فهرست مطالب :

فصل اول : اساس کروموزومی وراثت ۱۰

فصل دوم: تقسیم سلولی..... ۲۱

فصل سوم :ناهنجاریهای کروموزومی..... ۳۵

فصل چهارم:ژنتیک مولکولی..... ۵۴

فصل پنجم: جهش و همانند سازی DNA..... ۶۸

فصل ششم: تستها و پاسخنامه تشریحی ۹۶

منابع..... ۹۷

فصل اول

اساس کروموزومی وراثت

درک چگونگی وراثت نیاز به درک ساختمان و کار ماده وراثتی و سازمان یافتن آن در کروموزومها ، چگونگی انتقال کروموزومها از سلولی به سلول دیگر در طی تقسیم سلولی و از نسلی به نسل دیگر در طی تولید مثل ، چگونگی بیان ژنها و همچنین اطلاع از طبیعت موتاسیون دار د. ژنوم هر سلول شامل تمام مواد ژنتیکی موجود در آن می باشد که در انسان شامل DNA هسته و DNA میتوکندری ها است.

ژنوم انسان شامل مقادیر زیادی د ی اکسی ریبونوکلئیک اسید(DNA است که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای مشخص کردن تمام جوانب جنین زائی، تکامل، رشد، متابولیسم، تولیدمثل و بسیاری از رفتارها می باشد . DNAهسته یا ژنوم هسته در زایگوت شامل ۲۳ جفت کروموزوم و در گامت شامل ۲۳ کروموزوم متفاوت است که حاوی حدود ۳۰۰۰۰ ژن می باشد. ژنها بصورت اطلاعات یاکدهائی درتوالی DNA در کروموزومها قرار گرفته اند. در هر سلول، ژنوم هسته بصورت رشته های کروماتین بسته بندی شده است که در آنDNAژنومی دارای نقش ساختمانی هستند، در حالیکه بعضی دیگر در تنظیم بیان ژنها نقش دارند . بجز در زمان تقسیم سلول،کروماتین در سرتاسر هسته پخش شده است و در زیر میکروسکوپ بصورت شبکهٔ کروماتین دیده می شو د. اما وقتی سلول تقسیم می شود، مواد هسته ای متراکم شده و بصورت کروموزومهای قابل مشاهده با میکروسکوپ ظاهر می شوند. بناراین کروموزومها بعنوان ساختمانهای مشخص و مجزا تنها در مراحل خاصی ازسیکل سلولی دیده می شوند.

ژنها بصورت خطی در طول کروموزوم قرار دارند و در هر کروموزوم طبیعی هر ژنی یک محل معینی را اشغال می کند که لکوس نامیده می شود. نقشه ژنی هر کروموزوم، برای هر گونه ای مشخص است و در تمام افراد یک گونه یکسان است . مثلاً نقشهٔ ژنی همهٔ کر وموزومهای شمارهٔ یک طبیعی همهٔ انسانها یکسان است. هر سلول حاوی تعداد زیادی میتوکندری و هر میتوکندری حاوی تعدادی کروموزوم میتوکندری می باشد.کروموزوم میتوکندری دو رشته ای و حلقوی است که DNAمیتوکندری،mtDNAیا ژنوم میتوکندری نیز نامیده می شود.

سازمان کروموزوم انسان

هر سلول سوماتیک طبیعی انسان دارای ۴۶ کروموزوم است و هر کروموزوم حاوی یک مولکول DNA دو رشته ای طویل خطی می باشد. در کروموزومها ملکولهای DNA برهنه نیستند . هر مولکول DNAبا گروهی از پروتئین های کروموزومی موسوم به هیستون ها و گروهی هتروژن از پروتئین های غیرهیستونی کمپلکسی بنام کروماتین تشکیل می دهند. بنظر می رسد این پروتئینها در هدایت رفتار طبیعی کروموزومی و همچنین بیان مناسب ژنها نقش اساسی دارند.

پنج نوع عمده پروتیین هیستونی وجود دارد که نقش اساسی در بسته بندی صحیحDNAو رشته های کروماتین دارند: دو کپی از هر کدام از چهار هیستونH2A، H2B، H3 و H4 تشکیل یک اکتامریا هستهٔ هیستونی را می دهند که یک قسمتی از DNA بطول ۱۴۰ جفت باز حدود دو بار مثل نخ به دور آن می پیچد و و مجموعهء به نام نوکلئوزوم حاصل میشود. نوکلئوزوم واحد ساختمانی رشته کروماتین است. پنجمین هیستون، H1 به ناحیه بین نوکلئوزومی(DNA واسط یا DNA SPACER) متصل می شود ودر آن خم ایجاد می کند . مقدارDNAموجود در نوکلئوزوم و ناحیه واسط در حدود ۲۰۰ جفت باز می باشد. نوکلئوزومها به رشتهٔ کروماتین ظاهر تسبیح مانندی می دهند.

کروموزومها در طی مراحل مختلف سلولی به طور متنا وب فشرده و باز می شوند : کروموزومها درمرحله اینترفاز نسبتاً باز و در مرحله متافاز بسیار متراکم می باشند . با این حال کروموزومها حتی در مرحله اینترفاز، دارای فشردگی زیادی می باشند. رشته کروماتین که واحد تشکیل دهنده آن نوکلئوزوم می باشد. در زیرمیکروسکوپ الکترونی بصورت رشته نسبتاء ضخیمی به قطر ۳۰ نانومتر بنظر می رسد. این رشته سیلندری که رشته کروماتین نامیده می شود ، واحد اساسی شبکه کروماتین را تشکیل می دهد . خو درشته های کروماتین ، حلقه هاloopsو مناطقی domain را بوجود می آورند که با فواصلی در حدود ۱۰۰کیلو باز یا بیشتر به یک ماتریکس پروتئینی غیرهیستونی متصل شده اند و رشته ی بقطر حدود ۳۰۰ نانومتر بوجود میاورد . در طی متراکم شدن کروموزوم، این رشته روی خود جمع شده و رشته ی ۷۰۰ نانومتری را بوجود میاورد . از رویهم پیچ و تاب خوردن رشته های ۷۰۰ نانومتری کروموزومهای قابل رویت پروفازی و متافازی بوجود می آیند. حلقه ها loops در حقیقت واحدهای عملکردی همانندسازی DNA یا کپی‌برداری ژنی یا هر دو آن هستند .

* نواحی اتصال این حلقه‌ها به ماتریکس در طول DNA کروموزوم ثابت است. بنابراین ممکن است قسمتی از کنترل بیان ژن به چگونگی قرار گرفتن DNA و ژنها در کروموزومها و اتصال آنها به پروتئین‌های کروموزومی موجود در ماتریکس بستگی داشته باشد.

وقتی که یک کروموزوم متافازی تحت تأثیر موادی قرار دهیم که قسمت عمده پروتئین‌های رشته‌کروماتین برداشته شود،DNAموجود در هر کروموزوم باز و قابل دیدن می‌شود. وقتی DNA یک کروموزوم متافازی بدین طریق آزاد شود، حلقه‌های طویل DNA قابل مشاهده شده و چارچوب (scaffold) یا اسکلت کروموزوم متافازی نیز دیده میشود .

توالیهای بی همتا و تکراری در کروموزومهای انسان

نواحی مختلف کروموزومها از لحاظ سازمانی و عملیاتی یکسان نیستند. بعـــضی نـــواحی کروموزوم دارای محتوی بالائی از ژنها هستند که نواحی غنـی از ژن gene-rich نامیـده میـشوند.بعضی نواحی دارای محتوی پائینی از ژنها میباشند، یعنی فقیر از ژن میباشند. بنابراین، معمولا کم یا زیاد شدن نـواحی کرومـوزومی غنی از ژن از نظر بالینی اثرات شدیدتری از کم یا زیاد شدن نواحی هم انـدازه ولـی فقیـر از ژن بوچـود میـاورد. چنین بنظر می رسد که کمتر از ده درصد DNA ژنوم انسان از ژن تشکیل شده اسـت و بقیـه ژنـوم بـا اینکـه پروتئینی را کد نمی کند ولی برای حفظ و فعالیت ژنوم اهمیت دارد.

حدود سه چهـــارم ژنـــوم حـــاوی DNA یکتـــا (DNAUnique)یـــا تـــک کپـــی copy single می‌باشد، یعنی تنها یک نسخه از توالی نوکلئوتیدهای آن در ژنـوم هاپلوئیـد وجـود دارد. باقیمانـده ژنـوم حـاوی کلاسهای متعددی از DNA تکراری DNA repetitive می‌باشد کـه تـوالی نوکلئوتیـدهای آن صـدها تـا میلیونها بار در ژنوم تکرار شده اند. بنظر می‌رسد که توالی‌های DNA تکراری ژنوم در ایجاد و حفـظ سـاختمان کروموزومها و فعالیت سلولی و استقرار آنها در هسته نقش داشته باشـــند. خـــانواده‌هـــای DNA تکـــراری کـــه در سرتاسر ژنوم پراکنده اند بطور واضحی در پزشکی اهمیت دارند. جابجائی و نقـل و انتقـال بعـضی از تـوالی هـای تکراری علت بسیاری از جهش‌ها در بیماریهای وراثتی می‌باشد (مثل هیپرکلسترولمی).

