

۹	فصل ۱ مقدمه
۱۳	فصل ۲ مقدمه‌ای بر ژنوم انسانی
۳۷	فصل ۳ ژنوم انسان: ساختمان و عملکرد ژن
۶۵	فصل ۴ تنوع ژنتیکی انسان: جهش و پلی مورفیسم
۸۵	فصل ۵ مبانی سیتوژنتیک بالینی و آنالیز ژنوم
۱۰۹	فصل ۶ اساس کروموزومی و ژنومیک بیماری‌ها اختلالات اتوزومی و کروموزوم‌های جنسی
۱۴۹	فصل ۷ الگوهای وراثت تک ژنی
۱۸۳	فصل ۸ وراثت پیچیده‌ی اختلالات رایج چندعاملی
۲۱۱	فصل ۹ تنوع ژنتیکی در جمعیت‌ها
۲۳۱	فصل ۱۰ شناسایی اساس ژنتیکی بیماری‌های انسانی
۲۶۱	فصل ۱۱ اساس مولکولی بیماری‌های ژنتیکی
۲۸۷	فصل ۱۲ اساس مولکولی، بیوشیمیایی و سلولی بیماری‌های ژنتیکی
۳۴۳	فصل ۱۳ درمان بیماری‌های ژنتیکی
۳۷۹	فصل ۱۴ نقایص تولد و ژنتیک رشد و نمو
۴۱۳	فصل ۱۵ ژنتیک و ژنومیک سرطان
۴۴۵	فصل ۱۶ مشاوره ژنتیکی و ارزیابی خطر
۴۶۷	فصل ۱۷ غربالگری و تشخیص پیش از تولد
۴۹۳	فصل ۱۸ کاربرد ژنومیک در پزشکی و مراقبت‌های شخصی سلامت
۵۱۱	فصل ۱۹ مسائل اخلاقی و اجتماعی در ژنتیک و ژنومیک
۵۲۳	مطالعات موارد بالینی که اصول ژنتیک را شرح می‌دهند
۶۹۷	واژه‌نامه
۷۲۹	نمایه

قرن کنونی، زمان تحول غیر باورنکردنی در علم پزشکی و به خصوص عصر ژنتیک پزشکی و مولکولی است. ژنتیک علمی است که باید از نقطه نظر پیشگیری و ژن درمانی را سر لوحه فعالیت خود قرار دهد و برخلاف سایر علوم بالینی که دیدگاه درمان را دنبال می‌کنند. به همین جهت پیشگیری خیلی بهتر و جوابگو تر است و برتری این رشته و توجه صاحب نظران علوم پزشکی به رشته ژنتیک پزشکی قابل تقدیر است. از طرف دیگر اهمیت رشته ژنتیک پزشکی در این است که به عنوان یک علم میان رشته‌ای در هر دو گروه رشته‌های پایه و بالینی کاربرد عمومی دارد، به طوری که از یک سو در شاخه علوم پایه با رشته‌های بیوشیمی بالینی، فیزیولوژی، ایمونولوژی، میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی و از سوی دیگر در شاخه بالینی با رشته‌های زنان زایمان، اطفال، خون و سرطان و غیره ارتباطات تنگاتنگی دارد.

جهت به روز بودن اطلاعات علمی تخصصی ژنتیک پزشکی برای متخصصین مربوطه و دانشجویان پایه و تحصیلات تکمیلی، پزشکی دندانپزشکی، مامائی و پرستاری نیاز به جستجوی اطلاعات روز و قابل اعتماد در این زمینه است. با توجه به سابقه ۲۵ سال این حقیر در زمینه تدریس در دانشگاه‌های علوم پزشکی و تحصیلات تکمیلی، کتاب ژنتیک پزشکی تامپسون و تامپسون یک منبع درسی علمی غنی و معتبر است که در ویرایش اخیر اطلاعات آن تا سال ۲۰۱۶ روزآمد شده و می‌تواند پاسخگوی سؤالات پایه و بالین علم ژنتیک پزشکی باشد.

در ترجمه این کتاب، انتشارات معتبر و خدوم ارجمند سعی و کوشش فراوان کرده تا ترجمه‌ای شایسته همراه با عکس‌ها، جداول، صفحه‌بندی چشم‌نواز ارائه دهد. همکاری علمی با انتشارات ارجمند مایع مباهات بوده و احساس شور و شوق در مرور علوم پزشکی را برمی‌انگیزد. از خوانندگان عزیز تقاضای می‌شود که هرگونه نظرات ارشادی در زمینه غلط‌های نگارشی و علمی را منعکس کنند که در چاپ‌های بعدی اصلاح گردد.

دکتر ابوالفضل موفق

استاد نمونه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

قائم‌مقام انجمن ژنتیک پزشکی ایران

جیمز و مارگارت تامپسون در پیشگفتار نخستین ویراست ژنتیک پزشکی که ۵۰ سال پیش منتشر شد، نوشته بودند:

دانش ژنتیک جایگاه اساسی در علوم پایه سالهای نخستین رشته پزشکی داشته و کاربردهای مهمی در طب بالینی، بهداشت همگانی و پژوهش‌های پزشکی دارد. این کتاب برای آشنایی دانشجویان پزشکی با اصول ژنتیک و کاربردهای آن در پزشکی نگاشته شده است، و تلاش شده مقدماتی از این دانش را در اختیار آنان قرار دهد تا بعداً خود بتوانند به مطالعات دامنه‌دارتر در این رشته رو به رشد و گسترش سریع پردازند. اگر همکاران ارشد آنها نیز این کتاب را مفید دیدند، ما باید دو برابر خوشنود باشیم.

حقیقتی که در گفتار این بزرگان بیان شد امروزه نمود بیشتری یافته است زیرا دانش ژنتیک و ژنوم انسانی به سرعت به جزئی جدایی‌ناپذیر از بهداشت همگانی و حرفه پزشکی بدل شده است. در ویراست هشتم ژنتیک پزشکی تامپسون نیز به سیاق و ویراست‌های پیشین، تلاش کرده‌ایم جلوه‌ای دقیق از اصول بنیادین ژنتیک انسانی و پزشکی ارائه دهیم. همچنین با استفاده از مثال‌های بالینی، بر نقش ژنها و مکانیسم‌های مولکولی در بیماری‌های انسانی تأکید کرده‌ایم. البته، این کتاب نسبت به ویراست پیشین دستخوش تغییرات زیادی شده است. تکمیل «پروژه ژنوم انسانی»، کاتالوگی از تمامی ژن‌های انسان، توالی‌های آنها و پایگاه اطلاعاتی گسترده و رو به رشدی از واریاسیون (تنوع‌پذیری) انسان‌ها فراهم کرده است. اطلاعات ژنومیک، به خلق ابزارهای نوین قدرتمندی انجامیده که پژوهش در ژنتیک انسانی و کاربردهای ژنتیک پزشکی را متحول ساخته‌اند. به همین دلیل، ما دیدگاه کتاب را بسط داده و مفاهیم «پزشکی فردمدار» را در ژنتیک انسانی گنجانده و مثال‌های بیشتری از نحوه استفاده از ژنومیک برای شناسایی تنوع‌پذیری ژنتیک و نقش آن در استعداد بروز بیماری و نتایج درمانی، ارائه کرده‌ایم.

