فهرست مطالب

فصل ۱: تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی ۹
DNA به‌عنوان اساس وراثت ۱۲
مگس سرکه (مگس میوه) ۱۳
خاستگاه‌های ژنتیک پزشکی ۱۴
تأثیر بیماری ژنتیکی ۱۷
پیشرفت‌های عمده جدید ۱۸
پیشرفت تأثیرات اجتماعی در ژنتیک ۲۰

فصل ۲: اساس سلولی و مولکولی وراثت ۲۱
سلول ۲۱
DNA: ماده وراثتی ۲۱
ساختار کروموزوم ۲۳
انواع توالی DNA ۲۳
رونویسی ۲۸
ترجمه ۲۹
کد ژنتیکی ۳۰
کنون‌های سه‌تایی ۳۰
تنظیم بیان ژن ۳۱
سنتز DNA با هدایت RNA ۳۳
جهش‌ها ۳۳
جهش‌ها و جهش‌زایی ۴۱

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی ۴۷
کروموزوم‌های انسانی ۴۷
روش‌های آنالیز کروموزوم ۴۹
سیتوژنتیک مولکولی ۵۰
نامگذاری کروموزوم‌ها ۵۱
تقسیم سلولی ۵۲
گامتوژنز ۵۷
ناهنجاری‌های کروموزومی ۵۹

فصل ۴: نقشه‌برداری و شناسایی ژن‌های ناهنجاری‌های تک‌ژنی ۷۳
تعیین مستقل از مکان ژن‌های عامل بیماری در انسان ۷۴
کلون‌سازی موضعی ۷۴
پروژه ژنوم انسان ۷۸
شناسایی علت اختلالات تک ژنی به وسیله توالی یابی نسل بعد ۷۹

فصل ۵: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی ۸۵
واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) ۸۵
کاربردهای چندشکلی توالی DNA ۸۵
تکنیک‌های هیبریداسیون اسید نوکلئیک ۸۹
شناسایی جهش ۹۰
روش‌های توالی‌یابی ۹۵
آنالیز مقداری ۹۸
توالی‌یابی ژنوم به در تست‌های تشخیص پزشکی ۱۰۰

فصل ۶: الگوهای وراثت ۱۱۹
مطالعات خانوادگی ۱۱۹
وراثت مندلی ۱۱۹
آل‌های چندگانه و صفات پیچیده ۱۳۲
پیش‌دستی ۱۳۲
موزائیسم ۱۳۳
دایزومی تک‌والانی ۱۳۳
نقش‌گذاری ژنومی ۱۳۴
توارث میتوکندریایی ۱۳۹

فصل ۷: ژنتیک جمعیت و محاسبات ۱۴۵
فراوانی‌های آل در جمعیت‌ها ۱۴۵
چندشکلی ژنتیکی (پلی‌مورفیسم ژنتیکی) ۱۵۲
آنالیز جدایی (تفکیک) ۱۵۲
پیوستگی ژنتیکی ۱۵۳
مداخله پزشکی و اجتماعی ۱۵۸
جمع‌بندی ۱۶۰

فصل ۸: محاسبه خطر ۱۶۱
تئوری احتمال ۱۶۱
وراثت اتوزومی غالب ۱۶۳
وراثت اتوزومی مغلوب ۱۶۵
وراثت مغلوب وابسته به جنس ۱۶۶
استفاده از مارکرهای پیوسته ۱۶۸
تئوری بایز و غربالگری پیش از تولد ۱۶۹
خطرات تجربی ۱۷۰

فصل ۹: ژنتیک تکوینی و نمو ۱۷۳
لقاح و گاسترولاسیون ۱۷۳
خانواده‌های ژنی تکوینی ۱۷۵
اندام به‌عنوان مدل تکوینی ۱۹۲
ژن‌های تکوینی و سرطان ۱۹۵
تأثیرات مکانی و ژن‌های تکوینی ۱۹۶
مول‌های هیدانیدیفورم ۱۹۸
ابی‌ژنتیک و تکوین ۱۹۹
تعیین جنسیت و ناهنجاری‌های تکوین جنسی ۲۰۳
دوقلوزایی (Twining) ۲۰۹

www.abadisteb.pub

فصل ۱۰: بیماری‌های شایع، ژنتیک چندعاملی و چند ژنی ۲۱۳
انواع و مکانیسم‌های حساسیت ژنتیکی ۲۱۳
رویکردهای اثبات استعداد ژنتیکی به بیماری‌های شایع ۲۱۴
توارث چندژنی و توزیع نرمال ۲۱۶
توارث چندعاملی – مدل استعداد/آستانه ۲۱۸
پیامدهای مدل استعداد/آستانه ۲۱۸
شناسایی ژن‌های ایجادکننده‌ی ناهنجاری‌های چندعاملی ۲۱۹
امتیاز خطر پلی ژنیک ۲۲۴
مدل‌های بیماری برای وراثت چندعاملی ۲۲۵

