فهرست مطالب

فصل ۱. تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی ... ۱۳

گرگور مندل و قوانین وراثت ... ۱۳

DNA به عنوان اساس وراثت ... ۱۷

مکس سرکه ... ۱۷

منشاء ژنتیک پزشکی ... ۱۸

پیشرفت‌های بزرگ اخیر ... ۲۲

تأثیر اجتماعی پیشرفت‌ها در ژنتیک ... ۲۵

فصل ۲. اساس سلولی و مولکولی وراثت ... ۲۸

سلول ... ۲۸

DNA: ماده وراثتی ... ۲۹

ساختار کروموزوم ... ۳۱

انواع توالی‌های DNA ... ۳۱

رونویسی ... ۳۸

ترجمه ... [illegible]

رمز ژنتیکی ... [illegible]

تنظیم بیان ژن ... ۴۱

سنتز DNA از روی RNA ... ۴۲

جهش‌ها ... ۴۳

جهش‌ها و جهش‌زایی ... ۴۹

فصل ۳. کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی ... ۵۴

کروموزوم‌های انسان ... ۵۴

روش‌های بررسی کروموزوم ... ۵۷

سیتوژنتیک مولکولی ... ۵۷

نام‌گذاری کروموزوم ... ۵۹

تقسیم سلولی ... ۶۱

گامتوژنز ... ۶۶

ناهنجاری‌های کروموزمی ... ۶۸

فصل ۴. شناخت عامل بیماری‌های تک‌ژنی از طریق شناسایی ژن‌های بیماریزا ... ۸۱

شناسایی ژن‌های بیماریزای انسانی به روش مستقل از مکان ژن ... ۸۲

گاونینگ بر اساس مکان ... ۸۳

پروژه ژنوم انسان ... ۸۶

شناسایی علل ژنتیکی اختلالات تک‌ژنی توسط توالی‌یابی نسل بعدی ... ۸۸

فصل ۵. تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص اختلال‌های تک‌ژنی ... ۹۱

PCR (پلیمراز زنجیره‌ای پلی‌مراز) ... ۹۱

گلوگ چندشکلی‌های توالی DNA ... ۹۲

[illegible]های دورگه‌سازی اسید نوکلئیک ... ۹۶

تشخیص جهش‌ها ... ۹۹

روش‌هایی برپایه توالی‌یابی ... ۱۰۳

بررسی مقدار (ژن) ... ۱۰۷

توالی‌یابی ژنومی به عنوان یک آزمایش تشخیص بالینی ... ۱۱۰

فصل ۶. الگوهای وراثت ... ۱۱۶

مطالعات فامیلی ... ۱۱۶

توارث مندلی ... ۱۱۶

آل‌های چندگانه و صفات کمپلکس ... ۱۲۹

پیش‌اندازی ... ۱۳۰

موزائیسم ... ۱۳۱

دیزومی تک‌والدی ... ۱۳۲

جک‌گذاری ژنومی ... ۱۳۳

وراثت میتوکندریایی ... ۱۳۸

فصل ۷. ژنتیک جمعیت و محاسباتی ... ۱۴۱

فراوانی آل‌ها در جمعیت‌ها ... ۱۴۱

چندشکلی ژنتیکی ... ۱۴۹

آنالیز تفکیک ... ۱۴۹

پیوستگی ژنتیکی ... ۱۵۱

تداخلات پزشکی و اجتماعی ... ۱۵۶

www.abadisteb.pub

نتیجه‌گیری ۱۵۷

فصل ۸. محاسبهٔ ریسک (تخمین ریسک) ۱۵۹

تئوری احتمالات ۱۵۹
توارث اتوزومی غالب ۱۶۱
توارث اتوزومی مغلوب ۱۶۴
توارث وابسته به X مغلوب ۱۶۵
استفاده از مارکرهای پیوسته ۱۶۷
قضیه بایز و غربالگری پیش از تولد ۱۶۷
ریسک تجربی ۱۶۸

فصل ۹. ژنتیک تکوین ۱۷۲

لقاح و گاسترولاسیون ۱۷۲
خانواده‌های ژنی تکوینی ۱۷۶
کمان‌های حلقی ۱۹۱
نقش مژک‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی ۱۹۳
دست و پا مدلی برای تکوین ۱۹۴
ژن‌های تکوینی و سرطان ۱۹۹
اثر مکانی و ژن‌های تکوینی ۲۰۱
مول‌های هیداتیدی شکل ۲۰۱
اپی‌ژنتیک و تکوین ۲۰۲
تعیین جنسیت و ناهنجاری‌های تکوین جنسی ۲۰۵
دوقلویی ۲۱۰

