

جزوه ژنتیک پزشکی

ویژه داوطلبان آزمون لیسانس به پزشکی

ژنتیک پزشکی

فصل یک

تاریخچه و مقدمات ژنتیک

پهزان

جهاد دانش

تاریخچه

دستاوردهایی که در تاریخ علم ژنتیک بدست آمده‌اند بسیار فراوان هستند! که نیازی به یادگیری همشون نداریم. ما به مهمترین هاشون این پایین اشاره کرده ایم و فقط اینارو خوب حفظ کن:

1. فلاسفه یونان باستان (ارسطو و افلاطون گل سر سبدهشون!): صفات انسان توسط منی مرد مشخص میشه و رحم خانم ها هیچ نقشی جز انکوباتور نداره!

2. جان دالتون بر روی بیماری هموفیلی و کوررنگی تحقیق کرد و مشاهده کرد که الگوی وراثت کوررنگی (دالتونیسیم) و هموفیلی یکسان است و بعد ها متوجه شد که هر دو وابسته به X هستند. (انواع بیماری ها و شیوه انتقالشونو کامل تو فصل الگوهای توارث میخونیم با هم، اصلا نگران نباش که همه چی هست!)

3. آلکاپتونوری رو که همون جور که میدونی یک بیماری مغلوب اتوزومی، آقای باتسون و گارود به عنوان اولین صفت تک ژنی شناسایی کردند.

ضمنا بیماری آلکاپتونوری به علت ناتوانی در متابولیزه کردن هموجنتیسیک اسید است، ادرار این افراد در معرض هوا یا قلیا تیره می‌شود، و همین طور افراد مبتلا به این بیماری مستعد داشتن آرتریت در مفاصل بزرگ هستند و اطفالی که به این بیماری دچار می‌شوند، پوستشان درون پوشک بی‌رنگ می‌شود. (همش نکته بودا، نگی نگفتی!)

4: آقای دی ماتئوس هم صفات وراثتی مثل پلی داکتیلیتی و آلبینیسم و مطالعه کرد و نشون داد شیوه توارثشون متفاوت است.

5: این که کی اولین بار واژه ی ژن رو به ادبیات علمی اضافه کرد هم باید خدمتتون عرض کنم که آقای جانسون بود، که ایشون هم واژه ی ژن رو از اصطلاح پانژن داروین برداشتن.

6: آقای ساتن و آقای تئودور بوری کروموزوم ها رو به عنوان واحد توارث اعلام کردن که بعد ها آقای مورگان تئوری کروموزومی رو به تئوری ژنی تغییر دادن.

7: دو تا مطلب مشترک با تاریخچه باکتریم بگم: آقای گریفیت بر اساس کارهاشون بر روی استرپتوکوکوس دریافت که ویژگی های یک گونه میتونه به گونه دیگر انتقال پیدا کنه همچنین اوری، مک کارتی، و مک لوید (هر چی که مک داره!) با آزمایش هاشون بر روی پنوموکوک DNA رو به عنوان ماده ژنتیکی معرفی کردند. ضمنا حالا که بحث باکتری شد اینم بگم که باکتریوفاژ اولین ژنومی بود که توالی یابی شد.

8: اولین صفت ژنتیکی که در سطح مولکولی و با تعیین توالی پروتئین شناسایی شد چی بود؟ آفرین، آنمی داسی شکل

راجع به آقای مندل که خدمت بزرگی به ژنتیک و علوم پایه کردن هم یکم جلوتر مفصل توضیح میدم. فقط به عنوان نکته آخر یادت باشه که کشف ساختار DNA توسط واتسون و کریک بود که اونا هم بر اساس مطالعات کریستالوگرافی اشعه X ویلکینز و فرانکلین به اکتشافشون رسیدند.

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

خودش میکاشت سه اصل کلی را مطرح کرد:

1: قانون یکپارچگی (law of uniformity)

که میگه: وقتی دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت آمیزش داده می‌شوند همه فرزندان نسل اولشون یکسان و هتروزیگوت می‌باشند. و همچنین صفات با هم مخلوط نشده بلکه یکپارچگی خود را حفظ میکنند و دوباره در نسل‌های بعدی ظاهر می‌شوند.

2: قانون تفکیک (law of segregation)

این قانون بیان میکند هر فرد دارای دو ژن برای هر صفتی که تنها یکی از آن‌ها را هربار می‌تواند منتقل کند. ضمناً یادت باشه در مواردی که عدم تفکیک کروموزومی در اولین تقسیم میوزی رو داریم این قانون نقض میشه.