این کتاب نباید به منزله درسنامه بیماری‌های ژنتیک یا دایرةالمعارف ژنتیک انسانی و به طور کلی ژنومیک تلقی شود. بلکه نویسندگان امیدوارند ویراست هشتم ژنتیک پزشکی بتواند چارچوبی برای فهم حوزه ژنتیک پزشکی در اختیار دانشجویان قرار دهد تا بتوانند از آن به عنوان پایه‌ای برای برنامه‌ریزی آموزش مداوم در این حوزه استفاده کنند. موارد بالینی، اولین بار در ویراست ششم گنجانده شد تا اصول کلی توارث بیماری‌ها، پاتورژن، تشخیص، درمان، و مشاوره را نشان داده و بر آنها تأکید کند. ما مجموعه‌ای از موارد بالینی را گسترش داده‌ایم تا اختلالات پیچیده معمول‌تری را به این مجموعه موارد اضافه کنیم. برای بالا بردن بیشتر ارزش آموزشی موارد بالینی، در سراسر متن با شماره خاصی (با سبز مشخص شده) به آنها اشاره کرده‌ایم که خواننده را به بخش موارد بالینی مرتبط با آن مفاهیم ارجاع می‌دهد. این بخش در این ویراست نیز اهمیت ویژه‌ای داشته و مجموعه موارد بالینی آن گسترش یافته است. موارد جدید شامل اختلال‌های شایع و پیچیده‌تری می‌باشد که به اختلال‌های مهم با توارث مندلی که بیشتر جنبه اطلاع‌رسانی داشتند اضافه شده‌اند. برای تأکید بیشتر بر ارزش آموزش

موارد بالینی، در ویراست هفتم در سرتاسر متن بقیه کتاب، با شماره خاصی (که داخل هاشور است) به آنها اشاره کرده ایم که خواننده را به بخش موارد بالینی مرتبط با آن مفاهیم ارجاع می دهد.

هریک از دانشجویان پزشکی یا مشاوره ژنتیک، یا دانشجویان دوره های تحصیلات تکمیلی یا کارشناسی ژنتیک، یا دستیاران رشته های مختلف پزشکی، پزشکان یا سایر کارکنان خدمات بهداشتی یا پرستاری یا فیزیوتراپی این کتاب را متن کامل و در عین حال غیر کسالت آور (یا غیر طاقت فرسا!) برای آشنایی با اصول ژنتیک انسانی و ژنومیک و جنبه های کاربردی آن در سلامت و بیماری خواهند یافت.

دکتر رابرت نوسبام
دکتر رودریک مک اینس
دکتر هانتینگتون ویلارد

مقدمه

پیدایش و تکامل ژنتیک و ژنومیک کاربرد ژنتیک

متخصص ژنتیک پزشکی معمولاً پزشکی است که به عنوان بخشی از یک تیم پزشکی، متشکل از چندین پزشک، پرستار و مشاوران ژنتیک کار می‌کند تا بیمار را از نظر بیماری‌های ارثی محتمل ارزیابی کند. آن‌ها بیماری مبتلایان را از طریق گرفتن دقیق تاریخچه‌ی بیماری و معاینه فیزیکی تعیین می‌کنند، روش‌های احتمالی ممکن برای به ارث رسیدن را می‌سنجند، آزمایشات تشخیصی طراحی می‌کنند، برنامه‌هایی برای مراقبت و درمان تهیه می‌کنند و به سایر اعضای خانواده که در معرض خطر برای ناهنجاری هستند کمک می‌کنند.

با این حال، اصول و روش‌های ژنتیکی محدود به هیچ‌یک از تخصص‌ها یا زیرشاخه‌های آن‌ها نمی‌شود، بلکه در بسیاری و شاید همه‌ی زمینه‌های پزشکی گسترش پیدا می‌کنند. در اینجا فقط به چند نمونه از کاربردهای بسیار وسیع ژنتیک و ژنومیک در طب نوین اشاره می‌کنیم:

- کودکی که به بدشکلی‌های مادرزادی متعددی مبتلا است ولی آنالیز معمول کروموزومی‌اش طبیعی است، برای شناسایی مضاعف‌شدگی‌ها یا حذف‌های کروموزومی بسیار کوچک که در حد پایین‌تر از حدتفکیک آنالیزهای کروموزومی معمول قرار دارند، تحت آزمایش ژنومیک با وضوح بالا قرار می‌گیرد (مورد ۳۲).
- زن جوانی که سابقه خانوادگی سرطان پستان و تخمدان دارد، از جانب مشاور متخصص در زمینه سرطان ارثی پستان، تحت آموزش، آزمایش و حمایت قرار می‌گیرد و نتایج آزمایشات مربوطه برای او تفسیر می‌شود (مورد ۷).
- متخصص زایمان به دنبال یک نتیجه‌ی مثبت غربالگری

پیدایش و تکامل ژنتیک و ژنومیک

تعداد اندکی از حوزه‌های علوم پایه و پزشکی با شتابی که در زمینه‌های مرتبط با ژنتیک و ژنومیک مشاهده می‌کنیم در حال پیشرفت هستند. بنابراین، امروزه برای بسیاری از دانشجویان دانستن این مطلب شگفت‌آور خواهد بود که نقش آفرینی ژنتیک در پزشکی به بیش از یک قرن پیش باز می‌گردد، زمانی که پزشک انگلیسی Archibald Garrod و دیگران کشف کردند که به کمک قوانین مندلی توارث می‌توان بروز مجدد برخی از اختلالات بالینی در خانواده‌ها را توجیه کرد. طی سال‌های پس از آن با پیشرفت‌های زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، رشته‌ی ژنتیک پزشکی رشد و توسعه پیدا کرد و از زیرشاخه کوچکی که محدود به چند اختلال ارثی نادر بود، به تخصص شناخته شده‌ای در پزشکی تبدیل شد که مفاهیم و رویکردهایش از مؤلفه‌های مهم تشخیص و تدبیر بسیاری از اختلالات شایع و نادر به شمار می‌روند.

در ابتدای قرن ۲۱، پروژه ژنوم انسانی^۱ توالی کاملی از DNA انسان یا ژنوم ما را فراهم آورده است [پسونده م (-ome) از ریشه یونانی و به معنای "همه" یا "کامل" است]. که امروزه به عنوان اساس تلاش‌ها برای فهرست کردن همه‌ی ژن‌های انسان، پی بردن به ساختار و تنظیم آن‌ها، تعیین گستردگی تنوع در این ژن‌ها در جمعیت‌های مختلف و کشف نقش تنوع ژنتیکی در بیماری‌ها، عمل می‌کند. اکنون، به جای بررسی جداگانه هر یک از ژن‌ها، می‌توانیم ژنوم هر انسان را به صورت یک کل واحد مطالعه کنیم. ژنتیک پزشکی به بخشی از عرصه وسیع‌تر ژنومیک پزشکی تبدیل شده است که هدف از آن، استفاده از تجزیه و تحلیل ژنوم انسانی و محصولات آن در مقیاسی گسترده‌تر، از جمله کنترل بیان ژن‌ها، تنوع ژن‌های انسانی، و تعامل میان ژن‌ها و محیط است تا به این وسیله بتوان سطح مراقبت‌های پزشکی را ارتقا داد.

بدین ترتیب منجر به پیدایش مهارکننده‌های اختصاصی شوند که به طور قابل اعتمادی بهبود سرطان در بیماران را القا می‌کند (مورد ۱۰).

طبقه‌بندی اختلالات ژنتیکی

تقریباً تمام بیماری‌ها نتیجه تأثیر مشترک ژن‌ها و محیط هستند، ولی سهم نسبی مؤلفه ژنتیکی ممکن است بزرگ یا کوچک باشد. در میان اختلالاتی که بطور کامل یا نسبی توسط عوامل ژنتیکی ایجاد می‌شوند، سه گروه اصلی شناسایی شده‌اند. اختلالات کروموزومی، اختلالات تک ژنی، و اختلالات چند عاملی.

در اختلالات کروموزومی^۱، یک اشتباه واحد در نقشه کلی ژنتیکی رخ نداده است، بلکه فزونی یا کمبود ژن‌های موجود در تمام یا قطعاتی از یک کروموزوم وجود دارد. برای مثال، وجود یک نسخه اضافی از یک کروموزوم، کروموزوم ۲۱، اختلال خاصی به نام سندرم داون ایجاد می‌کند، هر چند که هیچ ژن غیرطبیعی بر روی این کروموزوم وجود ندارد. مضاعف شدن یا حذف قطعات کوچک‌تر کروموزوم‌ها، که از نظر اندازه می‌تواند تنها یک ژن را دربرگرفته و یا چند درصد از طول کروموزوم را شامل شود، می‌تواند سبب نقایص پیچیده‌ی در زمان تولد شود مانند سندرم DiGeorge و یا فقط اوتیسم بدون هر ناهنجاری فیزیکی شود. اختلالات کروموزومی گروه شایعی هستند که تقریباً در ۷ مورد از هر ۱۰۰۰ نوزاد زنده به دنیا آمده مشاهده می‌شوند و علت حدود نیمی از تمام سقط‌های خودبخودی سه ماهه اول به شمار می‌روند. این اختلالات در فصل ۶ تشریح شده‌اند.

نقایص تک ژنی^۲ به دلیل بروز جهش در ژن‌های مشخصی رخ می‌دهند. جهش ممکن است فقط در یکی از کروموزوم‌های یک جفت رخ دهد (که با آلل طبیعی در کروموزوم هم‌تا منطبق است) و یا بر روی هر دوی کروموزوم‌های یک جفت وجود داشته باشد (یکی با منشأ مادری و دیگری با منشأ پدری). نقایص تک‌ژنی اغلب مسبب بیماری‌هایی می‌شوند که یکی از الگوهای وراثتی کلاسیک در خانواده را دنبال می‌کنند (مغلوب اتوزومی، غالب

از یک آزمایش خون غیرتهاجمی پیش از تولد (فصل ۱۷)، نمونه پرزهای کوریونی گرفته شده از یک زن باردار ۲۸ ساله را به آزمایشگاه سیتوژنتیک می‌فرستد تا از نظر ناهنجاری‌های تعدادی و ساختاری کروموزوم‌های جنینی مورد آزمایش قرار گیرد.

- متخصص بیماری‌های خون، با توجه به سابقه خانوادگی و پزشکی و همچنین در نظر گرفتن نتیجه آزمایش ژن یک بیمار جوان مبتلا به ترومبوز ورید عمقی، فواید و خطرات شروع و ادامه درمان ضدانعقادی را بررسی می‌کند (مورد ۴۶).
- یک جراح از آنالیز آرایه بیانی ژن بر روی نمونه تومور ریه برای تعیین پیش‌آگهی و هدایت تصمیمات درمانی استفاده می‌کند (فصل ۱۵).
- متخصص انکولوژی اطفال، بیمارانش را از نظر تفاوت‌های ژنتیکی که می‌توانند پاسخ‌دهی خوب و یا واکنش‌های نامطلوبی را نسبت به داروهای شیمی‌درمانی ارائه کنند، آزمایش می‌کند (مورد ۴۵).
- یک نورولوژیست و مشاور ژنتیک آزمایش ژن *APOE* را برای تعیین میزان مستعد بودن یک زن، با سابقه‌ی خانوادگی قوی، به بیماری آلزایمر ترتیب می‌دهد، بنابراین او می‌تواند برنامه‌های مالی طولانی‌مدت مناسبی را برای خود بچیند (مورد ۴).
- متخصص آسیب شناس پزشکی قانونی هنگام آنالیز نمونه‌های DNA به دست آمده از وسایل شخصی قربانیان و بستگان نجات یافته آنها، از پایگاه‌های داده‌ای چند شکلی‌های ژنتیکی استفاده می‌کند تا بتواند اجساد قربانیان این حادثه هوایی را شناسایی کند.
- یک متخصص بیماری‌های گوارشی درخواست بررسی توالی ژنوم یک کودک با تاریخچه‌ی چند ساله از بیماری التهابی رودی تهدیدکننده‌ی حیات و تهاجمی را می‌دهد. تعیین توالی، یک جهش در یک ژن که قبلاً مشخص نشده بود را نشان می‌دهد، تشخیص بالینی را واضح می‌سازد و درمان این بیمار را تغییر می‌دهد (فصل ۱۶).
- دانشمندان در صنایع داروسازی، DNA سلول سرطانی را تعیین توالی می‌کنند، تا تغییرات اختصاصی در مسیرهای انتقال پیام اونکوژنتیک را که به صورت نامناسبی توسط یک جهش سوماتیکی فعال شده است شناسایی کنند و

1. chromosome disorders
2. single-gene defects

عروق کرونری. در بسیاری از این بیماری‌ها به نظر نمی‌رسد که خطای واحدی در اطلاعات ژنتیکی رخ داده باشد، بلکه یک، دو، یا چند ژن مختلف همراه با یکدیگر و اغلب با همکاری عوامل محیطی سبب بروز یک نقص جدی می‌شوند و یا زمینه بروز آن را فراهم می‌کنند. مقادیر برآورد شده برای نقش بیماری‌های چند عاملی از ۵٪ در میان کودکان تا بیش از ۶۰٪ در کل جمعیت متفاوت است. در فصل ۸ به بررسی این اختلالات خواهیم پرداخت.

چشم‌انداز آینده

در طول عمر حرفه‌ای ۵۰ ساله دانشجویان و دانش‌آموختگان امروزی این رشته، احتمالاً تحولات گسترده‌ای در زمینه کشف، ابداع، و استفاده از دانش و ابزار ژنتیک و ژنومیک در پزشکی به وقوع خواهد پیوست. با عنایت به آهنگ سریع اکتشافاتی که فقط در ده سال گذشته رخ داده است، تقریباً به یقین می‌توان گفت که ما هنوز در ابتدای مسیر متحول‌کننده ادغام دانش ژنتیک و ژنوم در حوزه سلامت عمومی و طبابت پزشکی هستیم. آشنایی با زبان و مفاهیم ژنتیک انسانی و پزشکی و درک تأثیر دانش ژنتیک و ژنومیک بر سلامت و بیماری، چارچوب پایه‌ای می‌سازد که نقش این دانش را به عنوان بخشی از تمام حرفه‌های مربوط به سلامتی به ما خواهد آموخت.

منابع عمومی

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—an updated primer, *N Engl J Med* 362:2001–2011, 2010.
Ginsburg G, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine* (vols 1 & 2), ed 2, New York, 2012, Elsevier.

اتوزومی یا وابسته به X). در موارد اندکی، جهش در ژنوم هسته‌ای رخ نمی‌دهد، بلکه در ژنوم میتوکندری اتفاق می‌افتد. در هر حال، علت این نقایص، بروز یک خطای مهم در اطلاعات ژنتیکی است که توسط ژن واحدی حمل می‌شود. اختلالات تک ژنی نظیر فیروز کیستیک (مورد ۱۲)، آنمی سلول داسی شکل (مورد ۴۲)، و سندرم مارفان (مورد ۳۰)، معمولاً الگوهای واضح و مشخصی را در شجره‌نامه‌ها نشان می‌دهند. اکثر این نقایص نادرند و فراوانی آنها در حدود یک مورد در هر ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ نفر بوده و معمولاً بسیار کمتر از این مقدار است. هر چند که اختلالات تک ژنی نادرند، ولی در مجموع سهم قابل ملاحظه‌ای از علل بیماری و مرگ را به خود اختصاص می‌دهند. در مجموع شیوع ناهنجاری‌های تک‌ژنی در جمعیت کودکان حدود ۱ نفر از هر ۳۰۰ شیرخوار زنده متولد شده تخمین زده می‌شود؛ و در کل دوره‌ی زندگی، شیوع ناهنجاری‌های تک‌ژنی یک مورد در هر ۵۰ مورد است. این اختلالات در فصل ۷ تشریح شده‌اند.

بیماری چند عاملی^۱ با توارث پیچیده مسئول اکثر قریب به اتفاق بیماری‌هایی است عوامل ژنتیکی در آنها نقش دارند، چرا که خطر رخداد این بیماری‌ها (در مقایسه با جمعیت عموم مردم) در دوقلوهای همسان یا اقوام نزدیک افراد مبتلا بیشتر است، و در عین حال الگوهای توارث آنها در خانواده‌ها، با الگوهای مشخصی که در نقایص تک ژنی دیده می‌شود مطابقت ندارند. بیماری‌های چند عاملی عبارت‌اند از اختلالات رشدونمو قبل از تولد که منجر به بدشکلی‌های مادرزادی نظیر بیماری هیرشپرونک (مورد ۲۲)، شکاف لب و کام، یا نقایص مادرزادی قلب می‌شوند، و همچنین بسیاری از اختلالات شایع دوران بزرگسالی، مثل بیماری آلزایمر (مورد ۴)، دیابت، و بیماری

مقدمه‌ای بر ژنوم انسانی

سلول‌های هسته‌دار بدن دارای نسخه‌ای از ژنوم انسانی است، که براساس این‌که هر فرد چگونه این اصطلاح را تعریف می‌کند، تقریباً حدود ۲۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ ژن است (کادر بعدی را ببینید). ژن‌ها، که فعلاً آنها را فقط به عنوان واحدهای اطلاعات ژنتیکی معرفی می‌کنیم، در DNA موجود در ژنوم رمزگذاری شده‌اند، و به صورت تعدادی اندامک میله مانند موسوم به **کروموزوم** در هسته هر سلول سازمان یافته‌اند. ژن‌ها و ژنتیک بر وضعیت سلامتی و بیماری تأثیر عمیقی دارند و ریشه این تأثیر به اطلاعات رمزگذاری شده در DNA باز می‌گردد که ژنوم انسان را تشکیل می‌دهد.

هر یک از گونه‌های جانداران دارای مجموعه کروموزومی مشخصی (**کاریوتیپ**^۱) از نظر تعداد، شکل و محتوای کروموزوم‌هایی است که ژنوم آنها را می‌سازند. ژن‌ها با ترتیب خطی و پشت سرهم در طول کروموزوم‌ها قرار گرفته‌اند و هر ژن دارای موقعیت یا **لوکوس**^۲ مشخصی است. **نقشه ژنی**^۳ به نقشه موقعیت کروموزومی ژن‌ها گفته می‌شود و هر یک از گونه‌ها و هر یک از افراد گونه‌ها دارای نقشه ژنی مخصوص به خود هستند.

دانش مطالعه کروموزوم‌ها، ساختمان آنها، و توارث آنها را **سیتوژنتیک**^۴ می‌نامند. مبدأ دانش نوین سیتوژنتیک انسان به سال ۱۹۵۶ باز می‌گردد، زمانی که برای نخستین بار معلوم شد که تعداد طبیعی کروموزوم‌های انسان ۴۶ عدد است. از آن زمان تاکنون، درباره کروموزوم‌های انسان، ساختمان طبیعی و ترکیب مولکولی آنها، موقعیت ژن‌های موجود در آنها، و ناهنجاری‌های فراوان و متنوع آنها، مطالب بسیاری آموخته‌ایم.

درک و همچنین مشخص شدن اصول ژنومیک و پزشکی شخصی، مستلزم درک سازمان‌دهی، تغییرات و انتقال ژنوم انسانی است. با در دسترس بودن توالی ژنوم انسانی و آگاهی روزافزون در مورد نقش تغییرات ژنوم در بیماری‌ها، امروزه بهره‌گیری از تأثیر این تغییرات بر روی سلامت انسان در یک مقیاس وسیع امکان‌پذیر شده است. مقایسه ژنوم افراد، بر اولین درس مهم این کتاب تأکید می‌کند - **هر شخص محتوای محصولات ژنی منحصر به فرد خود را دارد که در پاسخ به مجموع اطلاعات توالی ژنوم و مجموعه‌ی ویژه‌ی تجارب و مواجهه‌های محیطی ایجاد شده‌اند.** همان‌طور که در فصل قبل اشاره شد، این درک منعکس‌کننده‌ی چیزی است که Garrod آن را بیش از یک قرن پیش **هویت شیمیایی** نامید و یک بنیاد مفهومی برای پرداختن به پزشکی شخصی و ژنومیک فراهم آورد. بنابراین، پیشرفت‌ها در تکنولوژی ژنومی و انفجار حاصل در دانش و اطلاعات برخاسته از **پروژه‌ی ژنوم انسانی** نقش رو به افزایشی در تبدیل و ترکیب کردن و استفاده از مفاهیم و کشفیات ژنتیک در کار پزشکی ایفا می‌کنند.

ژنوم انسان و اساس کروموزومی وراثت

درک اهمیت ژنتیک در پزشکی مستلزم شناخت ماهیت ماده توارثی، چگونگی بسته‌بندی آن در قالب ژنوم انسان، و چگونگی انتقال آن از سلولی به سلول دیگر در جریان تقسیم سلول و از نسلی به نسل دیگر در جریان تولیدمثل است. ژنوم انسان از مقادیر زیادی ماده شیمیایی اسید دئوکسی ریبونوکلیک (**DNA**) تشکیل شده است و این ماده در ساختمان خود حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای مشخص کردن تمام جنبه‌های رویان‌زایی، نمو، رشد، متابولیسم، و تولید مثل است - اساساً تمام جنبه‌هایی که انسان را به یک موجود زنده دارای عملکرد مبدل می‌کنند. هر یک از

1. karyotype
3. gene map

2. Locus
4. cytogenetics

مذکر. هر کروموزوم حامل مجموعه متفاوتی از ژن‌ها است که به شکل خطی و پشت سر هم در طول DNA موجود در آن کروموزوم قرار گرفته‌اند. اعضای یک جفت کروموزوم (موسوم به کروموزوم‌های هومولوگ یا هومولوگ‌ها) حامل اطلاعات ژنتیکی متناظری هستند؛ به عبارت دیگر، دارای ژن‌های مشابهی با ترتیب یکسان هستند. مع‌هذا در هر لوکوس خاص، این کروموزوم‌ها ممکن است دارای ژن‌هایی یکسان باشند و یا دارای شکل‌هایی از یک ژن باشند که اندکی با یکدیگر متفاوتند و آلل نامیده می‌شوند. در هر جفت کروموزوم، یک عضو از پدر و دیگری از مادر به ارث می‌رسد. در شرایط طبیعی، اعضای یک جفت اتوزومی را نمی‌توان در زیر میکروسکوپ از یکدیگر تمیز داد. کروموزوم‌های جنسی در افراد مؤنث - یعنی دو کروموزوم X - نیز تا حدود زیادی غیرقابل افتراق‌اند. ولی کروموزوم‌های جنسی افراد مذکر با یکدیگر متفاوت‌اند. یکی از آنها یک کروموزوم X همسان با کروموزوم X افراد مؤنث است که از مادر به افراد مذکر به ارث می‌رسد و به دختر این فرد مذکر منتقل خواهد شد؛ دیگری کروموزوم Y است که از پدر فرد مذکر به ارث می‌رسد و به پسرها انتقال می‌یابد. در فصل ۶ به بررسی بعضی از موارد استثنای این قانون ساده و تقریباً عمومی خواهیم پرداخت که انسان‌های مؤنث دارای کروموزوم‌های جنسی XX و افراد مذکر دارای کروموزوم‌های جنسی XY هستند.

علاوه بر ژنوم هسته‌ای، بخش کوچک ولی مهمی از ژنوم انسان در میتوکندری‌های موجود در سیتوپلاسم قرار دارد (ر.ک. به شکل ۱ - ۲). کروموزوم میتوکندریایی، که در ادامه همین فصل تشریح خواهد شد، چند ویژگی غیرمعمول دارد که آن را از مابقی ژنوم انسان متمایز می‌کند.

ژن‌ها در ژنوم انسان

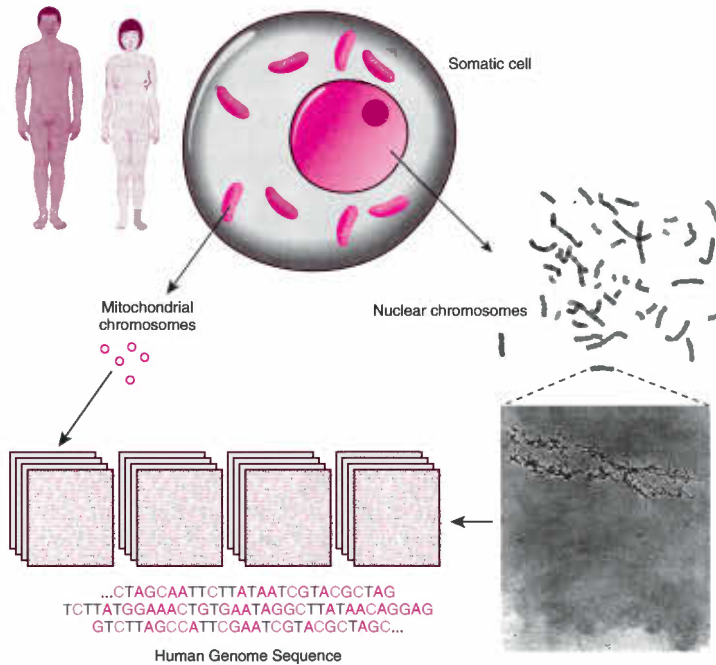
ژن چیست؟ و ما چه تعداد ژن داریم؟ جواب دادن به این سؤال بسیار دشوارتر از آن چیزی است که به نظر می‌رسد. لغت ژن، ابتدا در سال ۱۹۰۸ معرفی شد از زمانی که خصوصیت اصلی "واحد صفات" ارثی اولین بار توسط مندل، بیش از ۱۵۰ سال پیش مطرح شد، در بسیاری از متون مختلف استفاده شده است. برای پزشکان (و در واقع برای مندل و سایر

بررسی ژنوم و کروموزوم در پزشکی بالینی

آنالیز کروموزوم و ژنوم به روش تشخیصی مهمی در طبابت بالینی مبدل شده است. تعدادی از کاربردهای این روش - که در فصل‌های بعد به شکل کامل تری به تشریح آنها خواهیم پرداخت، عبارت‌اند از:

- **تشخیص بالینی.** شمار زیادی از اختلالات طبی، از جمله بعضی از آنها که شایع‌اند، مثل سندرم داون، با تغییرات قابل رؤیت میکروسکوپی در تعداد یا ساختمان کروموزوم‌ها همراه‌اند و تشخیص آنها مستلزم آنالیز کروموزومی یا ژنومی و مشاوره ژنتیک است (ر.ک. به فصل‌های ۵ و ۶).
- **شناسایی ژن‌ها.** یکی از اهداف اصلی ژنتیک پزشکی در حال حاضر، شناسایی ژن‌های خاص و تعیین نقش آنها در سلامت و بیماری است. به این موضوع مکرراً اشاره خواهیم کرد ولی بحث مفصل آن در فصل ۱۰ خواهد آمد.
- **ژنومیک سرطان.** تغییرات ژنومی و کروموزومی در سلول‌های سوماتیک در شروع و پیشرفت بسیاری از انواع سرطان‌ها نقش دارند (ر.ک. به فصل ۱۵).
- **درمان بیماری.** برآورد یکپارچگی، محتوا و وضعیت موقعیت تمایزی ژنوم برای ایجاد سلول‌های بنیادی چند استعدادی اختصاصی برای بیمار، جهت استفاده‌ی درمانی ضروری است (فصل ۱۳).
- **تشخیص قبل از تولد (پره‌ناتال).** آنالیز کروموزوم و ژنوم یکی از بخش‌های اساسی در تشخیص قبل از تولد محسوب می‌شود (ر.ک. به فصل ۱۷).

به استثنای سلول‌هایی که به گامت‌ها تبدیل می‌شوند (رده زایا)، تمام سلول‌هایی که در بدن وجود دارند را سلول‌های سوماتیک (پیکری) می‌نامند ($soma =$ بدن). ژنوم موجود در هسته سلول‌های سوماتیک انسان از ۴۶ کروموزوم تشکیل شده است که در ۲۴ نوع مختلف به شکل ۲۳ جفت آرایش یافته‌اند (شکل ۱ - ۲). از این ۲۳ جفت، ۲۲ تا در افراد مذکر و مؤنث مشابه یکدیگرند و اتوزوم نامیده می‌شوند، که از بزرگترین به کوچکترین شماره گذاری شده‌اند. جفت باقیمانده، کروموزوم‌های جنسی را تشکیل می‌دهند: دو کروموزوم X در افراد مؤنث و یک X و یک Y در افراد



شکل ۲-۱ ژنوم انسان، که بر روی کروموزوم‌های هسته‌ای و میتوکندریایی رمزگذاری شده است.

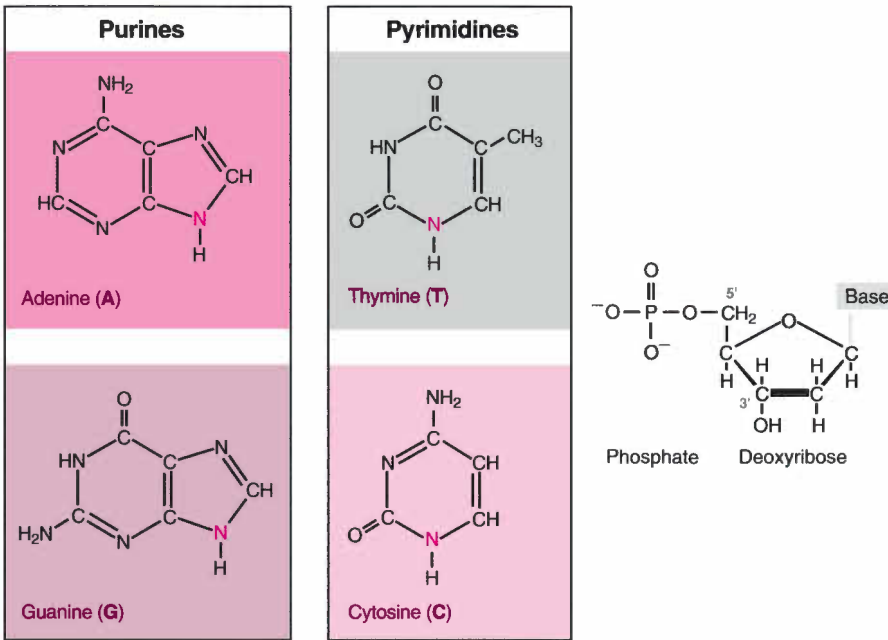
است، ما دو نوع کلی ژن تشخیص داده‌ایم، یک نوع آن‌هایی هستند که محصولشان یک پروتئین است و محصول نوع دیگر یک RNA عملگر می‌باشد.

- تعداد ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین (که توسط خصوصیتی که در فصل ۳ بحث خواهد شد تشخیص داده می‌شود) تخمین زده می‌شود که بین ۲۰۰۰۰ و ۲۵۰۰۰ باشد. در این کتاب، ما به طور معمول عدد تقریبی ۲۰۰۰۰ را استفاده می‌کنیم. خوانندگان باید بدانند که این عدد غیردقیق است و یک عدد با تخمین پایین است.

- به علاوه، چندین دهه است که مشخص شده محصول نهایی بعضی از ژن‌ها اصلاً یک پروتئین نیست، بلکه یک RNA ترجمه شده از توالی DNA می‌باشد. انواع بسیار متنوعی از چنین ژن‌های RNA بی وجود دارد (که به طور معمول ژن‌های غیرکدکننده گفته می‌شوند) تا از ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین تمیز داده شوند) و این‌طور تخمین زده می‌شود که حداقل ۲۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ ژن RNA غیرکدکننده‌ی دیگر نیز در ژنوم انسان وجود دارد.

دانشمندان اولیه‌ی ژنتیک، یک ژن می‌تواند با اثر قابل مشاهده بر روی ارگانیسم و بر روی انتقال معین آماری آن از نسلی به نسل دیگر تعریف شود. برای دانشمندان ژنتیک بالینی، یک ژن در یک تغییر قابل مشاهده که منجر به یک ناهنجاری بالینی ویژه می‌شود به صورت آزمایشگاهی قابل تشخیص است و امروزه تقریباً ۵۰۰۰ مورد این‌چنینی را تشخیص داده‌ایم (فصل ۷).

پروژه ژنوم انسانی اساس منظم‌تری را برای ترسیم ژن‌های انسان فراهم آورد که بیش‌تر برپایه‌ی آنالیز توالی DNA بود تا تشخیص بالینی و مطالعات خانوادگی به تنهایی؛ که در حقیقت یکی از متقاعدکننده‌ترین دلایل برای آغاز پروژه در اواخر دهه‌ی ۱۹۸۰ بود. هرچند، حتی با تمام تعیین توالی در سال ۲۰۰۳، آشکار بود که توانایی ما در تشخیص خصوصیات توالی که به حضور یا ماهیت یک ژن اشاره کند به شدت کم بود. بنابراین تفسیر توالی ژنوم انسان و تنوع وابسته به آن در بیولوژی انسان هم در فرد سالم و هم در فرد بیمار یک چالش در حال پیشرفت برای تحقیقات بیوشیمیایی است. هرچند کاتالوگ نهایی ژن‌های انسان هدفی دور دست



شکل ۲-۲ چهار نوع باز موجود در DNA و ساختمان عمومی نوکلئوتیدهای DNA. هر یک از این چهار باز (از طریق اتم نیتروژنی که با رنگ آبی مشخص شده است) به دئوکسی ریبوز و همچنین به یک گروه فسفات متصل می‌شود و نوکلئوتیدهای مربوطه را بوجود می‌آورد.

دارد. نوکلئوتیدها، که هر کدام از یک باز، یک فسفات، و یک قند ساخته شده‌اند، از طریق تشکیل پیوندهای فسفودی‌استری ۳' - ۵' میان واحدهای دئوکسی ریبوز همجوار، پلی‌مریزه می‌شوند و زنجیره‌های پلی‌نوکلئوتیدی طولی تشکیل می‌دهند (شکل ۳A - ۲). در ژنوم انسان، این زنجیره‌های پلی‌نوکلئوتیدی به شکل مارپیچ دوتایی (شکل ۳B - ۲) وجود دارند که در بزرگ‌ترین کروموزوم‌های انسانی صدها میلیون نوکلئوتید طول دارند.

ساختمان تشریحی DNA حامل اطلاعات شیمیایی است که امکان انتقال دقیق اطلاعات ژنتیکی از یک سلول به سلول‌های دختر و از یک نسل به نسل بعدی را فراهم می‌کند. در عین حال، ساختمان اولیه DNA، ردیف اسیدهای آمینه زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پروتئین‌ها را مشخص می‌کند که در فصل بعد تشریح شده است. DNA دارای ویژگی‌های خاص و دقیقی است که قابلیت‌های یاد شده را به آن می‌بخشد. حالت طبیعی DNA، که توسط جیمز واتسون^۱ و فرانسیس کریک^۲ در سال ۱۹۵۳ کشف

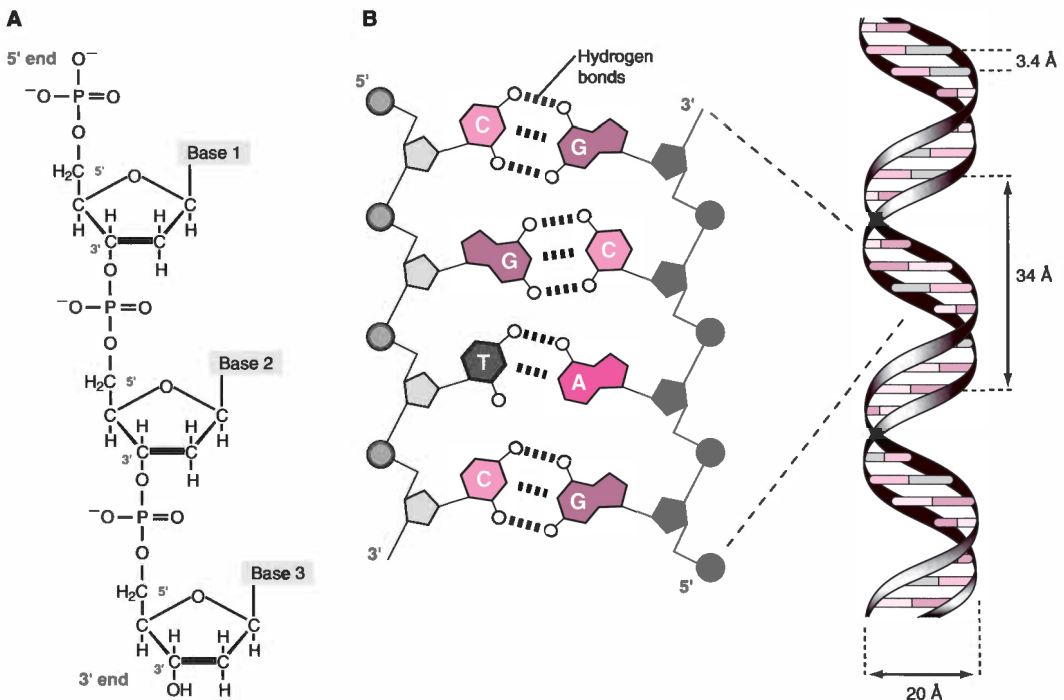
بنابراین به طور کلی و بسته به منظور شخص از این اصطلاح - تعداد کلی ژن‌ها در ژنوم انسان در محدوده‌ی تقریبی ۲۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ است. هر چند خوانندگان متوجه خواهند شد که این مسئله یک هدف در حال حرکت است، تحت تأثیر تعاریف مستتج، افزایش توانایی‌های تکنولوژی و دقت آنالیتیکی، پیشرفت انفورماتیک و پزشکی محاسباتی و تفسیر کامل تر ژنوم می‌باشد.

مرور کوتاهی بر ساختمان DNA

قبل از بررسی نحوه سازمان‌دهی ژنوم انسان و کروموزوم‌های آن، ابتدا می‌بایست ماهیت DNA را، که سازنده ژنوم است، مرور کنیم. DNA پلی‌مری از درشت مولکول اسید نوکلئیک است که از سه واحد مختلف ساخته شده است: یک قند پنج کربنه بنام دئوکسی ریبوز؛ یک باز حاوی نیتروژن؛ و یک گروه فسفات (شکل ۲ - ۲). این بازها بر دو نوع هستند: پورین‌ها و پیریمیدین‌ها. در DNA، دو باز پورینی به نام آدنین (A) و گوانین (G) و دو باز پیریمیدینی به نام‌های تیمین (T) و سیتوزین (C) وجود

1. James Watson

2. Francis Crick



شکل ۲-۳ ساختار A.DNA. بخشی از زنجیره پلی‌نوکلئوتیدی DNA، و نمایش پیوندهای فسفودی‌استری ۵' - ۳' که نوکلئوتیدهای همجوار را به یکدیگر متصل می‌کنند. B. مدل دورشته‌ای DNA که توسط واستون و کریک پیشنهاد شد. پلکان افقی نماینده‌ی جفت بازها هستند. این ماریج راست‌گرد گفته می‌شود زیرا این رشته از پایین سمت چپ به بالای سمت راست رفته و به این ترتیب از روی رشته‌ی مخالف عبور می‌کند. بخشی از شکل که با جزئیات نشان داده شده دو رشته‌ی DNA مکمل را نشان می‌دهد و در آن جفت بازهای AT و GC نمایان است توجه کنید که جهت دو رشته ناهمسو است.

شکل خودکار توالی بازهای رشته دیگر را تعیین کرد. ساختمان دو رشته‌ای مولکول‌های DNA به آنها امکان می‌دهد تا با دقت همانندسازی کنند، به این ترتیب که ابتدا دو رشته از هم جدا می‌شوند، و سپس دو رشته مکمل جدید براساس توالی رشته‌های الگوی اولیه سنتز می‌شوند (شکل ۴ - ۲). به همین ترتیب، مکمل بودن بازها این امکان را می‌دهد که در صورت لزوم، مولکول‌های آسیب‌دیده DNA به درستی و به نحو کارآمدی ترمیم شوند.