فصل ۱۰. ژنتیک بیماری‌های شایع، چندژنی و چندعاملی ۲۱۷

انواع و مکانیسم‌های استعداد ژنتیکی ۲۱۷
روش‌های تعیین استعداد ژنتیکی در بیماری‌های شایع ۲۱۸
وراثت چندژنی و توزیع طبیعی ۲۲۲
وراثت چندعاملی ـ مدل استعداد/ آستانه ۲۲۳
شناسایی ژن‌های عامل اختلالات چندعاملی ۲۲۵
امتیازات ریسک چند ژنی ۲۳۰
مدل‌های بیماری برای توارث چندعاملی ۲۳۲

فصل ۱۱. غربالگری بیماری‌های ژنتیکی ۲۴۱

غربالگری افراد در معرض خطر ۲۴۱
شناسایی حاملین بیماری‌های اتوزومی مغلوب و وابسته به X ۲۴۱
تشخیص پیش از بروز علائم بیماری‌های اتوزومی غالب ۲۴۴
ملاحظات اخلاقی در مورد شناسایی حاملین و آزمایشات پیش‌بینی‌کننده ۲۴۶
غربالگری جمعیت‌ها ۲۴۷
معیار انجام برنامه‌های غربالگری ۲۴۷
غربالگری پیش و پس از تولد ۲۴۹
غربالگری حاملین در جمعیت‌ها ۲۵۲
ثبت موارد ژنتیکی ۲۵۵

فصل ۱۲. هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۵۷

ساختار هموگلوبین ۲۵۷
بیان هموگلوبین در مراحل مختلف تکوین ۲۵۸
ساختار زنجیره گلوبین ۲۵۹
نقش و کنترل بیان هموگلوبین ۲۶۰
اختلالات هموگلوبین ۲۶۰
تنوع بالینی هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۶۹
غربالگری پیش از تولد و غربالگری دورهٔ نوزادی هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۷۰

فصل ۱۳. ایمونوژنتیک ۲۷۲

ایمنی ۲۷۲
ایمنی ذاتی ۲۷۲
ایمنی اکتسابی اختصاصی ۲۷۵
اختلالات نقص ایمنی ارثی ۲۸۵
گروه‌های خونی ۲۹۱

فصل ۱۴. ژنتیک سرطان ۲۹۶

تفاوت بین عوامل ژنتیکی و محیطی در سرطان ۲۹۸
انکوژن‌ها ۳۰۰
ژن‌های سرکوبگر تومور ۳۰۷
اپی‌ژنتیک و سرطان ۳۱۲
ژنتیک سرطان‌های شایع ۳۱۵
پروفایل DNA تومور و حالت‌های جهش و بار ۳۱۷
جهشی تومور ۳۱۷
سندرم‌های سرطانی توارثی ۳۲۱
مشاورهٔ ژنتیک در سرطان‌های وراثتی ۳۲۹
غربالگری برای سرطان‌های خانوادگی ۳۳۰

www.abadisteb.pub

کدام روش درمانی مناسب‌تر است؟ ۳۳۷

فصل ۱۵. فارماکوژنومیکس، پزشکی دقیق و درمان بیماری‌های ژنتیک ۳۴۲

فارماکوژنومیک ۳۴۲
متابولیسم داروها ۳۴۳
تفاوت‌های ژنتیکی که با اثرات داروها آشکار شده است ۳۴۴
پزشکی دقیق ۳۴۷
درمان بیماری‌های ژنتیکی ۳۴۹
روش‌های درمانی با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب ۳۵۴
ژن‌درمانی ۳۵۵
ایجاد تغییر در RNA ۳۶۰
اصلاح ژن هدف ۳۶۲
درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی ۳۶۳

فصل ۱۶. ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های دیسمورفیک و ناتوانی‌های ذهنی ۳۶۹

بروز ۳۶۹
تعریف و طبقه‌بندی نقایص تولد ..... [illegible]
علل ژنتیکی بروز ملفورماسیون (بدشکلی) ..... [illegible]
عوامل محیطی مؤثر در بروز ناهنجاری (تراتوژن‌ها) ۳۸۳
ملفورماسیون‌هایی با عامل ناشناخته ۳۹۰
مشاوره ۳۹۱
ناتوانی ذهنی (ID) ۳۹۱