فصل ۱۱: غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی ۲۳۵
آزمایش شناسایی ناقلین برای اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب ۲۳۵
تشخیص پیش ازعلائم ناهنجاری‌های اتوزومال غالب ۲۳۷
ملاحظات اخلاقی در تشخیص ناقل و آزمایش پیش‌بینی کننده ۲۳۹
غربالگری جمعیت ۲۴۰
معیارهای برنامه غربالگری ۲۴۱
غربالگری پیش و پس از تولد ۲۴۲
غربالگری ناقلین در جمعیت ۲۴۶
ثبت ژنتیکی (Genetic Registers) ۲۴۷

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۴۹
ساختمان هموگلوبین Hb ۲۵۰
بیان تکوینی هموگلوبین ۲۵۰
ساختمان زنجیره گلوبین ۲۵۲
سنتز و تنظیم بیان هموگلوبین ۲۵۲
ناهنجاری‌های هموگلوبین ۲۵۱
تنوع بالینی هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۶۰
غربالگری هموگلوبینوپاتی نوزادی و پیش از تولد ۲۶۱

فصل ۱۳: ایمونوژنتیک ۲۶۳
ایمنی ۲۶۳
ایمنی ذاتی ۲۶۳
ایمنی اکتسابی اختصاصی ۲۶۶
بیماری‌های نقص ایمنی ارثی ۲۷۳
گروه‌های خونی ۲۸۰

فصل ۱۴: ژنتیک سرطان ۲۸۳
تفاوت بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در سرطان ۲۸۴
آنکوژن‌ها ۲۸۶
ژن‌های سرکوبگر تومور ۲۹۱
اپی‌ژنتیک و سرطان ۲۹۵
ژنتیک سرطان‌های شایع ۲۹۸
پروفایل‌بندی DNA تومور، امضای جهش و بار جهش تومور ۲۹۹
سندرمهای سرطان ارثی ۳۰۳
مشاوره ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی ۳۱۰
غربالگری برای سرطان خانوادگی ۳۱۳
چه درمانی مناسب است؟ ۳۱۸

فصل ۱۵: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی ۳۲۷
فارماکوژنومیک (Pharmacogenomics) ۳۲۷
متابولیسم دارو ۳۲۷
تنوع‌های ژنتیکی آشکار شده توسط اثرات داروها ۳۲۸
پزشکی شخصی (Precision Medicine) ۳۳۲
درمان بیماری‌های ژنتیکی ۳۳۴
کاربردهای درمانی تکنولوژی DNA نوترکیب ۳۳۸
تغییرات RNA ۳۴۳
تصحیح ژن [illegible] ۳۴۴
درمان با سلول بنیادی ۳۴۵

فصل [illegible]: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدریختی و ناتوانی‌های یادگیری ۳۵۳
[illegible] بروز ۳۵۳
[illegible] و طبقه‌بندی نواقص تولد ۳۵۴
علل ژنتیکی بدشکلی‌ها ۳۵۹
عوامل محیطی (تراتوژن‌ها) ۳۶۷
بدریختی‌هایی با دلیل ناشناخته ۳۷۱
مشاوره ۳۷۱
ناتوانی یادگیری ۳۷۲

فصل ۱۷: اختلالات کروموزومی ۳۸۳
میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی ۳۸۳
اختلالات کروموزوم‌های جنسی ۳۸۸
سندرم‌های حذف کروموزومی «کلاسیک» ۳۹۳
ریزآرایه کروموزومی – ریز آرایه هیبریداسیون مقایسه ای (CGH) ۳۹۶
اختلالات کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری ۴۰۴
سندرم‌های شکستگی کروموزوم ۴۰۵
علائم و نشانه‌های آنالیز ریزآرایه کروموزومی ۴۰۷