ساختار کروموزوم‌های انسان

ترکیب ژن‌ها در ژنوم انسان، و همچنین عوامل تعیین‌کننده بروز آنها، در DNA موجود در ۴۶ کروموزوم انسان در هسته

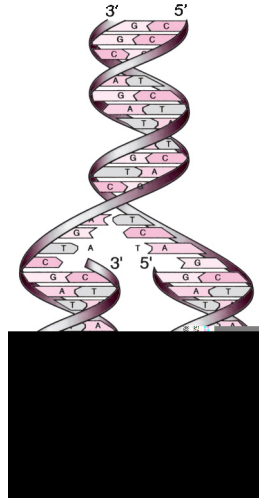
شده، به شکل یک ماریج دوتایی است (ر.ک. به شکل ۲ - ۳). ساختمان ماریجی DNA شبیه یک پلکان ماریجی راست‌گردان است که دو زنجیره پلی‌نوکلئوتیدی آن در جهات مخالف یکدیگر قرار دارند و توسط پیوندهای هیدروژنی که بین جفت بازها تشکیل می‌شود در کنار یکدیگر نگاه داشته می‌شوند: A از یک زنجیره با T از زنجیره دیگر جفت می‌شود، و G با C جفت می‌شود. ماهیت اختصاصی اطلاعات ژنتیکی رمزگذاری شده در ژنوم انسان، در توالی بازهای C، A، G، و T بر روی دو رشته ماریج دوتایی در امتداد هر یک از کروموزوم‌ها - چه در داخل هسته و چه در داخل میتوکندری - نهفته است (ر.ک. به شکل ۱ - ۲). به دلیل مکمل بودن دو رشته DNA، با دانستن توالی بازهای نوکلئوتیدی بر روی یک رشته می‌توان به

کروموزومی بنام هیستون‌ها این واحد پایه با گروه ناهمگونی از پروتئین‌های غیرهیستونی تعامل دارد که در ایجاد محیط مناسب فضایی و عملکردی جهت تضمین رفتار طبیعی کروموزوم‌ها و بروز مناسب ژن‌ها، اهمیت دارند.

پنج نوع اصلی هیستون در بسته‌بندی صحیح کروماتین نقش بسیار مهمی دارند. دو نسخه از هر کدام از چهار هیستون مرکزی H2A، H2B، H3، و H4 یک اکتامر تشکیل می‌دهند که قطعه‌ای از مارپیچ دوتایی DNA، مثل نخ‌کی که دور قرقه می‌پیچد، دور آن می‌پیچد (شکل ۵ - ۲). تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA با هر یک از هسته‌های هیستونی همراه‌اند و درست دوبار دور هر اکتامر می‌چرخند. پس از یک قطعه کوتاه فاصله‌گذار^۱ DNA (به طول ۲۰ تا ۶۰ جفت باز)، کمپلکس بعدی DNA مرکزی تشکیل می‌شود، و به همین ترتیب کروماتین به دانه‌هایی که بر روی یک رشته قرار گرفته باشند (مثل تسبیح) شبیه می‌شود. هر یک از کمپلکس‌های DNA با هیستون مرکزی را یک **نوکلئوزوم^۲** می‌نامند (شکل ۵ - ۲)، که واحد ساختمانی پایه کروماتین است، و هر کدام از ۴۶ کروموزوم انسان از چند صد هزار تا بیش از یک میلیون نوکلئوزوم تشکیل شده‌اند. به نظر می‌رسد که هیستون پنجم (H1) در لبه هر نوکلئوزوم و در ناحیه فاصله‌گذار بین نوکلئوزوم‌ها به DNA متصل می‌شود. مقدار DNA متصل به یک نوکلئوزوم مرکزی به همراه ناحیه فاصله‌گذار، حدوداً معادل ۲۰۰ جفت باز است.

علاوه بر انواع اصلی هیستون، تعدادی از هیستون‌های تخصص یافته می‌توانند جایگزین H3 و H2A شوند و به DNA ژنومی موجود در آن محل ویژگی‌های خاصی ببخشند. هیستون‌ها همچنین می‌توانند از طریق تغییرات شیمیایی تعدیل شده و در خصوصیات نوکلئوزوم‌های حاوی خود تغییر ایجاد کنند. همانطور که به‌طور مفصل‌تر در فصل ۳ گفته خواهد شد، الگوی انواع اصلی و تخصص یافته هیستون و تعدیل‌های آنها در انواع مختلف سلول‌ها متفاوت است و معتقدند که چگونگی بسته‌بندی DNA و نحوه دسترسی مولکول‌های تنظیم کننده به آن را - که بروز ژن‌ها یا سایر عملکردهای ژنومی را تعیین می‌کنند - مشخص می‌نماید.

همان طور که در قسمت‌های بعدی این فصل خواهیم



شکل ۴-۲ همانندسازی مارپیچ دورشته‌ای DNA، که دو مولکول دختر همسان بوجود می‌آورد. هر کدام از این مولکول‌ها از یک رشته والدی و یک رشته تازه سنتز شده تشکیل شده است.

و نیز کروموزوم میتوکندریایی مشخص شده است. هر یک از کروموزوم‌های انسان از یک DNA واحد و ممتد به شکل مارپیچ دوتایی تشکیل شده است؛ به عبارت دیگر، هر کروموزوم موجود در هسته از یک مولکول طویل و خطی DNA دورشته‌ای تشکیل شده است و لذا ژنوم هسته‌ای شامل ۴۶ مولکول DNA است که در مجموع بیش از ۶ میلیارد جفت باز دارند (ر.ک. به شکل ۱ - ۲).

با این حال، کروموزوم‌ها تنها از مارپیچ‌های دوتایی DNA تشکیل نشده‌اند. در داخل هر سلول، ژنوم به شکل **کروماتین** بسته‌بندی شده است که در آن، DNA ژنومی با انواع متعددی از پروتئین‌های کروموزومی ترکیب شده است. به غیر از مواقعی که سلول در حال تقسیم شدن است، کروماتین در سراسر هسته پخش شده و در زیر میکروسکوپ ظاهر نسبتاً یکنواختی دارد. ولی در هنگام تقسیم سلول، ژنوم آن متراکم می‌شود و به شکل کروموزوم‌هایی در می‌آید که در زیر میکروسکوپ دیده می‌شوند. بنابراین کروموزوم‌ها فقط در سلول‌هایی که در حال تقسیم شدن هستند به شکل ساختمان‌های مجزا دیده می‌شوند، هر چند که در فاصله بین تقسیمات سلول نیز انسجام خود را حفظ می‌کنند.

مولکول DNA هر کروموزوم در کروماتین به شکل مجموعه‌ای همراه با خانواده‌ای از پروتئین‌های بازی

1. spacer

2. nucleosome