فهرست مطالب

مقدمه مترجمان ٦

پیشگفتار ۷

بخش سه: تنوع ژنتیکی میان افراد و گونه‌ها ۹

۱۱. مروری بر تنوع ژنتیکی انسان ۱۱

۱۱.۱ خاستگاه تنوع توالی DNA ۱۲

۱۱.۲ ترمیم DNA ۱۹

۱۱.۳ ژنومیکس جمعیت و مقیاس تغییرات ژنتیکی انسان ۲۸

۱۱.۴ تنوع ژنتیکی عملکردی و تنوع پروتئین ۴۷

۱۱.۵ تنوع ژنتیکی فوق‌العاده در سیستم ایمنی اکتسابی ۵۵

خلاصه فصل ۷۰

منابعی برای مطالعه بیشتر ۷۳

۱۲. ژنتیک جمعیت انسانی ۷۵

۱۲.۱ فراوانی آللی و فراوانی ژنوتیپ: تعادل هاردی-واینبرگ ۷۵

۱۲.۲ فراوانی هاپلوتیپ و عدم تعادل پیوستگی ۸۰

۱۲.۳ تغییر فراوانی آللی ۸۷

۱۲.۴ ساختار جمعیتی و درون‌آمیزی ۹۸

خلاصه فصل ۱۰۶

منابعی برای مطالعه بیشتر ۱۰۸

۱۳. ژنومیک مقایسه‌ای و تکامل ژنوم ۱۰۹

۱۳.۱ ژنومیک مقایسه‌ای ۱۱۰

۱۳.۲ مضاعف‌شدگی ژنی، تفاوت گونه‌ها از نظر تعداد ژن‌ها و مزیت‌های تکاملی اگزون‌ها ۱۲۸

۱۳.۳ تکامل کروموزوم‌های پستانداران ۱۴۶

۱۳.۴ تکامل توالی‌های تنظیمی و منشا توالی‌های عملکردی ترانسپوزونی ۱۶۱

۱۳.۵ فیلوژنتیک و جایگاه انسان‌ها در درخت زندگی ۱۷۳

خلاصه فصل ۱۷۸

منابعی برای مطالعه بیشتر ۱۸۱

۱٤. تکامل انسان ۱۸۳

۱۴.۱ خاستگاه انسان ۱۹۰

۱۴.۲ تاریخچه تکاملی انسان از دید توالیهای ژنومی ۱۹۴

۱۴.۳ استنباط تاریخچه زنان و مردان با استفاده از DNA میتوکندریایی و کروموزم Y ۲۰۶

۱۴.۴ پیامدهای مرتبط با سلامت در مطالعه تاریخچه تکاملی انسان ۲۱۲

www.abadisteb.pub

خلاصه فصل ۲۲۲
منابعی برای مطالعه بیشتر ۲۲۳

بخش چهار: بیماری ژنتیکی انسان ۲۲۵

۱۵. ناهنجاری‌های کروموزومی و واریانت‌های ساختاری ۲۲۷
۱۵.۱ مطالعه کروموزوم‌های انسانی ۲۲۸
۱۵.۲ ناهنجاری‌های کروموزومی بزرگ ۲۳۹
۱۵.۳ واریانت‌های ساختاری، ریزحذف‌ها و ریزمضاعف‌شدگی‌ها ۲۵۲
خلاصه فصل ۲۶۷
منابعی برای مطالعه بیشتر ۲۶۸

۱۶. پاتولوژی مولکولی: ارتباط بین فنوتیپ و ژنوتیپ ۲۶۹
۱۶.۱ فقدان عملکرد ۲۷۰
۱۶.۲ کسب عملکرد ۲۹۰
۱۶.۳ جهش‌های پویا: گسترش تکرارهای ناپایدار ۲۹۹
۱۶.۴ پاتولوژی مولکولی بیماری‌های میتوکندریایی ۳۰۴
۱۶.۵ همبستگی بین ژنوتیپ و فنوتیپ ۳۰۹
خلاصه فصل ۳۲۴
منابعی برای مطالعه بیشتر ۳۲۵