فصل ۱۸: نقص‌های مادرزادی متابولیسمی ۴۱۱
ناهنجاری‌های متابولیسم اسید آمینه و پپتید ۴۱۳
اختلالات متابولیسم کربوهیدرات ۴۱۸
ناهنجاری‌های متابولیسم پورین‌ها/پیریمیدین‌ها و نوکلوتیدها ۴۲۷
ناهنجاری‌های متابولیسم فلزات و عناصر کمیاب ۴۲۹
ناهنجاری‌های پراکسی‌زومی ۴۳۰
ناهنجاری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتونی ۴۳۲
ناهنجاری‌های میتوکندریایی اکسیداسیون اسید چرب ۴۳۲
ناهنجاری‌های متابولیسم انرژی ۴۳۳
تشخیص خطاهای ذاتی متابولیسم پیش از تولد ۴۳۵

www.badisteb.pub

فصل ۱۹: ناهنجاری‌های تک‌ژنی اصلی ۴۳۹
ناهنجاری‌های عصبی (Neurological Disorders) ۴۳۹
CADASIL و زوال عقلی زودرس ۴۴۱
نوروپاتی‌های محیطی ارثی (Inherited Peripheral Neuropathies) ۴۴۴
بیماری نورون حرکتی (Motor Neurone Disease) (MND) ۴۴۹
اختلالات عصبی-پوستی ۴۴۹
ناهنجاری‌های تنفسی ۴۶۰
ناهنجاری‌های قلبی ارثی (Inherited Cardiac Conditions) ۴۶۵
ناهنجاری‌های بافت پیوندی (Connective Tissue Disorders) ۴۶۸
ناهنجاری‌های کلیوی (Renal Disorders) ۴۷۳
ناهنجاری‌های خونی (Blood Disorders) ۴۷۹

فصل ۲۰: آزمایش‌های پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل ۴۸۷
تکنیک‌های مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد ۴۸۷
غربالگری پیش از تولد (prenatal screening) ۴۹۲
نشانه‌های تشخیص پیش از تولد ۴۹۶
خاتمه بارداری ۵۰۱
تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی ۵۰۲
کمک باروری و کاربردهای آن در بیماری‌های ژنتیکی ۵۰۳
درمان پیش از تولد ۵۰۶

فصل ۲۱: مشاورهٔ ژنتیک ۵۰۹
خلاصه ۵۰۹
تعریف ۵۰۹
اثبات تشخیص ۵۰۹
محاسبه و ارائه مقادیر خطر ۵۱۱
ارتباط و حمایت ۵۱۲
مشاوره ژنتیک دستوری یا غیر دستوری ۵۱۳
نتایج مشاورهٔ ژنتیک ۵۱۳
مشکلات خاص در مشاورهٔ ژنتیک ۵۱۴

فصل ۲۲: مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی ۵۱۹
اصول کلی ۵۲۰
مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک پزشکی ۵۲۳
نتیجه‌گیری ۵۳۲

واژه نامه ۵۳۳

ضمیمه ۵۷۷

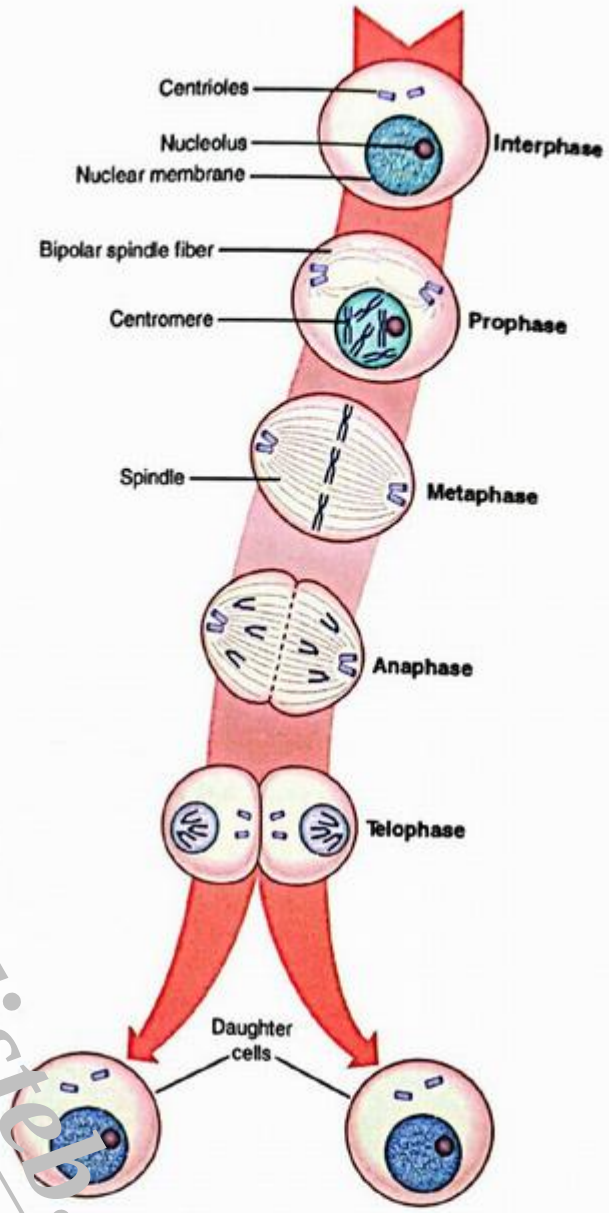
سوالات چند گزینه‌ای ۵۸۰

سوالات مبتنی بر موارد مشاهده شده ۵۹۲

پاسخ‌های سوالات چند گزینه‌ای ۶۰۰

پاسخ‌های سوالات مبتنی بر موارد مشاهده شده ۶۱۵

www.abadisteb.pub

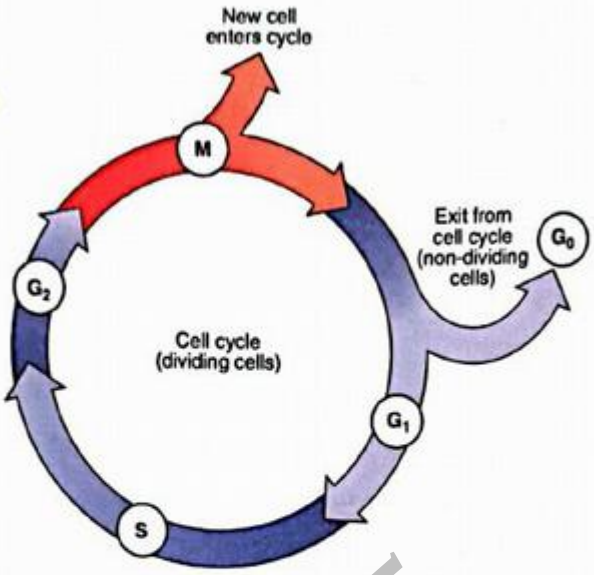


شکل ۱۱-۳، نمایی از مراحل تقسیم میتوز

چرخهٔ سلولی

فاصلهٔ بین میتوزهای متوالی، اینترفاز چرخهٔ سلولی نامیده می‌شود (شکل ۱۲-۳). این مرحله در تقسیم سریع سلولی بین ۲۴-۱۶ ساعت طول می‌کشد. اینترفاز با فاز G1 (فاصله= gap=G) شروع می‌شود که در آن کروموزوم‌ها نازک و طویل هستند. این فاز از چرخه سلولی از نظر مدت زمان، بسیار متغیر است و عامل تنوع زمانی در بین جمعیت‌های مختلف سلولی می‌باشد. سلول‌هایی که تقسیم در آنها متوقف شده است مانند نورون‌ها معمولاً در این مرحله متوقف شده و عنوان شده است که وارد مرحله غیرچرخه‌ای که به عنوان G0 شناخته شده، می‌شوند.

به دنبال فاز G1، مرحلهٔ S رخ می‌دهد (سنتز =S) که در آن DNA همانندسازی می‌کند و کروماتین هر کروموزوم تکثیر



شکل ۱۲-۳، مراحل چرخه سلول G1 و G2 اولین و دومین مرحله استراحت در اینترفاز می‌باشند. S مرحله همانند سازی DNA است و M میتوز است

می‌شود. این امر منجربه تشکیل دو کروماتید می‌شود که هرکروموزوم شکلی شبیه X را نشان می‌دهد.