فصل ۱۷. بیماری‌های کروموزومی ۴۰۵

میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی ۴۰۵
ناهنجاری کروموزوم‌های جنسی ۴۱۰
سندرم‌های حذف کروموزومی "کلاسیک" ۴۱۶
ریزآرایه‌های کروموزومی/ ریزآرایه‌های ۴۱۹
اختلالات کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری ۴۲۷
سندرم‌های شکست کروموزومی ۴۲۷
اندیکاسیون‌های آنالیز ریزآرایه کروموزومی ۴۳۱

فصل ۱۸. خطاهای مادرزادی متابولیسم ۴۳۴

اختلالات متابولیسم اسید آمینه و پپتیدها ۴۳۵
اختلالات متابولیسم کربوهیدرات‌ها ۴۴۲
اختلالات متابولیسم استروئیدها ۴۴۳
بیماری‌های متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها ۴۴۵
اختلالات ذخیره‌ای لیزوزوم‌ها ۴۴۶
اختلالات متابولیسم پورین، پیریمیدین و نوکلئوتیدها ۴۵۰
اختلالات متابولیسم پورفیرین و هِم ۴۵۱
بیماری‌های عناصر نادر و فلزها ۴۵۲
اختلالات پروکسیزوم ۴۵۵
بیماری‌های متابولیسم اسیدهای چرب و کتون‌بادی‌ها ۴۵۶
بیماری‌های متابولیسم انرژی ۴۵۷
تشخیص پیش از تولد اختلالات متابولیسم مادرزادی ۴۶۰

فصل ۱۹. بیماری‌های تک‌ژنی ۴۶۲

بیماری‌های نورودژنراتیو ۴۶۲
CADASIL و زوال عقل زودرس ۴۶۵
نوروپاتی‌های محیطی وراثتی ۴۶۷
بیماری نورون‌های حرکتی ۴۷۲
بیماری‌های عصبی پوستی ۴۷۳
دیستروفی‌های عضلانی ۴۷۹
بیماری‌های تنفسی ۴۸۵
بیماری‌های وراثتی قلبی (ICCs) ۴۹۱
بیماری‌های بافت پیوندی ۴۹۴
بیماری‌های کلیه ۵۰۲
اختلالات خون ۵۰۶

فصل ۲۰. تشخیص پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل ۵۱۴

روش‌های مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد ۵۱۴
غربالگری قبل از تولد ۵۲۰
اندیکاسیون‌های تشخیص پیش از تولد ۵۲۵
مشکلات ویژه در انجام تشخیص پیش از تولد ۵۲۸
ختم حاملگی (سقط جنین) ۵۳۰
تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) ۵۳۱
روش‌های کمک باروری و تأثیر آنها روی بیماری‌های ژنتیکی ۵۳۳
درمان پیش از تولد ۵۳۶

