا پروتئین) یاد می‌شود. بیش از ۶۰۰ IEM، که می‌توان آن‌ها را براساس کلاس اصلی متابولیت، مسیر متابولیسمی، عملکرد آنزیم یا اندامک سلولی دخیل طبقه‌بندی کرد، شناخته شده است. جدول ۱-۲۱ اکتباسی از طبقه‌بندی انجمن مطالعه IEMs را نشان می‌دهد. در یک مطالعه طولانی مدت اساسی روی کودکان مبتلا به IEM در بریتیش کلمبیا که در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، میزان بروز کلی IEM در جمعیت، تقریباً ۴۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده بود و تخمین زده شد که این تقریباً ۱۵٪ از کل موارد اختلالات تک ژنی در جمعیت آن‌ها را تشکیل می‌دهد. اکثر IEMها از الگوی توارث اتوزومال مغلوب (AR) یا وابسته به X (XL) مغلوب پیروی می‌کنند، در حالی که تعداد کمی از الگوی توارث اتوزومال غالب (AD) و موارد ناشی از جهش‌های میتوکندریایی از توارث مادری پیروی می‌کنند. در IEMهای اتوزومی، پروتئین معیوب در بیش‌تر موارد یک آنزیم قابل انتشار می‌باشد و معمولاً فعالیت باقی‌مانده کافی در حالت هتروزیگوت (با جهش فقدان عملکرد) وجود دارد، تا آنزیم در اکثر شرایط به‌طور طبیعی عمل کند. با این حال، اگر واکنش توسط یک آنزیم محدودکننده سرعت^۳ کاتالیز شده باشد (جهش عدم کفایت هاپلوئیدی) یا محصول ژن بخشی از یک کمپلکس چندزیرواحدی باشد (جهش منفی غالب)، تظاهرات بیماری می‌تواند در حالت هتروزیگوت نمایان شود که از توارث AD پیروی می‌کند.

1. Inborn errors of metabolism
2. Chemical individuality
3. Rate limiting

فصل بیست و یکم

جدول ۱-۲۱. طبقه‌بندی نقص‌های مادرزادی متابولیسم

۱. ناهنجاری‌های متابولیسم اسید آمینه و پپتیدها

- ناهنجاری‌های چرخه اوره و هیپرآمونمی‌های ارثی
- اسیدوری‌های اورگانیک (آلی)
- متابولیسم آمینواسیدهای شاخه دار (غیر از اسیدوری‌های آلی)
- متابولیسم فنیل آلانین یا تیروزین
- متابولیسم اسیدهای آمینه سولفوردار
- متابولیسم هیستیدین، تریپتوفان یا لیزین
- متابولیسم سرین، گلیسین یا گلیسرات
- متابولیسم اورنیتین یا پرولین
- انتقال اسید آمینه
- متابولیسم اسیدهای آمینه
- چرخه گاما گلوتامیل
- متابولیسم سایر پپتیدها

۲. ناهنجاری‌های متابولیسم کربوهیدرات

- متابولیسم گالاکتوز
- متابولیسم فروکتوز
- متابولیسم پنتوز
- متابولیسم گلیسرول
- متابولیسم گلیوزیلات
- انتقال گلوکز
- گلوکونوژنز
- ناهنجاری‌های ذخیره گلیکوژن
- سایر ناهنجاری‌های کربوهیدراتی

۳. ناهنجاری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتون

- لیپولیز
- انتقال کارنیتین و چرخه کارنیتین
- اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی
- متابولیسم اجسام کتون
- متابولیسم سایر اسیدهای چرب و اجسام کتون

۴. ناهنجاری‌های متابولیسم انرژی

- متابولیسم پیرووات
- چرخه اسید سیتریک
- زنجیره تنفسی میتوکندریایی
- انتقال غشای میتوکندریایی
- ناهنجاری‌های میتوکندریایی نامشخص
- متابولیسم کراتین
- سایر متابولیسم انرژی