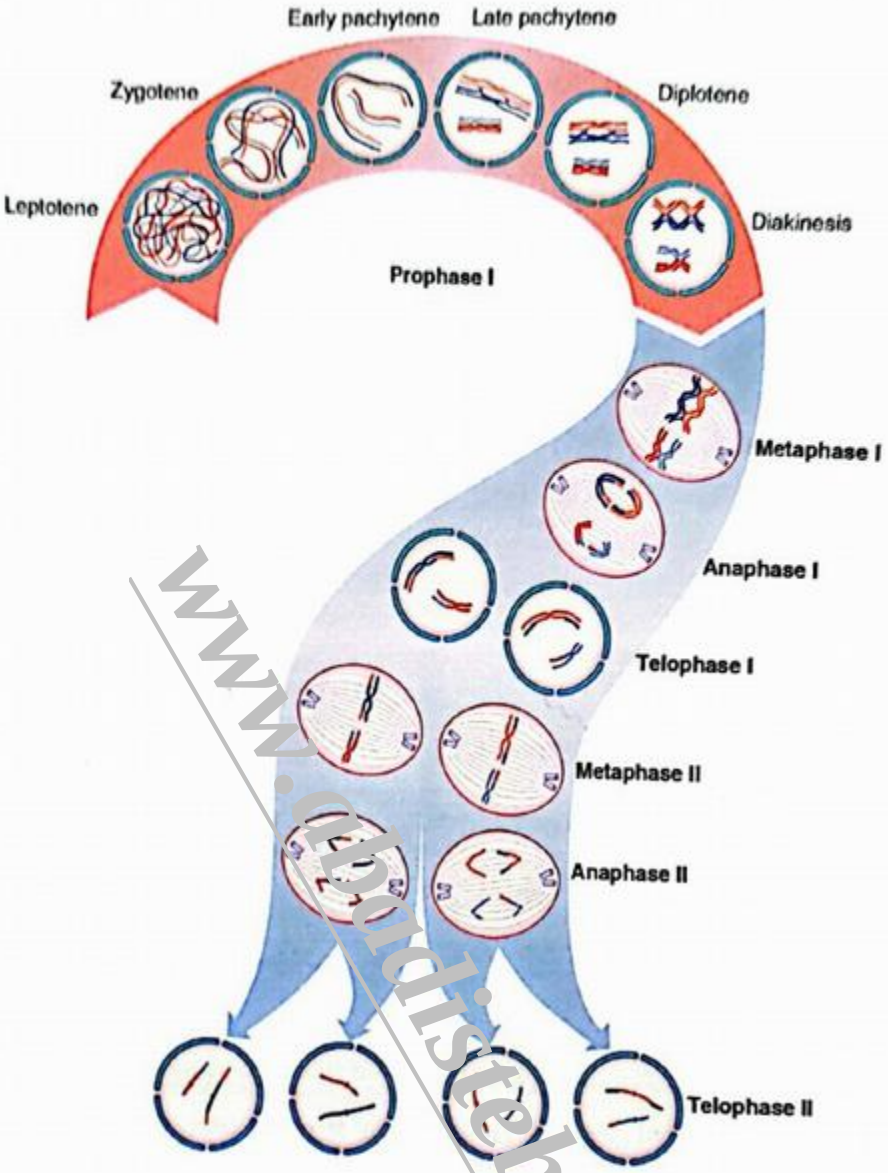
همانندسازی معمولاً در نقاط متعددی بر روی کروموزوم شروع می‌شود (فصل ۲). همانندسازی جفت کروموزوم‌های هومولوگ معمولاً به‌صورت هماهنگ، رخ می‌دهد با این حال همواره همانندسازی یکی از کروموزوم‌های X، با تأخیر صورت می‌گیرد (فصل ۹). این کروموزوم X، غیرفعال می‌باشد که کروماتین جنسی یا به اصطلاح جسم بار barr body را تشکیل می‌دهد، که می‌توان طی اینترفاز در سلول‌های سوماتیک فرد مؤنث مشاهده کرد. مطالعه این کروموزوم یک روش نامطلوب برای تعیین جنسیت بود که با آنالیز سلول‌های بدست آمده از نمونه‌های موکوس دهانی-اسمیر دهانی انجام می‌شد. اینترفاز طی فازنسبتا کوتاه G2 تکمیل می‌شود و در آن کروموزوم‌ها شروع به متراکم شدن می‌کنند تا برای تقسیم میتوز بعدی آماده شوند.

میوز

میوز فرآیند تقسیم هسته می‌باشد که در طی آخرین مرحله تشکیل گامت اتفاق می‌افتد. میوز با میتوز از سه جهت تفاوت اساسی دارد.