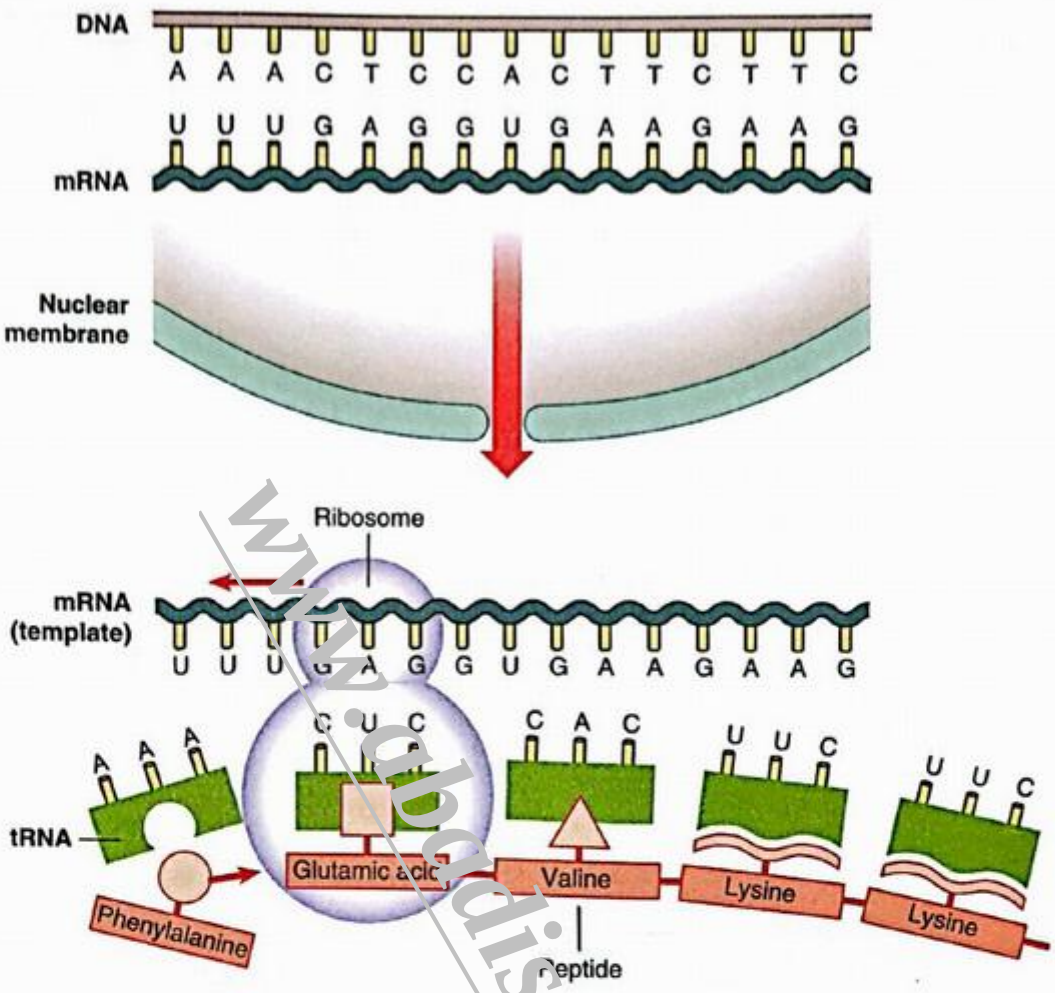
www.abadisteb.pub

فصل ۲۱. مشاوره ژنتیکی ۵۳۸
تعاریف ۵۳۸
رسیدن به تشخیص ۵۳۸
محاسبه و ارائه ریسک ۵۴۰
ارائه راه حل ۵۴۱
برقراری ارتباط و حمایت از بیمار ۵۴۱
مشاوره ژنتیکی ـ دستوری یا غیردستوری؟ ۵۴۲
بازده مشاورهٔ ژنتیکی ۵۴۲
حالت‌های خاص در مشاوره ژنتیکی ۵۴۳

فصل ۲۲. مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی ۵۴۸
اصول کلی ۵۴۹
مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک ۵۵۲
مشکلات اخلاقی و خواسته‌های عمومی ۵۵۷
نتیجه‌گیری ۵۶۱

واژه‌نامه ۵۶۳
ضمیمه. وب‌سایت‌ها و پایگاه‌های اطلاعات بالینی ۶۰۳
سؤالات چندگزینه‌ای ۶۰۵
سؤالات موردمحور ۶۱۹
پاسخ سؤالات چندگزینه‌ای ۶۲۷
پاسخ سؤالات موردمحور ۶۴۳
پاسخ سناریوهای بالینی و مباحث ۶۵۳
واژه‌یاب ۶۶۷

www.abadisteb.pub



شکل ۹-۲. نمایی از مسیر ترجمه اطلاعات ژنتیکی به پروتئین.

www.ghadisteb.pub

ریبوزوم‌ها که به یک مولکول mRNA متصل هستند، **پلی‌ریبوزوم** یا **پلی‌زوم** نامیده می‌شوند. در ریبوزوم‌ها، mRNA الگوی تولید توالی اختصاصی اسید آمینه‌های یک پلی‌پپتید خاص را دیکته می‌کند.