۱۷. نقشه‌یابی و شناسایی ژن‌ها برای بیماری‌های تک‌ژنی ۳۲۷
۱۷.۱ کلونینگ مکانی ژن بیماری را از طریق نقشه‌یابی دقیق موقعیت کروموزومی شناسایی می‌کند ۳۲۸
۱۷.۲ اشتراک هاپلوتیپ و اتوزیگوستی ۳۴۰
۱۷.۳ توالی‌یابی کل اگزوم و کل ژنوم یک روش بدون پیش‌فرض و عاری از فرضیه برای شناسایی علت بیماری‌های تک‌ژنی است ۳۴۴
۱۷.۴ استراتژی‌هایی برای شناسایی ژن بیماری بر مبنای اگزوم ۳۵۰
۱۷.۵ تایید ژن کاندید ۳۵۶
خلاصه فصل ۳۶۲
منابعی برای مطالعه بیشتر ۳۶۴

۱۸. شناسایی فاکتورهای مستعدکننده و درک پاتوژنز بیماری‌های پیچیده ۳۶۶
۱۸.۱ بررسی بیماری‌های پیچیده: رویکردهای اپیدمیولوژیکی ۳۶۷
۱۸.۲ بررسی بیماری‌های پیچیده با استفاده از آنالیز پیوستگی ۳۷۲
۱۸.۳ بررسی بیماری‌های پیچیده با استفاده از مطالعات همراهی ۳۷۶
۱۸.۴ محدودیت‌های مطالعات همراهی گسترده ژنومی ۳۹۰
۱۸.۵ در مورد ژنتیک صفات پیچیده چه چیزی آموخته‌ایم؟ ۳۹۵
خلاصه فصل ۴۰۱
منابعی برای مطالعه بیشتر ۴۰۲

۱۹. ژنتیک و ژنومیک سرطان ۴۰۵

www.abadisteb.pub

۱۹.۱ انکوژن‌ها ۴۰۹
۱۹.۲ ژن‌های سرکوبگر تومور ۴۱۹
۱۹.۳ انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور کلیدی، به طور عمده در تنظیم نقاط بازرسی چرخه سلولی و حفظ تمامیت ژنومی نقش دارند ۴۲۸
۱۹.۴ نگرش گسترده ژنومی به سرطان ۴۳۶
۱۹.۵ به کارگیری مفاهیم جدید در درمان سرطان ۴۵۲
خلاصه فصل ۴۶۰
منابعی برای مطالعه بیشتر ۴۶۲

بخش پنج: ژنتیک مولکولی انسانی کاربردی ۴۶۵

۲۰. آزمایش ژنتیک در نظام سلامت و قانون ۴۶۷
۲۰.۱ چه چیزی و به چه دلیل باید مورد آزمایش قرار گیرد ۴۶۹
۲۰.۲ آزمایش برای یک واریانت ژنتیکی خاص ۴۷۱
۲۰.۳ آزمایش تشخیصی بالینی ۴۷۶
۲۰.۴ غربالگری جمعیتی ۴۸۷
۲۰.۵ فارماکوژنتیک و پزشکی فرد محور ۵۰۲
۲۰.۶ کاربرد DNA در پزشکی قانونی: شناسایی اشخاص و روابط ۵۱۵
خلاصه فصل ۵۲۷
منابعی برای مطالعه بیشتر ۵۲۹

۲۱. ارگانیسم‌های مدل و مدل‌سازی بیماری‌ها ۵۳۱
۲۱.۱ مروری بر ارگانیسم‌های مدل ۵۳۱
۲۱.۲ مدل‌های سلولی بیماری‌ها ۵۴۱
۲۱.۳ مدل‌های حیوانی مربوط به اختلالات ژنتیکی ۵۵۲
۲۱.۴ مدل‌های حیوانی اختلالات ژنتیکی به چه میزان سودمند هستند؟ ۵۶۴
خلاصه فصل ۵۷۷
منابعی برای مطالعه بیشتر ۵۷۹

۲۲. رویکردهای ژنتیکی در درمان بیماری‌ها ۵۸۱
۲۲.۱ درمان بیماری‌های ژنتیکی و درمان ژنتیکی بیماری‌ها ۵۸۲
۲۲.۲ درمان بیماری‌ها با پروتئین‌های درمانی تولید شده به وسیله مهندسی ژنتیک ۵۸۷
۲۲.۳ اصول پایه‌ای ژن درمانی و RNAهای درمانی ۵۹۱
۲۲.۴ روش تقویت ژنی برای درمان بیماری‌های توارثی مغلوب ۶۰۵
۲۲.۵ روش‌های RNA درمانی، چشم‌اندازهای درمانی ویرایش ژنومی و رویکردهای ژنتیکی برای پیشگیری از بیماری‌ها ۶۱۴
خلاصه فصل ۶۲۴
منابعی برای مطالعه بیشتر ۶۲۶