۱. میتوز موجب می‌شود که هر سلول دختری، دارای یک مجموعه کروموزومی دیپلوئید کامل (۴۶) باشد اما در میوز تعداد کروموزوم‌های دیپلوئید نصف می‌شود به طوری که هر گامت بالغ، یک مجموعه هاپلوئید ۲۳ کروموزومی را دریافت می‌کند.

www.abadistel.pub



شکل ۱۳-۳ مراحل میوز.

www.abdisteb.pub

بنابراین احتمال این‌که هریک از دو گامت دارای کروموزوم یکسانی باشند بسیار اندک خواهد بود. این نوع پراکندگی DNA به درون گامت‌های متفاوت، گاهی به‌عنوان برخوردن یا تلاطم ژنی (gene shuffling) نامیده می‌شود.

جدول ۳-۳ تفاوت در گامتوژنز در مردان و زنان

	مردان	زنان
آغاز	بلوغ	اوائل زندگی رویایی
مدت	۶۵-۶۰ روز	۵۰-۱۰ سال
تعداد میوزها در تشکیل گامت‌ها	۵۰۰-۳۰	۳۰-۲۰
تولید گامت در هر میوز	۴ اسپرماتید	۱ تخمک + ۳ جسم قطبی
تعداد گامت‌ها	۲۰۰-۱۰۰ میلیون	۱ تخمک در هر اسپرم در هر انزال چرخه قاعدگی

گامتوژنز

فرایند گامتوژنز، تفاوت‌های اساسی در مردان و زنان نشان می‌دهد (جدول ۳-۳) و درصورت بروز خطا در مراحل گامتوژنز، پیامد بالینی کاملاً واضح و مشخصی ایجاد می‌شود.

تخمک‌زایی یا اووژنز

تخمک‌های بالغ، توسط یک‌سری مراحل پیچیده و حدواسط از اوگونی‌ها ایجاد می‌شوند. اووگونی‌ها، خود نیز از سلول‌های زایشی اولیه، طی فرایندی، شامل ۳۰-۲۰ تقسیم میتوز که در

DNA مختص تمام ژن‌ها، مثل نقاط حفاظت شده اتصال اینترون- اگزون، توالی‌های پروموتر، جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون و چهارچوب خوانش باز[1](ORFs) را نیز بیابند

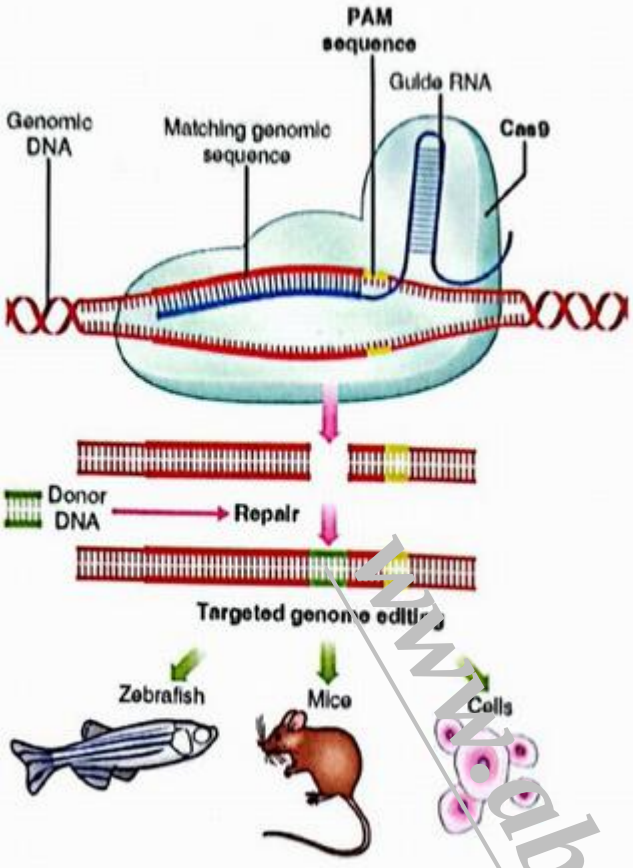
شناسایی یک ژن مشابه با یک ژن شناخته شدهٔ مسبب یک ناهنجاری وراثتی تشخیص داده شده می‌تواند آن را به‌عنوان یک ژن کاندید احتمالی برای سایر ناهنجاری وراثتی دارای فنوتیپ مشابه پیشنهاد کند. برای مثال شناسایی جهش‌هایی در ژن کانکسین ۲۶[2] (که برای یکی از پروتئین‌هایی رمز می‌کند که اتصالات منفذ دار را بین سلول‌ها می‌سازند) که مسبب اختلال شنوایی حسی عصبی یا ناشنوایی می‌باشد منجر به شناسایی سایر کانکسین‌های مسئول اختلال شنوایی وراثتی یا ناشنوایی شده است.