RNA ی ناقل[1]

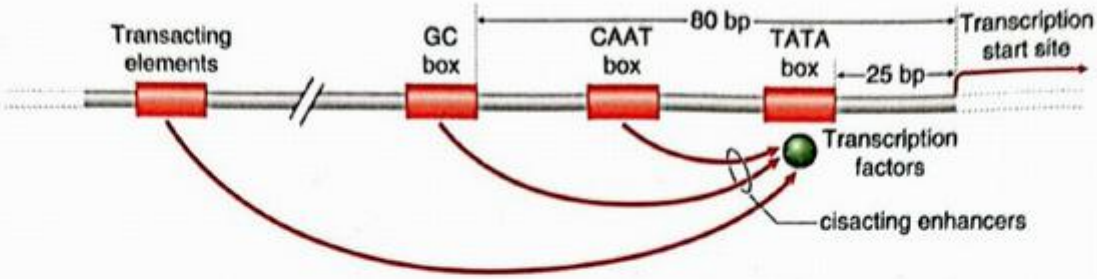
در سیتوپلاسم، شکل دیگری از RNA به نام **tRNA** وجود دارد. برای ورود اسید آمینه به ساختمان یک **زنجیره پلی‌پپتیدی** لازم است آنها به وسیله واکنش با آدنوزین تری‌فسفات (ATP) به مولکول tRNA اختصاصی به صورت کووالان متصل شوند. این اتصال با فعالیت آنزیم آمینواسیل tRNA سنتتاز صورت می‌گیرد. ریبوزوم به همراه rRNAهای خود، در طول mRNA حرکت می‌کند و آمینواسیدها با ایجاد پیوندهای پپتیدی به زنجیره پلی پپتیدی در حال سنتز متصل می‌شوند. این واکنش به وسیله آنزیم پپتیدیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود (**شکل ۹-۲**).

تغییرات پس از ترجمه

بسیاری از پروتئین‌ها قبل از اینکه ساختار و فعالیت طبیعی خود را به‌دست آورند، متحمل **تغییرات پس از ترجمه** می‌شوند. این تغییرات شامل تغییرات شیمیایی زنجیره جانبی اسیدهای آمینه (مثل هیدروکسیلاسیون، متیلاسیون)، اضافه‌شدن اجزای کربوهیدراتی یا لیپیدی (مثل گلیکوزیلاسیون) یا برش پروتئولیتیک پلی‌پپتیدها (مثل تبدیل پروانسولین به انسولین) می‌باشد.

این تغییرات پس از ترجمه با کمک چند توالی کوتاه اسید آمینه‌ای اختصاصی به نام **توالی‌های مشخص‌کننده محل پروتئین**[2] موجود در پروتئین‌های تازه سنتز شده باعث انتقال پروتئین به محل اختصاصی خود (مثل هسته سلول) و یا ترشح آنها از سلول می‌شوند.

1- Transfer RNA
2- Localization sequences



شکل ۱۰-۲. شکل فرضی عوامل تنظیم بیان ژن.

است. از ۲۲ عدد tRNA میتوکندریایی، ۸ تا می‌توانند رمزهایی را شناسایی کنند که تنها در موقعیت سوم متفاوتند. ۱۴ تا از آنها می‌توانند رمزهایی را شناسایی کنند که دو باز اول آنها همسان است ولی باز سوم آنها یک پورین یا پیریمیدین می‌باشد. چهار رمز باقیمانده به عنوان رمزهای خاتمه ترجمه عمل می‌کنند (جدول ۱-۲ را ببینید).

تنظیم بیان ژن

بسیاری از فرایندهای سلولی و در نتیجه بسیاری از ژن‌هایی که بیان می‌شوند در تمام سلول‌ها مشترک هستند. مثلاً ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های ریبوزومی، کروموزومی و اسکلت سلولی چیزی به نام **ژن‌های خانه‌دار**[1] را تشکیل می‌دهند. برخی سلول‌ها یک پروتئین خاص را در بافت خاص یا در زمان خاصی از تکوین به میزان بیشتری بیان می‌کنند مثل هموگلوبین در سلول‌های قرمز خون. این نوع کنترل انتخابی بیان ژن می‌تواند در سطوح مختلفی اعمال شود.

کنترل رونویسی

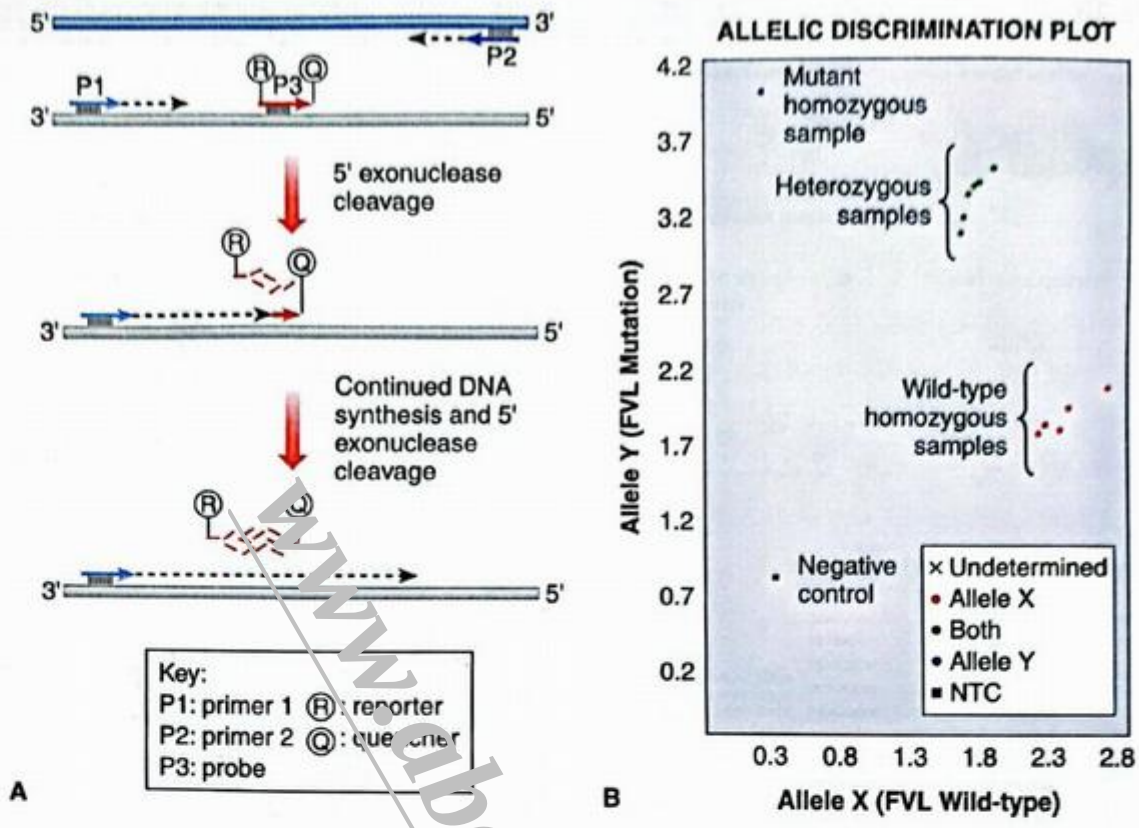
کنترل رونویسی می‌تواند به صورت دایمی یا برگشت‌پذیر و توسط عوامل متعدد محیطی (نظیر هورمون‌ها) و ژنتیکی (سیگنالینگ سلولی) اعمال شود. این پدیده به وسیله مکانیسم‌های متعددی از قبیل موارد زیر اعمال می‌شود: مولکوهای انتقال‌دهندهٔ پیام که به توالی‌های تنظیمی در DNA به نام **عناصر پاسخ دهنده**[2] متصل می‌شوند، گیرنده‌های درون سلولی که **گیرنده‌های هسته‌ای هورمون‌ها**[3] نام دارند، و گیرنده‌های اختصاصی لیگاندهای خاص موجود در سطح سلول که در **انتقال پیام** دخلیند.

تمام این مکانیسم‌ها بواسطه اتصال عوامل رونویسی به عناصر پروموتری در ساختمان DNA بر روی رونویسی اثر می‌گذارند. این عناصر در ۲۰۰bp سمت ′۵ یا بالادست اغلب ژن‌های یوکاریوتی قرار دارند و ناحیه پروموتر نامیده می‌شوند که سبب فعال شدن RNA پلی‌مراز می‌شوند (**شکل ۱۰-۲**). پروموترها را می‌توان به‌طور کلی به دو دستهٔ پروموترهای حاوی جعبه TATA و پروموترهای غنی از GC تقسیم‌بندی کرد. جعبه TATA که در حدود ۲۵bp بالادست نقطهٔ شروع رونویسی قرار دارد، بر آغاز رونویسی در یک سطح پایه و به صورت دایمی نقش دارد و جهش در آن می‌تواند باعث تغییر نقطهٔ شروع رونویسی گردد. جعبه GC که حدود ۸۰bp بالادست نقطهٔ شروع رونویسی قرار دارد سطح پایه عمل رونویسی جعبه TATA را افزایش می‌دهد.

