

# ژنتیک پزشکی

ویژه داوطلبان آزمون علوم پایه پزشکی و لیسانس به پزشکی

تألیف:

مهسا شاهجوئی

شیما کرمی



## فهرست

- بخش اول: مقدمات و اصول پایه‌ای ژنتیک ..... ۷
- بخش دوم: مهندسی ژنتیک و تکنیک‌های ژنتیکی در بررسی بیماری‌ها ..... ۸۱
- بخش سوم: ژنتیک جمعیت ..... ۹۹
- بخش چهارم: بیماری‌ها و ناهنجاری‌های ژنتیکی ..... ۱۱۱
- بخش پنجم: تشخیص و درمان بیماری‌های ژنتیکی ..... ۱۶۷

# بخش اول

---

مقدمات و اصول پایه‌ای ژنتیک

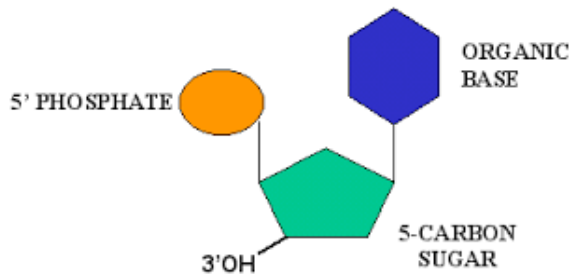
## فصل اول

### تاریخچه و مقدمات ژنتیک

در این بخش شما را با مفاهیم و اصول بنیادی ژنتیک برای درک بهتر مطالب بعدی آشنا می‌کنیم.

#### ساختار DNA

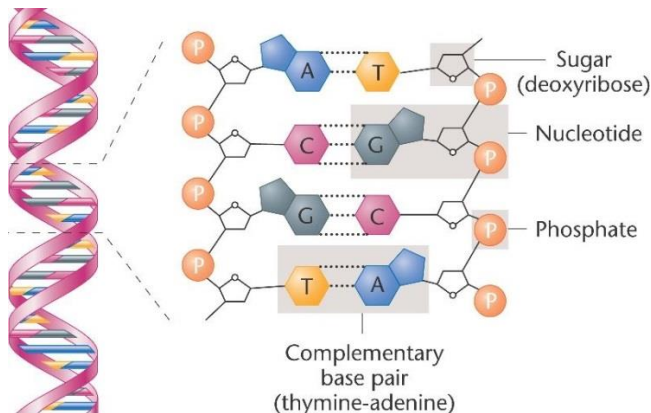
DNA ساختاری شامل زنجیره‌ای از مونومرهای نوکلئوتیدی می‌باشد هر نوکلئوتید دارای یک قند، باز آلی و یک گروه فسفات است. ۴ نوع باز وجود دارد: آدنین و گوانین که دو حلقه کربن-نیتروژن دارند و پورینی هستند، تیمین و سیتوزین که یک حلقه دارند و پیریمیدین هستند.



شکل ۱-۱ ساختار نوکلئوتید

#### پلی نوکلئوتید DNA

نوکلئوتیدهای تری فسفات از هر چهار گروه باز آلی به هم می‌پیوندند تا زنجیره‌های پلی نوکلئوتیدی DNA را شکل دهند دو گروه فسفات در جریان پلی مر شدن حذف (جدا) می‌شوند و نوکلئوتیدها توسط فسفات باقی مانده به هم متصل می‌گردند یک پیوند فسفودی استر بین فسفات ۵' آزاد در یک انتها (انتهای ۵') و OH آزاد (انتهای ۳') در انتهای دیگر است. توالی بازها اطلاعات ژنتیکی را رمز می‌کنند که می‌تواند از ۵' به ۳' خوانده شود.