آزمایشات تأییدی که یک ژن کاندید همان ژن بیماری است

یافتن جهش‌های از دست دادن عملکرد یا جهش‌های مختلف چندگانهٔ که باعث یک فنوتیپ می‌شوند مدرکی متقاعدکننده را فراهم می‌آورد که یک ژن بالقوه کاندید، (در واقع) در ارتباط با یک بیماری است. برای مثال در نبود اطلاعات عملکردی در اثبات تأثیر جهش p.Phe508del بر روی پروتئین CFTR، تأیید این‌که جهش‌هایی در ژن *CFTR* مسبب فیبروز کیستی بوده‌اند توسط جهش بی‌معنی[3] p.Gly542X امکان‌پذیر شد.

تایید بیشتر به اینصورت حاصل شد که ژن کاندید در بافت‌های مربوطه در مراحل مرتبط تکوینی بیان شود. تهیه یک مدل حیوانی ترانسژنیک به‌وسیله وارد کردن همان جهش درون ژن هومولوگ در سایر گونه‌ها که اشکال فنوتیپی مشابه با موارد مشاهده شده در افراد مبتلا به ناهنجاری را نشان می‌دهد و یا برگشت فنوتیپ طبیعی توسط ترانسفکسیون[4] ژن طبیعی به داخل یک رده سلولی، مدرک نهایی را دال بر این‌که ژن کاندید و ژن بیماری یکی بوده و یکسان هستند، فراهم می‌کند.

تولید حیوانات ترانسژنیک زمان‌بر و پرهزینه است، ولی یک تکنولوژی ویراستاری ژنومی جدید به‌نام CRISPER/CAS9[5] (خوشه‌های منظم تکراری کوتاه و پالیندرومیک) یک ابزار قدرتمندی جهت بررسی موتاسیون ژنتیکی در بیماران در



شکل ۲-۴، تصویر شماتیک ویرایش ژنوم با استفاده از فن آوری CRISPR/Cas9. یک RNA راهنما (gRNA) برای مطابقت با ناحیه ژنومی مورد نظر طراحی شده است. مولکول gRNA برای هدف قرار دادن توالی ژنومی حدود ۱۹ تا ۲۳ جفت باز در سمت '۵ توالی PAM (توالی NGG) طراحی شده، این gRNA نوکلئاز Cas9 را به محل مورد نظر جذب می‌کند و دو رشته را به کار می‌گیرد (با قیچی نشان داده می‌شود). توالی DNA دهنده از طریق تعمیر وابسته به همولوژی وارد توالی هدف شده است. از فناوری CRISPR/Cas9 می‌توان برای تولید سلول‌های اصلاح شده انسانی و یا باکتریایی جهت مطالعات آزمایشگاهی in vitro یا طیف وسیعی ازمدل‌های مختلف حیوانی برای بررسی شرایط in vivo استفاده کرد.

سیستم‌های سلولی یا مدل‌های حیوانی است (شکل ۲-۴). این سیستم از یک RNA راهنما (gRNA) استفاده می‌کند که به وسیله توالی‌های مکمل (بخش‌هایی از توالی هدف که با gRNA جفت شده است م) از نوکلئاز Cas9 برای لکوس هدف استفاده می‌کند تا شکست دو رشته‌ای در DNA (DSB)[6] انجام شود. (به این مفهوم که gRNA با توالی هدف خود جفت شده و نوکلئاز cas9 از محل اتصال سبب شکست DNA دو رشته ایی می‌شود م) (این DSBها می‌توانند برای برخی از توالی‌های خاص از طریق مکانیسمی که با سیستم ترمیمی شباهت دارد (ترمیم به واسطه

1. open reading frames
2. connexin 26
3. nonsense
4. transfection: وارد م DNA الوده کردن یک سلول با
5. Cluster regularly interspaced short palindromic repeat
6. DSB: Double Strand Breaks

www.abadisteb.pub