عناصر تنظیمی ناحیه پروموتر به صورت **سیس عمل می‌کنند**[4]، یعنی آنها فقط بیان ژن مجاور خود بر روی همان مولکول DNA را تحت تأثیر قرار می‌دهند، در حالی که عوامل رونویسی به صورت **ترانس عمل می‌کنند**[5]، یعنی روی هر دو کپی یک ژن موجود بر روی هر کروموزوم (هومولوگ) عمل می‌کنند و خودشان توسط ژن‌های واقع در مناطق دور دست سنتز می‌شوند. توالی‌های DNA نظیر جعبه‌های GC و CAAT که فعالیت رونویسی را افزایش می‌دهند، افزایش‌دهنده[6] نامیده می‌شوند. عناصر تنظیمی منفی یا **خاموش‌کننده**[7] هم وجود دارند که رونویسی را مهار می‌کنند. علاوه بر این، توالی‌های کوتاه DNA هم وجود دارند که معمولاً ۵۰۰bp تا ۳kb طول داشته، مانع تأثیر گذاشتن عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور بر روی بیان یکدیگر می‌شوند. این توالی‌ها **عناصر مرزی**[8] نامیده می‌شوند.

1- Housekeeping genes
2- Response elements
3- Hormone nuclear receptor
4- Cis-acting
5- Trans-acting
6- Enhancer
7- Silencers
8- Boundary elements

www.abadistelpub



شکل ۱۱-۵. روش Real-time PCR برای شناسایی جهش فاکتور V لیدن. A. روش TaqMan. در این روش از دو پرایمر P1 و P2 که مکمل دو طرف توالی جهش مورد نظر هستند، جهت تکثیر توالی استفاده می‌شود. و همچنین از یک پروب P3 که با دو فلئوروفور نشان‌دار شده و اختصاصی جهش موردنظر است بهره می‌گیرند. یک فلئوروفور گزارشگر (R) به انتهای ۵´ پروب P3 و یک فلئوروفور خاموش‌کننده (Q) به انتهای ۳´ پروب P3 متصل می‌شود. در طی واکنش PCR، آنزیم پلیمراز، با فعالیت ۵´-اگزونوکلئازی خود، به صورت پیش‌رونده پروب را تجزیه نموده و رنگ‌های گزارشگر و خاموش‌کننده از هم جدا می‌شوند و در نتیجه فلئوروفور گزارشگر از خود سیگنال فلئورسنت ساطع می‌نماید. B. نمودار تعیین ژنوتیپ با روش TaqMan. هر نمونه با دو پروب بررسی می‌شود که یکی از آنها اختصاصی آلل جهش‌یافته و دیگری ویژهٔ آلل طبیعی است. قدرت فلئورسانس مربوط به دو پروب بر روی نمودار ترسیم شده است (آلل طبیعی بر روی محور X و آلل جهش‌یافته بر روی محور Y). هر نمونه با یک نقطه نشان داده می‌شود. نمونه‌ها براساس ژنوتیپ به سه دسته تقسیم می‌شوند: هموزیگوت سالم، هموزیگوت جهش‌یافته و هتروزیگوت. کنترل بدون الگو- NTC[1]

روش‌هایی برپایه توالی‌یابی

وقتی که گمان می‌رود یک بیمار دارای جهش در ژن یا ژن‌های خاصی باشد و آن بیماری بتواند در اثر جهش‌های مختلف در آن ژن یا ژن‌ها ایجاد شود، در این صورت، روش‌های توالی‌یابی، رایج‌ترین تکنیک‌ها برای غربالگری جهش می‌باشند.

توالی‌یابی سانگر

روش استاندارد طلایی[2] برای غربال‌گری جهش، تعیین توالی DNA با روش خاتمه سنتز زنجیره توسط دی‌دئوکسی نوکلئوتیدها[3] است که در دههٔ ۱۹۷۰ توسط فرد سنگر[4] ابداع شده است. این روش ابتدا، با استفاده از نشان دار کردن با رادیواکتیو و تفسیر دستی داده‌ها انجام می‌گرفت. استفاده از فلورسانس برای نشان‌دار کردن که به وسیله سیستم‌های لیزری کامپیوتری آشکار می‌شوند، باعث افزایش سهولت انجام آن و نیز توان به‌کارگیری همزمان آن برای چندین نمونه شده است. دستگاه‌های تعیین توالی موئینه امروزی قادرند حدود ۱ مگاباز

1- No template control
2- Gold standard
3- Dedeoxy chain termination
4- Fred Sanger

www.abadisteb.pub

شکل ۴-۱۸. زالی جلدی ـ چشمی تیپ ۱. A. یک زن قفقازی جوان. موهای بسیار کمی تولید پیگمان دارد و موها کاملاً سفید نیستند. B. همان یک بیمار دیگر. به ابروها و مژه‌های سفید، و استرابیسم و trans-illumination عنبیه دقت کنید.

طوری بعضی از بیماران با زالی فعالیت تیروزینازی کاهش یافته دارند و تیروزیناز مثبت[1] نامیده می‌شوند. معمولاً این جمعیت از لحاظ بالینی با تکوین متغیر وابسته به سن رنگدانه‌ای مو و پوست آنها انعکاس پیدا می‌کند. هر دو نوع را تحت عنوان زالی جلدی ـ چشمی مرتبط با ژن تیروزیناز نوع ۱ یا (OCA) می‌شناسند.

OCA نوع ۱ ناشی از واریانت‌هایی در ژن تیروزیناز (TYR) است که روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ قرار دارند. با این وجود مطالعات پیوستگی در تعدادی خانواده با زالی جلدی - چشمی مثبت، دخالت ژن تیروزیناز را رد کرده‌اند. تعدادی از این خانواده‌ها در ژن P، همولوگ انسانی ژن موشی به نام رقت چشم صورتی[2] یا به اختصار چشم صورتی[3]، واقع و در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ دارای واریانت‌هایی می‌باشند. این حالت را زالی جلدی ـ چشمی نوع ۲ یا OCA-2 می‌نامند. OCA3 به واریانت‌هایی در ژن کدکننده پروتئین ۱ وابسته به تیروزیناز (TYRP1) روی کروموزوم 9p23 و همچنین چهار جایگاه دیگری که ژن‌های مسبب در آنها شناسایی شده‌اند، نسبت داده می‌شود. این ژن‌ها فرم خفیف آلبینیسم را ایجاد می‌کنند.

اختلالات چرخهٔ اوره

چرخه اوره مسیر متابولیسمی ۵ مرحله‌ای است که در سلول‌های کبدی اتفاق می‌افتد و طی آن نیتروژن زاید حاصل از گروه‌های آمین اسید آمینه‌های حاصل از تجزیه طبیعی پروتئین‌ها حذف می‌شود. این چرخه دو مولکول آمونیاک و یک مولکول بی کربنات را به اوره تبدیل می‌کند (شکل ۴-۱۸). نقص آنزیم‌های چرخه اوره باعث عدم تحمل پروتئین به خاطر تجمع آمونیاک در بدن یا به عبارتی افزایش آمونیاک (هیپرآمونیمی) می‌گردد. افزایش سطح آمونیاک برای سیستم عصبی مرکزی سمی است و می‌تواند به کما منجر شود، همچنین در بعضی اختلالات چرخهٔ اوره اگر درمان صورت نگیرد می‌تواند باعث مرگ شود. اختلالات متنوع چرخهٔ اوره در مجموع نادر و از لحاظ انفرادی بسیار نادر هستند. همه آنها به صورت اختلالات اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند به جز نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز که به صورت وابسته به X به ارث می‌رسد. سایر بیماری‌های این گروه شامل سیترولینمی، آرژینوسوکسینات اسیدوری، و سندرم هایپرآمونمیا ـ هایپراورنیتینمیا ـ هموسیترولینما می‌باشند.

بیماری‌های متابولیسم اسید آمینه‌های سولفوردار

هموسیستینوری

هموسیستینوری یک اختلال IEM آمینواسید گوگرددار است که با نقص سیستاتیونین β سنتاز و به صورت مغلوب به ارث می‌رسد و با ناتوانی‌های یادگیری، حملات ناگهانی، ترومبوفیلی، پوکی استخوان، انحنای ستون مهره‌ها (اسکلیوزیس)، فرورفتگی سینه (pectus excavatum)، انگشتان دست و پای بلند (آراکنودا کتیلی) (شکل ۵-۱۸) و گرایش به دررفتگی عدسی‌های چشم مشخص می‌شود. بنابراین ویژگی‌های بدنی مشابه اختلال اتوزومی غالب سندرم مارفان هستند.

غربالگری هموسیستینوری به وسیله آزمایش سیانید نیتروپرزید انجام می‌گیرد. این آزمایش افزایش سطح هموسیستین در ادرار را تشخیص می‌دهد. تشخیص به وسیله

1- Tyrosinase positive
2- Pink-eyed dilution
3- Pink-eye

www.abdisteb.pub