شکل ۱-۲ ساختار پلی نوکلئوتیدها و پیوند فسفودی استر

### مارپیچ مضاعف

مولکول DNA از دو رشته پلی نوکلئوتیدی تشکیل شده است که به دور یکدیگر می‌پیچند و یک مارپیچ مضاعف را می‌سازند. بخش‌های قند-فسفات مولکول ستون اصلی را می‌سازند و بازهای آلی به سمت داخل روی یکدیگر جمع می‌یابند. دو زنجیره پلی نوکلئوتیدی در راستاهای مخالف (موازی و ناهمسو) به هم می‌پیوندند. مارپیچ مضاعف راستگرد است و به ازای هر ۱۰ باز یک دور می‌پیچد.

**تعریف ژن:** به توالی از بازهای DNA که رونویسی و ترجمه از روی آنها انجام می‌شود و نهایتاً به صورت یک پروتئین درمی‌آیند ژن گفته می‌شود.

✓ نکته: سلول‌های انسان دارای ۲۵۰۰۰ ژن هستند که بر روی ۲۳ کروموزوم چیده شده‌اند.

**تعریف آلل:** حالات یا اشکل مختلف یک ژن. هر فرد حداکثر دو نوع آلل یا دوتا آلل در یک جایگاه ژنی دارد. (دیپلوئید) حتی اگر آن جایگاه ژنی بیش از دو نوع آلل داشته باشد (مثل گروه خونی) حداکثر دو نوع آلل در آن جایگاه قرار می‌گیرند.

**جایگاه ژنی (لوکوس):** به محل قرارگیری ژن بر روی کروموزوم جایگاه ژن می‌گویند. هر انسان دیپلوئید برای هر ژن خود دو جایگاه ژنی دارد.

## آزمایشات و قوانین مندل

مندل کشیشی اتریشی بود که به علم ریاضی و آمار آشنا بود و با بررسی صفات گیاه نخودفرنگی که در باغچه می‌کاشت می‌پرداخت. طرح مندل این بود که صفات مورد مطالعه در گیاهان تحت کنترل یک جفت از عواملی است که هرکدام از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسد. چنانچه دو آلل یک جایگاه ژنی هم شکل یا یکسان باشند این حالت را **هموزیگوس** و فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوس **هموزیگوت** خوانده می‌شود. چنانچه دو آلل یک جایگاه ژنی هم شکل یا همسان نباشند این حالت را **هتروزیگوس** و فرد دارای این ژنوتیپ **هتروزیگوت** خوانده می‌شود.

براساس آزمایشات گیاهی مندل سه اصل کلی مطرح شد:

◀ قانون یکپارچگی (law of uniformity)

به این حقیقت اشاره دارد که وقتی دو هموزیگوت با آللهای متفاوت آمیزش داده می‌شوند همه فرزندان نسل اول یکسان و هتروزیگوت می‌باشند. صفات با هم مخلوط نشده بلکه یکپارچگی خود را حفظ نموده و دوباره در نسل‌های بعد ظاهر می‌شوند.

◀ قانون تفکیک (law of segregation)

هر فرد دارای دو ژن برای هر صفت است که تنها یکی از آنها را هربار می‌تواند منتقل نماید.

◀ قانون جور شدن مستقل (law of independent assortment)

اعضای جفت ژن‌های مختلف در انتقال به فرزندان به طور مستقل از هم تفکیک می‌شوند.

## انواع اختلالات ژنتیکی

۱) **اختلالات تک ژنی (single gene disorders):** جهش تنها در یک ژن اتفاق افتاده است.

مثال: آلکاپتونوری، آلبینیسم و سیستینوری

۲) **اختلالات کروموزومی (chromosomal disorders):** ناشی از فقدان یا افزایش یک

کروموزوم یا قطعات کروموزومی‌اند.

مثال: تریزومی ۲۱ (سندرم داون)، سندرم ترنر و کلاین فلتز.

۳) **اختلالات چند عاملی (multifactorial disorders):** ناشی از ترکیب یا تغییرات

کوچک در ژن‌ها و برهم‌کنش با عوامل محیطی است.  
مثال: قد، هوش و هیکل.

✓ نکته: بیماری‌های چند عاملی شایع‌ترین نوع اختلالات هستند.

(۴) بیماری‌های ژنتیکی سوماتیک اکتسابی (acquired somatic genetic disease):

تمام اختلالات ژنتیکی از زمان لقاح وجود ندارند میلیاردها تقسیم سلولی (میتوز) در طول عمر زندگی انسانی رخ می‌دهند. در هر میتوز احتمال جهش‌های تک ژنی به دلیل خطاهای تکثیر DNA و نیز ناهنجاری‌های تعدادی کروموزوم‌ها به دلیل اختلال در تفکیک کروموزومی وجود دارد.

مثال: تجمع جهش‌های سوماتیکی و ناهنجاری‌های کروموزومی که نقش عمده در ایجاد سرطان دارند.

✓ نکته: همه بیماری‌های با اساس ژنتیکی توارثی نیستند.

### تعاریفی برای درک بهتر مطالب

**میزان بروز (incidence):** به تعداد موارد جدید ایجاد شده اشاره دارد. مثلاً اگر میزان تولد یک بیماری خاص ۱ در ۱۰۰۰ باشد به طور متوسط ۰,۰۰۰۱ نوزادان تازخ متولد شده مبتلا می‌باشند.

**شیوع (prevalence):** نسبتی از جمعیت که در زمان مورد نظر به یک بیماری مبتلا هستند.

**فراوانی (frequency):** اصطلاحی کلی که فاقد اختصاصیت علمی است و گاهی در زمان محاسبه فراوانی‌های ژنی مترادف میزان بروز در نظر گرفته می‌شود.

**مادرزادی (congenital):** یعنی بیماری در زمان تولد وجود دارد. مانند شکاف کام و لب.



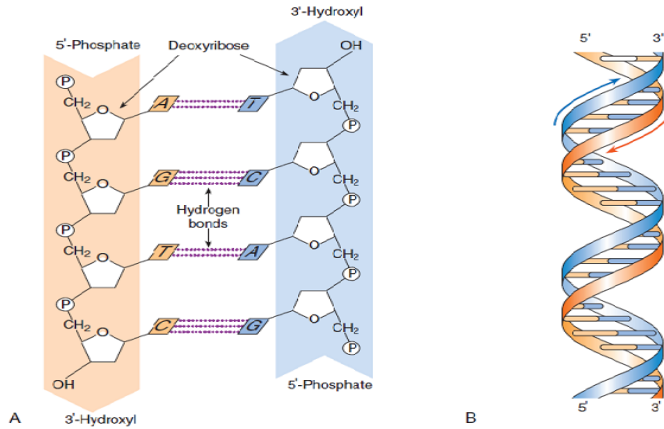
## فصل دوم

# اساس سلولی و مولکولی توارث

---

### مقدمه‌ای بر ساختار DNA

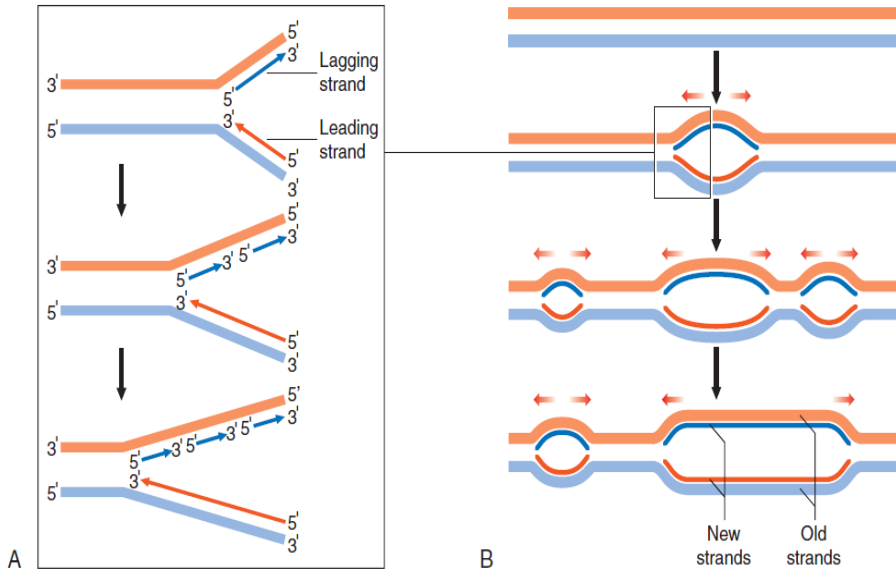
برای آنکه ژن‌ها در ساختار DNA قرار بگیرند لازم است تا DNA دارای ساختاری انعطاف پذیر باشد تا بتواند طیف زیادی از انواع ژن‌های مختلف را دربرگیرد. در سال ۱۹۵۳ واتسون و کریک پیشنهاد کردند که مولکول DNA از دو زنجیره نوکلئوتیدی آرایش یافته به شکل یک مارپیچ دو رشته‌ای تشکیل شده است. هر زنجیره DNA دارای قطبیت است که با جهت اسکلت قند-فسفات مشخص می‌شود. در مارپیچ DNA انتهای ۵' یک رشته در مقابل انتهای ۳' رشته دیگر قرار دارد و از آنجا که جهت گیری رشته‌ها مخالف هم می‌باشند گفته می‌شود که دو رشته DNA موازی ناهمسو (antiparallel) هستند.



شکل ۱-۲: پیوندهای قند-فسفات و پیوندهای هیدروژنی بین بازها و نحوه جفت شدن آنها. B: نحوه ایجاد مارپیچ دورشته‌ای

### هماندسازی

هماندسازی DNA توسط عملکرد آنزیم DNA پلیمراز در چندین نقطه به نام **مبدأهای همانندسازی (origins of replication)** آغاز می‌گردد که ساختار Y شکل دوطرفه‌ای به نام **چنگال‌های همانندسازی** ایجاد می‌کند. سنتز هر دو رشته موازی ناهمسوی مکمل DNA در جهت ۵' به ۳' صورت می‌گیرد. یک رشته، **رشته پیشرو (leading strand)** در یک فرایند پیوسته ساخته می‌شود. یک رشته دیگر به نام **رشته پیرو (lagging strand)** به صورت قطعاتی به عنوان قطعات اکازاکی ساخته می‌شود که سپس توسط آنزیم DNA لیگاز به صورت یک رشته پیوسته به هم متصل می‌شود.



شکل ۲-۲: A: دیاگرامی از همانندسازی DNA در جایگاه مبدأ همانندسازی در چنگال همانندسازی که در چنگال همانندسازی سنتز نامتقارن رشته‌ها به صورت پیوسته رشته پیشرو و ناپیوسته رشته پیرو با اتصال قطعات اکازاکی رخ می‌دهد. B: چندین نقطه مبدأ همانندسازی و روش نیمه حفاظتی همانندسازی DNA.

- ✓ نکته: مبدأهای همانندسازی مجاور هم تقریباً ۵۰ تا ۳۰۰ کیلو باز از هم فاصله داشته و ۲۰ تا ۸۰ مبدأ همانندسازی، خوشه‌ها یا واحدهای همانندسازی را تشکیل می‌دهند.
- ✓ نکته: همانندسازی DNA در فاز S چرخه سلول رخ می‌دهد.
- ✓ نکته: فرایند همانندسازی DNA را نیمه حفاظتی می‌نامند زیرا یک رشته از هر مولکول در رشته‌های دختری حاصل جدید ساخته شده است.

### ساختار کروموزوم

طول کل کروموزوم انسان کمتر از ۰٫۵ mm است. پیچ خوردگی DNA حول هیستون‌ها نوکلئوزوم‌ها را ایجاد می‌کند. پیچ خوردگی‌های متعدد DNA نهایتاً ساختاری به نام مدل سلنوئیدی ایجاد می‌کند.