3: قانون جور شدن مستقل (law of independent assortment)

همون جور که از اسمش پیداست این قانون میگه که اعضا جفت ژن‌های مختلف در انتقال به فرزندان به طور مستقل از هم تفکیک می‌شوند. البته اینم بگم که این مطلب هم همیشه درست نیست! چرا؟ چون ژن‌هایی که بر روی یک کروموزوم در نزدیکی هم هستند تمایل دارند با هم به ارث برسند. تا از مندل و قوانین وراثت دور نشدیم، ابزاری که توی تعیین ژنوتیپ و چگونگی تفکیک ژن‌ها در جمعیت‌های بزرگ کمکمون میکنه چیه؟ مربع پانت

انواع اختلالات ژنتیکی

اختلالات ژنتیکی به طور کلاسیک به سه دسته 1) تک ژنی، 2) کروموزومی، 3) و چند عاملی یا همون پلی ژنی تقسیم میشوند. البته این روزا بیماری اکتسابی ژنتیکی سوماتیکی هم بهشون اضافه کردن.

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

مثال: آلکاپتونوری، آلبینیسم و سیستینوری

اختلالات کروموزومی (chromosomal disorders): ناشی از فقدان یا افزایش یک کروموزوم یا قطعات کروموزومی‌اند.

مثال: تریزومی 21 (سندرم داون)، سندرم ترنر و کلاین فلتز.

اختلالات چند عاملی یا پلی ژنی (multifactorial disorders): ناشی از ترکیب یا تغییرات کوچک در ژن‌ها و برهم‌کنش با عوامل محیطی است.

مثال: قد، هوش و هیکل.

نکته: حواست باشه که بیماری‌های چند عاملی شایع‌ترین نوع اختلالات هستند.

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. حالا که بحث لقاح و مادرزادی شد به نکته خیلی مهم که باید یادت باشه رو میگم: مادرزادی به معنی بیماریه که در لحظه تولد وجود داشته باشه، بنابراین نه همه بیماری‌های ژنتیکی مادرزادی اند (مثل سرطان) و نه همه بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی ان (مثل گسیختگی‌های جنینی).

تعاریفی برای درک بهتر مطالب

میزان بروز (incidence): به تعداد موارد جدید ایجاد شده اشاره دارد. مثلاً اگر میزان تولد یک بیماری خاص 1 در 1000 باشد به طور متوسط 0.0001 نوزادان تازه متولد شده مبتلا هستند. شیوع (prevalence): نسبتی از جمعیت که در زمان مورد نظر به یک بیماری مبتلا هستند. میزان شیوع یک بیماری ژنتیکی معمولاً به دو دلیل کمتر از میزان بروز آن است که شامل قدرت بقاء کاهش یافته و همچنین تاخیر در سن بروز بیماری است. فراوانی (frequency): اصطلاحی کلی که فاقد اختصاصیت علمی است و گاهی در زمان محاسبه فراوانی‌های ژنی مترادف میزان بروز در نظر گرفته می‌شود.

✓ نکته: همه بیماری‌های با اساس ژنتیکی توارثی نیستند.

مگس دروزوفیلا: (درز فصل اول ژنتیک!)

مزایای مگس سرکه (دروزوفیلا): 1- بیشترین مطالعات بر روی آن انجام شده است. 2- به آسانی در آزمایشگاه تولید مثل می‌کند. 3- تولید مثل سریع. 4- دارای ویژگی‌هایی است که به آسانی تشخیص داده می‌شود (وراثت مندلی). 5- چهار جفت کروموزوم دارد که هر کدام ظاهری متمایز دارند. 6- کروموزوم‌های غدد بزاقی لارو مگس سرکه از بزرگ‌ترین کروموزوم‌های شناخته شده است.

نکاتی در باره ی تاثیر بیماری‌های ژنتیکی

- 1- سقط‌های خودبه‌خودی (40-50 درصد در سه ماهه اول بارداری) که در نیمی از آن‌ها اختلالات کروموزومی دیده میشه
- 2- 3% نوزادان دارای یک ناهنجاری عمده‌اند.
- 3- 12-14% کودکان مشکلات تکوینی دارند. و مشکلات ژنتیکی مسئول نیمی از نابینایی‌ها و ناشنوایی‌ها و مشکلات یادگیری دوران کودکیه
- 4- در دوره بزرگسالی 10-15% سرطان‌های شایع مثل سرطان‌های پستان، تخمدان و کولون یک جز توارثی

قوی دارند.

5- سهم نسبی بیماری های ژنتیکی در مجموع افزایش یافته چون که سهم عوامل دیگر مانند عفونت ها کاهش یافته است.

جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران