



دانشکده پزشکی

دانشگاه جندی شاپور اهواز

تکثیر و ژنتیک ::::

استاد : دکتر بیژن زاده

« جلسه ۱ »

• گروه تهیه کنندگان : مرضیه بهرامیان

علی فردا دوست

شیما گنبدار

تعاریف پایه

DNA: پلیمری است متشکل از یکسری واحدهای ساختمانی بنام نوکلئوتید که پشت سرهم چسبیده اند. و ساختاری دو رشته ای (Double helix) بوجود آورده اند.

❖ کار این مولکول، انتقال اطلاعات ژنتیکی است.

ژن (Gene): قطعاتی از خود DNA است که عملکردی خاص داشته و در تولید محصول نقش دارد. و این محصول میتواند پروتئین یا RNA باشد. (یعنی محصول ژنی لزوماً آمینواسید نیست).

❖ برای تولید یک محصول خاص، تمام DNA دخالت نمی کند.

ژنوم: مجموعه ماده وراثتی (DNA) موجود در یک گونه. برای مثال در انسان، هر کدام از سلولها، در هر بافتی مجموعه DNA کاملاً مشابهی دارند به این معنا که مجموعه DNA سلول استخوانی با پوست سر در یک فرد مشابه است.

❖ طول کل ژنوم انسان حدود ۲۰ است. که در فضای چند میکرونی هسته جای میگیرد.

❖ در انسان تنها ۱،۵٪ از کل DNA تولید محصول می کند.

پروتئوم: مجموعه پروتئین های موجود در یک گونه.

➤ ژنوم فقط در مورد گونه ها مطرح میشود. (مثلاً مقایسه ژنوم انسان و اسب) اما پروتئوم علاوه بر گونه ، در مورد بافت ها و اندام ها نیز بکار میرود. مثال :

پروتئوم انسان ← مجموعه پروتئین های بدن انسان

پروتئوم دستگاه گوارش ← کل پروتئین های موجود در دستگاه گوارش

کروموزوم: بسته های کوچکی هستند از مجموعه DNA ای که بوسیله پروتئین ، متراکم شده است.

✓ گفتیم طول کل ژنوم انسان ۲ m است و برای اینکه در فضای چند میکرونی هسته جای بگیرد باید 10^{-5} برابر شود. این امر باید به گونه ای صورت گیرد که عملکرد DNA مختل نشود.

✓ عملکرد DNA شامل :

۱. Transcription (رونویسی، پروتئین سازی)

۲. Replication (همانند سازی)

هردوی این فرایندها مستلزم فرایند Reading (خواندن) هستند. چه در پروتئین سازی که ابتدا mRNA ساخته میشود و ترتیب قرارگیری نوکلئوتیدهای آن بر اساس رشته الگوی DNA است، چه در همانندسازی که سکانس رشته های دختری براساس رشته های مادری است.

شرط Reading آن است که رشته DNA فشرده شده، کات نشده و تداوم آن حفظ شود تا آنزیم بتواند براحتی روی آن حرکت کند.

• پس چون :

۱. می خواهیم طول DNA را در فضای بسیار کوچکی جا دهیم.
۲. این قرارگیری باید همراه با انجام Function باشد.
۳. باید براساس طول دست نخورده DNA بوده و مولکول شکسته نشود،

سه مرحله Density برای مولکول DNA تعریف میکنیم :

♣ ساختمان اول : مارپیچ حلقوی DNA

♣ ساختمان دوم : مارپیچ حلقوی ، بر روی پروتئین هایی بنام هیستون می چرخد و ساختاری بنام نوکلئوزوم بوجود می آورد.

♣ ساختمان سوم : نوکلئوزوم ها کنار یکدیگر قرار گرفته و بصورت شعاعی حول پروتئین داربستی بنام " اسکفولد " قرار میگیرند و نهایتا سوپ کروماتینی بوجود می آورند که مجموعه تمام انواع DNAها بصورت متصل به یکدیگر است.

❖ این رشته طویل کروماتینی تحت اثر آنزیم ، به قطعات کوچک تری (در انسان ۲۳ قطعه) تقسیم میشود. این قطعات در مرحله متافاز تقسیم ، X-Shape بوده و کروموزوم نام دارند.

➤ این تقسیمات تصادفی نبوده و هر کروموزومی از تعداد ژن و نوکلئوتید مشخصی تشکیل شده است.

- تنها زمانی نام کروموزوم به قطعات مذکور اطلاق میشود که تقسیم وارد فاز متافاز شود؛ به این معنا که برای مشاهده ژنی خاص روی کروموزوم ها، باید سلول را وادار به تقسیم کنیم. در غیر این صورت باید از سایر مارکرها که برای شناسایی کروماتین بکار می روند، استفاده کرد.
- هنگام تقسیم کروماتین به قطعات کوچک تر، سوپ کروماتینی به حدی باز میشود که آنزیم بتواند در طول آن حرکت کند. اما به طور کامل باز نمیشود و همچنان فشرده است.

کاربرد ژنتیک در پزشکی

A. شناسایی، تشخیص و درمان انواع بیماری های ژنتیکی

بیماری های ژنتیکی بر اساس سطح گرفتاری ژنتیکی بیمار، به سه دسته عمده تقسیم میشوند:

- (۱) **Single gene**: علت ← اختلال در تعداد محدودی ژن (حداقل یک ژن) که باعث تولید محصول ژنی ناکارآمد می گردد. این اختلال در شجرنامه بیمار قابل بررسی و تشخیص است.
مثال: هموفیلی، تالاسمی
شیوع: ۲٪ در طول عمر (در مجموع رده های سنی)
روش تشخیص: این گونه اختلالات با میکروسکوپ قابل بررسی نیستند؛ بنابراین برای بررسی آنها از روش های مولکولی بهره می بریم. (یعنی خونه به خونه میگردیم تا به نقطه مورد نظر برسیم!!!!)
- (۲) **کروموزومال**: علت ← اختلال در حداقل یک کروموزوم
مثلا قطع بازویی از کروموزوم یا جابجایی قطعاتی از آن با سایر کروموزوم ها.
مثال: سندروم داون (کروموزوم ۲۱ اضافه)
شدت: سطح درگیری ژنتیکی از یک ژن فراتر بوده و تعداد زیادی را درگیر می کند. بنابراین شدت بیماری نیز بیشتر است؛ تا حدی که گفته می شود بیماری های کروموزومال با حیات انسان مغایر است.
شیوع: ۴۰۰۰ بیماری single gene ۲۰۰۰۰ بیماری chromosomal در انسان شناخته شده است.
گرچه ۲۰۰۰۰ نوع بیماری کروموزومال در انسان قابل بروز است اما لزوما این تعداد افراد مبتلا دیده نشده اند؛ چرا که بسیاری از افراد مبتلا در دوران جنینی سقط می شوند. هرچه شدت بیماری بیشتر باشد سریع تر سقط رخ می دهد؛ به این امر physiologic filtering (تصفیه فیزیولوژیکی) می گویند.
روش تشخیصی: "کاریوتایپ" ← در این روش همانطور که گفته شد، سلول را وادار به تقسیم میتوز کرده و با اضافه کردن ماده ای به محیط کشت در مرحله متافاز متوقف میکنیم و سپس به شمارش کروموزوم های X-shape میپردازیم.

✓ افزایش و کاهش کروموزوم به یک میزان میتواند مشکل ساز باشد.

✓ بزرگ ترین کروموزوم انسان ، کروموزوم یک بوده و با افزایش شماره تا کروموزوم ۲۲ ، به ترتیب اندازه آنها کاهش می یابد .

و چون کروموزوم ۲۱ کوچک بوده ، ژن های کمتری هم دارد و البته ژن های این کروموزوم نقش چندان حیاتی برعهده ندارند بطوری که این کروموزوم تنبل ترین کروموزوم انسانی خوانده می شود.
در نتیجه اختلال در این کروموزوم ، مرگ افراد مبتلا به سندروم داون را در پی ندارد.

۳) Multi factorial یا Common یا Complex

در ابتدا جزء بیماری های ژنتیکی نبودند . شایع ترین نوع بیماری های ژنتیکی هستند که برای بروز نشانه های آنها ، فقط اختلال ژنتیکی کافی نیست .

در واقع برای بروز بیماری هر دو عامل ژنتیک و محیط مساعد برای آن نیاز است و هر کدام از آنها به تنهایی نمیتواند بیماری زایی کند .

نمونه هایی از این نوع بیماری ها عبارت اند از : بیماری های قلبی عروقی و مغزی ، دیابت ، آسم ، انواع سرطان

و انواع مادرزادی آنها : لب شکری ، کام شکری ، انواع بیماری های ستون فقرات، پا چماقی، در رفتگی مادرزادی مفصل hip....

مثلا اگر فردی ژن بیماری آسم را داشته باشد لزوما دچار بیماری نمیشود مگر اینکه در معرض آلرژن قرار بگیرد .

❖ $\frac{۲}{۳}$ افراد جامعه در طول عمر خود گرفتار Morbidity (بیماری زایی) یا Mortality (مرگ و میر) این بیماری ها می شوند .

B. بررسی بدخیمی ها (malignancy – cancer)

در بررسی cancer به عوامل ژنتیکی و محیطی نیاز است. در بین سرطان ها نوعی بنام **familial** وجود دارد که نسبت به سایر سرطان ها، ژنتیکی تر است. که در آنها تاثیر ژنتیک از محیط غالب تر است و در سنین پایین تری بروز می کند و ارگان های مختلفی را درگیر میکند و گسترش قرینه در دو طرفه بدن دارد. معمولاً در سرطان ها چون بافت سرطانی جزئی از همان بافت بدن می شود، مشکل فنوتیپی ایجاد نمیشود؛ یعنی درد، خارش یا سوزش را بروز نمی دهند. در ژنتیک هدف ما این است که سریع و قبل از بروز علائم سرطان، آن را تشخیص دهیم.

- ♣ در این کاربرد ژنتیک ما ژن های خاص را در خانواده هایی که از نظر یک سرطان خاص **High risk** اند، بررسی می کنیم تا فردی که در مراحل اولیه سرطان است را شناسایی کنیم و قبل از بدخیم شدن تومور و متاستاز، او را درمان کنیم.
- ♣ در این بیماری ها افراد خانواده که حداقل ۱۰ سال کوچک ترند باید بررسی شوند. البته فقط به این امور محدود نمی شود مثلاً در سرطان ها یکسری مارکر داریم که در حقیقت یکسری پلی مورفیس اند (تغییرات ژنتیکی). اگر در خود فرد باشند باید هر چند سال خون فرد از نظر داشتن این مارکرها و بیمار بودن چک شود.

✓ در غربالگری، افراد **High risk** جامعه را انتخاب میکنیم و بعد آزمایش های تخصصی را روی آنها اعمال میکنیم. ممکن است برای این افراد نیاز به تغییر سبک زندگی، مصرف دارو برای پیشگیری از سرطان یا جراحی پیشگیرانه باشد.

C. جنین شناسی ژنتیک یا PND

یعنی استفاده از ژنتیک در تشخیص وضعیت جنین.

- ❖ **تشخیص الگوی تالاسمی در ایران:** زوج های جوان باید قبل از ازدواج و بارداری در دو مرحله مورد آزمایش قرار بگیرند. مرحله اول برای تشخیص نوع جهش دختر و پسر است چون در تالاسمی چیزی در حدود ۲۳۰ یا ۲۴۰ نوع جهش مختلف داریم. در مرحله بعد خون جنین را بررسی میکنیم تا بفهمیم کدام نوع جهش پدر یا مادر را دارد. که سه حالت دارد: سالم باشد، بیمار باشد یا حامل باشد. اگر بیمار بود و سن جنین کمتر از ۱۸ یا ۱۹ هفته باشد، اجازه سقط جنین صادر می شود.
- ❖ غربالگری برای بیماری های کروموزومی هم هست. تمام زنان باردار ایرانی از نظر تری زومی ۱۳، ۱۸، ۲۱ غربالگری می شود؛ یعنی تعیین افراد **High risk** بعد انجام آزمایش های تخصصی.

D. کاربرد دیگر ژنتیک : Pharmacy یا داروسازی

یعنی تولید حیواناتی که با دستکاری در ژن آنها به توانایی های خاصی رسیدند (تغییر در فنوتیپ).
مثلا برای درمان هموفیلی B حیواناتی را تولید کردند که در شیرشان فاکتور ۹ بود. (شنگول و منگول)

E. پزشکی قانونی

در جرم شناسی بوسیله اثرانگشت یا استفاده از قطره خون یا برای تشخیص هویت مفقود الاثر مورد استفاده قرار میگیرد
چون نیاز به سلول زنده نیست .

F. نقشه ژنی

ما تقریبا نقشه ژنی همه ژن های موجود ، چه ژن های انسانی و چه ژن هایی که در ارتباط با بیماری ها اثر گذارند مثل
انواع میکروبهها ، را داریم .

مثلا پشه **Dorosofilla** از نظر ژنی شباهت زیادی با انسان دارد؛ به همین دلیل در کارهای Basic انسانی از آن
استفاده می شود.و به راحتی تولیدمثل می کنند .

ژنتیک : علم بررسی وراثت و تنوع موجود در ارگانیسم های زنده .

توارث : بررسی انتقال فاکتورهای ژنتیکی از یک نسل به نسل دیگر .

- تفاوت ژنتیک و تواریث : تواریث یعنی بررسی تغییرات ژنتیکی در نسل های مختلف اما بررسی وضعیت ژنتیکی یک بیمار را ژنتیک می گویند .

سوال : آیا هر بیماری مادرزادی (congenital) ژنتیکی است ؟

پاسخ : خیر ، مادرزادی یعنی بیماری که هنگام تولد نوزاد با او همراه باشد و ممکن است طی دوران بارداری به او
رسیده باشد مثل یک بیماری عفونی .

G. پروژه ژنوم انسانی

قبل از آن ، اطلاعات ژنتیکی متفرق و ناکامل بود تا اینکه ژن های انسانی برای شناسایی کامل بین کشورهای مختلف تقسیم شد و طی ۱۵ سال تلاش و با صرف ۳ میلیارد ، ۳ میلیارد باز موجود در ژنوم انسان کشف شد . البته ۵٪ این هزینه صرف فرهنگ سازی و فراهم کردن زمینه برای گرفتن اطلاعات ژنتیکی افراد و نمونه خون آنها شد . ما تاثیر ژنتیک را در بیماری های غیرژنتیکی هم می توانیم ببینیم؛ به همین دلیل به علم پزشکی امروزه **Genomic medicine** می گویند .

H. ژن تراپی

در این بحث دو برداشت داریم :

۱. دادن محصولات و فرآورده هایی به فرد برای مقابله با بیماری . مثلا به فرد هموفیلیک فاکتور ۸ بدهیم .

۲. دستکاری ژنی

← اشکال **مورد ۲** این است که وقتی فردی به یک بیماری ژنتیکی مبتلا می شود ، همه ژن های بیمار درگیر می شوند یعنی همه هسته ها دچار جهش شده اند .

برای هر دستکاری در بدن با مقاومت خود بدن و مقابله آن روبرو هستیم چون در حال حاضر بدن این سیستم ژنتیکی را نرمال فرض کرده است .

آخرین دلیل هم این است که برای این کار باید همه ژن ها را تغییر بدهیم که این عمل ممکن نیست .

۱. فناوری ها و تسهیلات نرم افزاری و سخت افزاری ژنتیک

- سایت NCBI اطلاعات بیوانفورماتیک و کلینیکی انواع بیماری ها را به ما می دهد .
- سایت OMIN بیماری های تک ژنی و مندلی را معرفی می کند .