واژه‌نامه ۶۲۸
نمایه ۶۸۵

www.abadisteb.pub

۱۷ نقشه‌یابی و شناسایی ژن‌ها برای بیماری‌های تک‌ژنی

توالی یک ژنوم به تنهایی هیچ اطلاعاتی در مورد فنوتیپی که یک واریانت ممکن است باعث آن شود، یا در مورد اینکه کدام واریانت مسئول فنوتیپ فرد بیمار است، ارائه نمی‌دهد. بلکه محقق باید این ارتباط را [بین واریانت و فنوتیپ] برقرار کند. دو رویکرد اصلی برای انجام این کار وجود دارد. امروزه رویکرد معمول توالی‌یابی اگزوم (مجموع تمام اگزون‌های کدکننده پروتئین) بیماران یا کل ژنوم آنهاست. این روش یک لیست حدود ۲۰,۰۰۰ واریانت در صورت توالی‌یابی اگزوم، یا ٤ میلیون واریانت در صورت توالی‌یابی کل ژنوم ایجاد خواهد کرد. سپس لیست حاضر برای شناسایی واریانت مسبب باید محدود شود. این فرایند در بخش‌های ۷.۵ تا ۷.۷ شرح داده شده است.

در زمان‌های گذشته، قبل از حضور توالی‌یابی نسل بعد، پیدا کردن واریانت‌ها بسیار سخت‌تر بود. استراتژی آن موقع، مشخص کردن محدودترین ناحیه ممکن برای موقعیت کروموزومی واریانت مسبب ناشناخته بود تا بتوان ناحیه مورد نیاز برای انجام توالی‌یابی سنگر را به حداقل رساند؛ این فرآیند به عنوان **کلونینگ مکانی**[1] شناخته می‌شود. گاهی اوقات این روش می‌تواند با پیدا کردن یک بیمار با بیماری مورد نظر که یک حذف یا بازآرایی کروموزومی دارد، انجام شود. پیدا کردن بیمار ممکن است صرفا تصادفی باشد، اما اختلالات کروموزومی ممکن است بر بیان ژن مسبب در این بیمار خاص تاثیر داشته باشند. این امر به خصوص زمانی محتمل خواهد بود که یک بیماری که معمولا الگوی اتوزومی غالب دارد، به صورت *de novo* باشد و همراه با یک ناهنجاری کروموزومی جدید تظاهر کند. حضور مذکور قرارگیری احتمالی ژن مربوطه در ناحیه کروموزومی دارای ناهنجاری را پیشنهاد می‌کند. سپس واریانت‌های موجود در آن موقعیت را می‌توان در بیماران با بیماری مشابه اما بدون هیچ‌گونه اختلال کروموزومی قابل مشاهده، مورد جستجو قرار داد.

اگرچه این موارد شانسی در روزهای اولیه شناسایی ژن اهمیت داشتند، اما آنها نادر و استثنا بودند. معمولا موقعیت ژن عامل بیماری باید با آنالیز پیوستگی[2]، با استفاده از بررسی خانواده‌های دارای چند بیمار مشخص شود. چنین مطالعاتی امروزه در تحقیقات ژنتیکی کم اهمیت هستند، نه به دلیل اینکه از لحاظ تکنیکی منسوخ شده‌اند، بلکه به این علت که تقریبا همه بیماری‌های تک‌ژنی که در مورد آنها می‌توان خانواده‌های مناسب یافت، قبلا مورد بررسی قرار گرفته‌اند و ژن مسبب شناسایی شده است. تعداد بسیار زیادی از خانواده‌های چند موردی دارای بیماری‌های غیرمندلی مانند دیابت یا اسکیزوفرنی نیز

1. Positional cloning
2. Linkage analysis

www.ubdistebpub

وجود دارند که تحت بررسی هستند، اما این بیماری‌ها نیاز به یک رویکرد متفاوت دارند که در فصل ۱۸ توضیح داده خواهد شد. همچنین نوعی از روش پیوستگی که اغلب در نقشه‌یابی اتوزیگوسیتی[1] استفاده می‌شود، در بخش ۱۷.۲ توضیح داده شده است. در بخش ۱۷.۱ ما اصول آنالیز پیوستگی و کلونینگ مکانی را شرح می‌دهیم، زیرا آنالیز پیوستگی بخش مهمی از تفکر ژنتیکی است که دانشجویان حال حاضر می‌بایست حداقل در حد اصطلاحات عمومی، نسبت به آن آگاه باشند. همچنین، همان طور که توسط Ott و همکاران در سال ۲۰۱۵ توضیح داده شده است (PMID 25824869)، پیوستگی هنوز در دنیای توالی‌یابی کل ژنوم دارای جایگاه است، زیرا می‌تواند یک ابزار قدرت‌مند برای اولویت‌بندی افراد جهت توالی‌یابی و به منظور کاهش لیست واریانت‌هایی که نیاز به فیلتر کردن دارند، باشد.

این فصل درباره تحقیق جهت شناسایی واریانت‌های ژنتیکی در بیماری‌های تک‌ژنی است. همان‌طور که در شکل ۱۷.۱ خلاصه شده است، در گذشته فعالیت‌های تحقیقاتی از آزمایش‌های ژنتیک بالینی برای تشخیص یا پیش‌بینی کاملا متمایز بود. در حال حاضر توالی‌یابی اگزوم نه تنها برای تحقیق، بلکه برای تشخیص بالینی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، بنابراین همپوشانی زیادی بین این دو زمینه وجود دارد. در هر دو مورد، نیاز به شفاف‌سازی در مورد آنچه که بیمار یا موضوع پژوهش به آن رضایت داده‌اند می‌باشد، به ویژه از دیدگاه آنچه که از نتایج گزارش خواهد شد. این مسائل در فصل ۲۰، هنگامی که آزمایش و غربال‌گری واریانت‌های ژنتیکی را توضیح می‌دهیم، بررسی خواهد شد.

۱۷.۱ کلونینگ مکانی ژن بیماری را از طریق نقشه‌یابی دقیق موقعیت کروموزومی شناسایی می‌کند

در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، ژن‌های مسئول بیشتر بیماری‌های تک‌ژنی شایع، توسط کلونینگ مکانی شناسایی شدند. شکل ۱۷.۲ قاعده کلی این روش را نشان می‌دهد. آنالیز پیوستگی روشی برای شناسایی واریانت‌های ناشناخته مسبب بیماری است. در این روش با توجه به شجره‌نامه‌ها و بررسی گروهی از واریانت‌های شناخته شده (مارکرهای ژنتیکی) که در سراسر ژنوم پراکنده شده‌اند، همراهی یک مارکر با واریانت ناشناخته بررسی می‌شود. در صورتی که نوترکیبی در طی میوز به ندرت بین دو مارکر رخ دهد و یا هرگز رخ ندهد، دو مارکر قطعا در نزدیکی هم در یک موقعیت کروموزومی یکسانی قرار دارند.

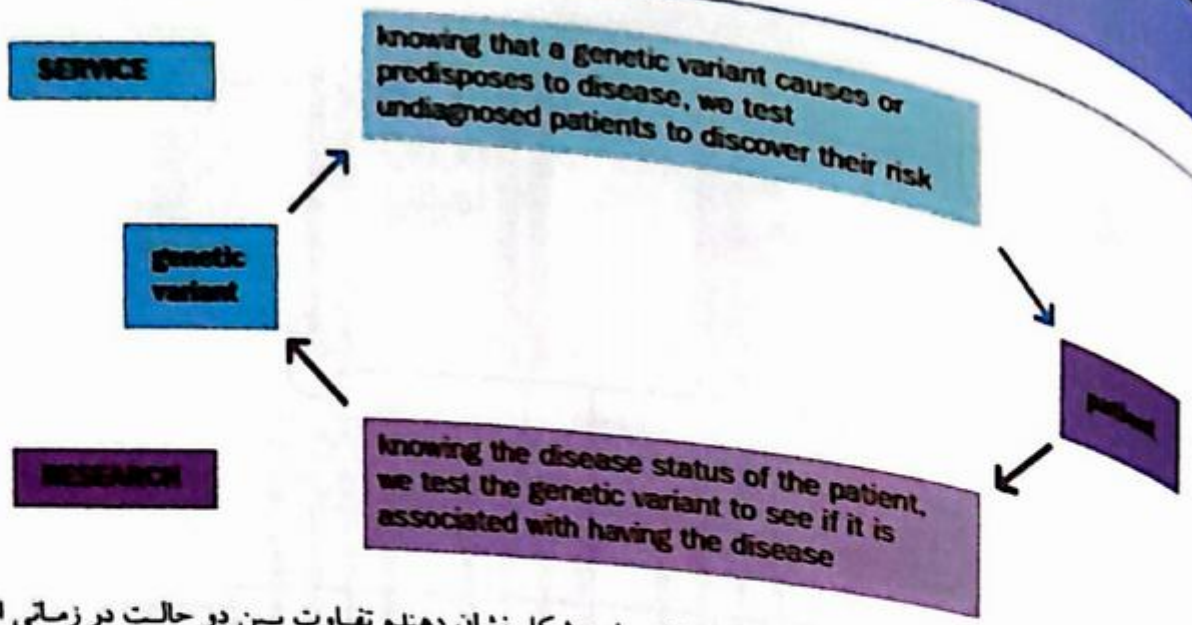
نوترکیبی به طور طبیعی در هر تقسیم میوز اتفاق می‌افتد. در طی پروفاز میوز I جفت کروموزوم‌های هومولوگ سیناپس تشکیل داده و کروماتیدهای مادری در فرایند کراس‌اور قطعاتی را مبادله می‌کنند (شکل‌های ۲.۱۴ تا ۲.۱۶ را مشاهده کنید). در ابتدا این‌طور به نظر می‌رسید که کراس‌اورها به صورت تصادفی در سراسر ژنوم توزیع می‌شوند، اما همان‌طور که در فصل ۱۲ گفته شد (شکل ۱۲.۵ را ملاحظه کنید)، در سطح مولکولی کراس‌اورها در حدود ۲۰،۰۰۰ نقاط داغ متمرکز می‌باشند.

نوترکیبی به وسیله تعیین ژنوتیپ[2] جفت لکوس‌های والدین و فرزندان شناسایی می‌شود

نوترکیبی به طور معمول توسط تعیین ژنوتیپ فرزندان به جای تعیین ژنوتیپ گامت‌ها بررسی

1. Autozygosity mapping
2. Genotyping

www.abadistab.pub



شکل ۱۷.۱ آزمایش ژنتیکی برای خدمات درمانی یا تحقیقاتی. این شکل نشان دهنده تفاوت بین دو حالت در زمانی است که آزمایش مربوط به یک واریانت است. در دوران توالی‌یابی اگزوم، این [مرز بین تحقیقات و خدمات درمانی] چندان مشخص نیست و این مرز سبب ایجاد مسائل مهم مربوط به رضایت بیمار و گزارش، شده است.

شکل ۱۷.۲ **شناسایی ژن‌های بیماری توسط کلونینگ مکانی.** در این روش برای آنالیز پیوستگی نیاز به جمع‌آوری تعداد کافی از خانواده‌های دارای چند بیمار داریم. هتروژنی لکوسی (وجود ژن‌های متفاوت که منجر به ایجاد بیماری یکسان در خانواده‌های مختلف می‌شود) یا الگوهای وراثتی نامنظم موانع اصلی موفقیت هستند. ژن مسبب به وسیله‌ی نشان دادن جهش در افراد مبتلای غیرخویشاوند، شناسایی می‌شود.

می‌شود، هرچند، برخی از محققان از اسپرم منفرد و استفاده از PCR فوق حساس[1] برای تعیین ژنوتیپ استفاده کرده‌اند. بنابراین در زمینه نقشه‌یابی ژنتیک انسان، طبیعی است که از فرد **نوترکیب** یا غیرنوترکیب سخن گفته شود. ما در واقع تنها درباره یکی از گامت‌های والدی که در نهایت فرد را تشکیل می‌دهد، صحبت می‌کنیم. اگر هر ابهامی در مورد اینکه کدام گامت والد در این امر دخیل است وجود داشته باشد، لازم است والد را مشخص کنیم. کسر **نوترکیبی**[2] بین دو لکوس، نسبت گامت‌های نوترکیب برای دو لکوس را مشخص می‌کند.

در شکل ۱۷.۳ فرد II_1 در هر دو لکوس (A و B) هتروزیگوت است. این فرد که دارای ژنوتیپ $A_1A_2B_1B_2$ است، آلل‌های A_1 و B_1 را از مادر خود و آلل‌های A_2 و B_2 را از پدرش به ارث برده است. در این فرد اسپرم‌هایی که حامل یکی از ترکیب‌های والدی A_1B_1 یا A_2B_2 هستند، برای این دو لکوس غیرنوترکیب هستند و اسپرم‌هایی که حامل A_1B_2 یا A_2B_1 می‌باشند نوترکیب هستند. در این شکل

1. Ultrasensitive PCR
2. Recombination fraction

www.ebadisteb.pub