انواع کروماتین

در یوکاریوتها، ملکولهای DNA دو رشته‌ای و بسیار طویل می‌باشـند و هـر کـدام بـا تقریبـا هـم وزن خـود از پروتئینهای هیستونی (بازی) و مقدار کمتری پروتئینهای غیرهیســتونی (اغلب اســیدی) و مقدار اندکی RNA رشــته های کروماتین را بوجود می آورند . پروتئین غیر هیســتونی شــامل آنزیمهای دخیل در همانندسازی، تــرمیم و نوترکیبی کروموزومها و همچنین پروتئینهای دخیل در نسخه‌برداری و تنظیم بیـــان ژنهـــا مـــی‌باشـــد. پروتئینهـای هیستونی از عوامل اصلی متراکم نمودن DNA در سلول است و موجب مـی‌شـوند کـه حـدود ۲ متـر دیلکـس DNAدر هستهٔ هر یک از سلولهای سوماتیک بصورت رشته‌های کروماتین و کروموزوم جایگزین شود. رشته‌های کروماتین در مرحله اینترفاز کمترین تراکم و بیشترین فعالیت خود را دارند. البته در هر سلول قسمتی از کروماتین غیرفعال است و نسخه‌برداری نمی‌شود و از بقیه قسمتها متـراکم‌تـر اسـت و هتروکروماتین (Heterochromatin)نامیده می‌شود. کروماتینی که فعال است و نـسخه‌بـرداری مـی‌شـود یوکروماتینEuchromatin)نامیـــده مـــی‌شـــود و رنـگ‌پـذیری کمتـری از هتروکروماتین دارد. یوکروماتین قبـل از هتروکروماتین همانندسازی می کند.

انواع هتروکروماتین

هتروکروماتین بر دو نوع است:

هتروکروماتین دائمی Constitutive Heterochromatin که همواره متراکم و غیرفعال است و هتروکروماتین موقتی Faculta Heterochromatin که در بعضی سلولها و بافتها متراکم و غیرفعال و در بعضی دیگر فعال و فاقد تراکم بوده و از روی آن نسخه‌برداری انجام می‌گیرد. مانند ژنهای آنزیمهای کبدی که در کبد فعال و در دیگر بافتها غیرفعال اند. نمونه دیگر هتروکروماتین موقت کروموزوم X غیر فعال در سلولهای پستانداران مؤنث است که در سلولهای سوماتیک قسمت اعظم آن هتروکروماتینه و غیرفعال است و اندام بار Barr body) را ایجاد می‌کند . این هتروکروماتین در هنگام اووژنز از حالت تراکم خارج می‌شود و بصورت X غیرهتروکروماتین در اوول ها ظاهر می‌شود تا بتواند در زایگوت و در دو هفتهٔ اول حیات رویان نسخه‌برداری فعال داشته باشد. در سلولهای سوماتیک، کروموزومهای X غیر فعال آخرین کروموزومهایی هستند که همانندسازی می‌کنند.

هر کروموزوم قبل از همانندسازی بصورت یک رشتهٔ کروماتینی است که حاوی یک ملکولDNA دو رشته‌ای می‌باشد و پس از همانندسازی در مرحله S بصورت دو رشتهٔ کروماتینی بهم چسبیده موازی درمی‌آیند که با میکروسکوپ نوری از یکدیگر قابل تمیز نیستند. به این رشته‌های کروماتینی کروماتیدهای‌خواهری chromatids sister گفته می‌شود و هر کدام دارای یک ملکول DNA دو رشته‌ای می‌باشند.

کروماتیدهای خواهری معمولاً از لحاظ طول و توالی بازها یکسان بوده و در محل سانترومرهایشان بهم متصل می‌باشند. این مجموعه در مرحلهٔ متافاز به حداکثر تراکم خود می‌رسد بطوریکه کروماتیدهای خواهری از یکدیگر قابل تمیز بوده و مجموعهٔ آنها به شکلی که کروموزوم متافازی نامیده می‌شود با میکروسکوپ قابل رؤیت است . سانترومر یک ناحیهٔ غنی ازAT با تکرارهایی از حدود ۱۳۰ جفت باز است که میل اتصال زیادی با چندین پروتئین ویژه دارد که مجموعاً کینتوکور (Kinetochore)را تشکیل می‌دهند. کینتوکور ساختمانی ضروری برای اتصال کروموزومها به دوک و در نتیجه استقرار آنها در استوای سلول در متافاز و جدا شدن سلول در آنافاز می‌باشد. منطقهٔ سانترومر و اطراف آن که حاوی هتروکروماتین دائمی است در اواخر مرحله S همانندسازی می‌کند.

در انتهاهای هر کروموزوم یا ملکول DNA توالیهای کوتاه تکرار شدهٔ غنی از TG وجود دارد کهتلومر (telomere) نامیده می‌شود. در انسان تلومرها دارای تعداد متغیری از توالی تکرار شدهٔ '3- '5-TTAGGG می‌باشند و هر تلومر از چندین کیلو باز تشکیل شده است.
* تلومربرای تکمیل همانندسازی DNA در انتهای' ۵ رشته‌های DNA جدید ضروری می‌باشد.

هر سلول سوماتیک طبیعی انسان پس از خاتمهٔ همانندسازی DNA، از نظر محتوای ژنتیکی حالت تتراپلوئیدی دارد: هر کروموزوم آن بصورت یک جفت کروماتید خواهری در آمده است و هر یک از کروماتیدها حاوی همهٔ اطلاعات ژنتیکی کروموزوم والد می باشد . ممکن است بین

کروماتیدهای خواهری کراسینگ اور رخ دهد(Sister Chromatid Exchange=SCE)، ولی از آنجا که کروماتیدهای خواهری از نظر ژنتیکی کاملاً یکسان می‌باشند تبادل قطعات بین آنها هیچگونه پیامد ژنتیکی ندارد. البته اگر بر اثر کراسینگ‌اور نامتساوی، قطعات مبادله شده مساوی نباشند برای قطعهٔ DNA درگیر در یکی از کروماتیدها حذف و در دیگری تضاعف رخ می‌دهد .

اشکال کروموزومها

شکل کروموزوم را محل سانترومر آن مشخص می کند. از این لحاظ چهار نوع کروموزوم وجود دارد .

- کروموزوم های Telocentric که در آنها سانترومر در یک انتها واقع شده است و کروموزوم یک بازو دارد. این شکل کروموزوم در انسان وجود ندارد.

- کروموزوم های Acrocentricکه در آنها سانترومر تقریبا در انتهای کروموزوم واقع شده است و کروموزوم دارای یک بازوی کوچک (p)و یک بازوی بلند (q) می باشد. البته ممکن است بازوی کوچک این کروموزومها در بررسی کروموزومی دیده نشود و یا بصورت یک ماهواره و دورتر از سانترومر در کروموزومهای متافاز دیده شود. در بعضی موارد اتصال ماهواره با سانترومر به وضوح قابل دیدن نیست. بازوی کوچک acrocentricها حاوی ژنهای rRNA بصورت تکراری است. در انسان کروموزومهای ۱۳ ، ۱۴ ، ۱۵ ، ۲۱ و ۲۲ جزو این گروهند.
- کروموزوم های Metacentric که در آنها سانترومر در وسط کروموزوم قرار دارد ودو بازوی کروموزوم مساویند. کروموزومهای ۱،۳،۱۹و ۲۰ جزو این گروه اند.

- کروموزوم های Submetacentricکه در آنها سانترومر در وسط کروموزوم قرار ندارد و دو بازو کاملا مشخص ولی نامساویند. بقیه کروموزوم های انسان از این نوعند.

انواع کروموزومهای انسان

به استثنای سلولهای ژرمینال بقیه سلولهای تشکیل‌دهندهٔ بدن هر فرد سلولهای سوماتیک cells Somatic نامیده می‌شوند. در هسته هر یک از سلولهای سوماتیک انسان ۴۶ کروموزوم یا ۲۳ جفت کروموزوم وجود دارد . به اعضا هر جفت کروموزوم که از نظر اندازه ، شکل ، انواع و نقشه

ژنها یکسانندکروموزومهای همولوگ یا همتا گفته می‌شود. هریک از کروموزومهای غیـر همولـوگ انـواع خاصـی از ژنهـا را حمل می‌کند و کروموزوم های غیر همولوگ از لحاظ محتوای ژنی متفاوتند.

کروموزومهای همولوگ دارای ژنهای یکسان در توالی یکسان هستند ولی ممکن اسـت از لحـاظ اللهـا متفاوت باشند. یکی از هر زوج همتا از پدر و دیگری از مادر به ارث می‌رسد. از ایـــن ۲۳ جفـــت، ۲۲اتوموزوم ها براساس اندازه از جفت در مردان و زنان مشابه هستند که اتوزومها autosomesنامیده می‌شوند. اتوموزوم ها براساس اندازه از بزرگترین (کروموزوم شماره ۱ تا کوچکترین) کروموزومهای ۲۱ و ۲۲ شماره‌گذاری شده اند . یـک جفت باقیمانده کروموزومهای Xو Y هستند : XX در زنان و XY در مردان.

جنسیت در زمان لقاح یعنی زمانی که اسپرم وارد اوول می شود تعیین می گـردد. اگـر زایگـوت حـاوی کروموزوم Y طبیعی باشد، جنس مذکر و در غیر اینصورت جنس مونـث بوجـود مـی آیـد. نقـش Y در تعیـین جنسیت مربوط به یکی از ژنهای آن بنام TDF Testis Determining Factorاست کـه در منطقـه ای از کروموزوم به نام SRY (Y Sex- determining Region of) قـرار دارد . وجـودsry موجب تمایز بافت گنادی اولیه به بیضه و تکامل جنین به سمت مـذکر مـی شـود . بیـضه عـلاوه بـرتستوسترون که برای پیدایش و تکامل اندامهای جنسی مذکر لازم است، مقداری هورمـونanti-mullerian نیز تولید می کند کـه مانع پیدایش Mullerian duct(که تخمـدان را بـه رحـم وصـل میکنـد در جنـین مذکر می شود.

ژن TDF تا هفته ششم جنین فعال نمی شود و به همین دلیل تفاوت جنسی ظـاهری بـین جنینهـای مونث و مذکر بعد از هفته ششم آشکار می شود. تفاوت جنسی جنین مونث و مذکر در حدود ۱۲-۱۵ هفتگـی بـا سونوگرافی قابل تشخیص است.

کروموزومهای X و Y در اغلب ژنها متفاوتند ولی در قسمت کوچکی تشابه توالی دارنـد و بـه همـین دلیل همی‌لوگ hemilog نامیده میشوند ژنهای که بطور طبیعی در کروموزوم Y وجود داشته ولی در X وجود نداشته ژنهای Holandric نامیده می شوند. تا بحال نقشه ۲۳ عدد از این ژنهـا تهیـه شـده است. از جمله ژنهای هلندریک، علاوه بر TDF تعدادی ژن است که برای باروری مرد لازم است . در دو انتهای Y دو منطقه کوچک همولـوگ بـا دو منطقـه کوچـک در دو انتهـای X وجـود دارد کـه مناطق اتوزومال کاذب pseudoautosomal regions نامیده می شوند . ایـن منـاطق محلهـای طبیعـی وقوع کراسینگ اور بین کروموزوم های X و Y است. وقوع کراسینگ اور در این مناطق بـرای جـدایی صـحیح کروموزومهای جنسی ضروری است. وقوع کراسینگ اور بین X و Y در خارج از این مناطق می توانـد موجـب پیدایش کروموزومهای غیرطبیعی شود . که باعث بروز فنوتیپهای غیرطبیعی در حاملین خـود مـی شود، مثلا انتقال ژن TDF از کروموزوم Y به کروموزوم X و به ارث بـردن ایـن کروموزومهـای غیرطبیعـی می گردد که نابارورند.

کاریوتیپ Karyotype

در این مراحل هر کروموزوم دارای دوکروماتید خواهری است که در ناحیه سانترومر بهم متصل شده اند . سانترومر یا جمع شدگی اولیه یک نشانه سیتولوژیک است که در انسان هر کروموزوم را به دو بازو، بازوی کوتاه یا P وبازوی بلند یا q تقسیم می‌کند . برخی از کروموزومها را می‌توان براساس طول آنها وهمچنین بوسیله موقعیت سانترومر (شکل آنها)از دیگرکروموزومها تمیز داد . برای تهیه کاریوتیپ karyotype ، از گسترهٔ متافازی رنگ آمیزی شده عکس گرفته، سپس عکس هر یک از کروموزوم ها را طبق دسته‌بندی استاندارد روی کارت مخصوص می چسبانند . محصول نهائی وکامل شده این اقدام را کاریوتیپ karyotype می‌نامند .

هر کروموزوم در متافاز به حداکثر تراکم خود می‌رسد، بطوریکه طول آنها در حدود یک هزارم اندازه کاملا باز شده DNA است. وقتی که گسترهٔ کروموزومی رنگ می‌شود صدها نوار در کروموزومها قابل تشخیص خواهد بود.بعد از متافاز و تکمیل میتوز از تراکم کروموزومها کاسته شده و آنها بصورت شبکهٔ کروماتین در هسته اینترفازی در می‌آید .

غیرفعال شدن کروموزومX

X-inactivation یا Lyonization

کاریوتیپ زن 46,XX و مرد 46,XY است. فرض کنیم ژنوتیپ زنی Aa باشد و ژن A در کروموزوم X واقع شده باشد . در رویان مونث هر دو کروموزوم X تا روز سیزدهم رویانی برای ژن A فعالند. اما در روز۱۴-۱۳ در سلول های این رویان به طور تصادفی X-inactivation رخ می دهد، بطوریکه در بعضی از سلولها Xپدری و در بعضی دیگر X مادری غیر فعال می شود.

موزائیسم فنوتیپی و جسم بار Barr body

در کروموزوم X غیر فعال، حدود ۸۰٪ ژنها غیر فعال می شوند و حدود ۲۰٪ دیگر با توجه به تمایز بافتی فعال خواهد بود. با توجه به این مثال ژن A جزء ۸۰ درصد ژنهای کروموزوم Xغیر فعال است که به صورت هتروکروماتین Barry bodyرا تشکیل داده است. لذا در بعضی از سلول ها الل Aو در بعضی دیگر الل a غیر فعال می شود. لذا همراه X-inactivation موزایک فنوتیپی پدیدار میشود. اما اگر ژن B جزو ۲۰٪ ژنهایی بود که فعال میماند ، تمام بافتهایی که ژن B در آنها فعال میماند و هیچکدام از اللهای B و b غیر فعال نمیشوند و تمام بافت فنوتیپ Bb را نشان میداد . Barr bodyهتروکروماتین موقت است که در سلولهای سوماتیک دیده می شود ولی سلول های ژرمینال فاقد آن میباشند. فعال بودن یا نبودن کروموزوم X در سلولهای سوماتیک موروثی است. یعنی اگر در سلولی به طور تصادفی X مادری غیر فعال شود تمام سلولهایی که از تقسیم میتوزی

آن حاصل میشود حاوی xمادری غیر فعال هستند.در پستانداران در هر سلول سوماتیک تنها یک X فعال میماند و بقیه بصورت هتروکروماتین در می آیند. تعداد bodies Barr در هر سلول سوماتیک برابر است با تعداد کروموزومهای X آن‌منهای یک .

در انسان، در بیماری anhidrotic ectodermal dyplasia ، غدد عرق در سطح پوست وجود ندارند. ژن این بیماری در کروموزوم X وقع است و به همین دلیل معمولا در مردان دیده می شود. زنان هتروزیگوت حالت موزاییک فنوتیپی دارند . یعنی بخشی از بدن آنها از نظر فنوتیپی A است و غدد عرق دارد و بخشی دیگر a است که فاقد غدد عرق است.

موزاییک فنوتیپی در مورد فعالیت G6PD نیز دیده می شود: همهء گلبولهای قرمز پسران مبتلا به فاویسم فاقد آنزیم G6PD است و در زنان هتروزایگوتGg حدود ۵۰ درصد گلبولهای قرمز دارای فعالیتG6PD است و حدود ٪۵۰ دیگر فاقد فعالیت این آنزیم می باشند. زنان برای ژن های کروموزوم x یا هموزیگوت هستند یا هتروزیگوت ، ولی مردان برای این ژنها همیزایگوت می باشند و به همین دلیل خصوصیات مغلوب درمردان بیشتر بروز می کند. برای بروز خصوصیات مغلوب در زنان معمولا آن ها باید برای الل مغلوب هموزایگوت باشند. البته گاهی اوقات پدیده غیر فعال شدن کروموزوم X حالتی را پیش می آورد که بعضی از زنان هتروزایگوت بر اثر تصادفا غیر فعال شدن الل طبیعی دراغلب سلولهایشان، ممکن است به درجاتی بیماری را نشان دهد .X-inactivation .در صورتیکه هر دو X نرمال باشند تصادفی است. ولی اگر یکی از آنها ناقص و یا درگیر یک translocation شده باشد تصادفی نخواهد بود

لزوم غیر فعال شدن کروموزوم x در زنان

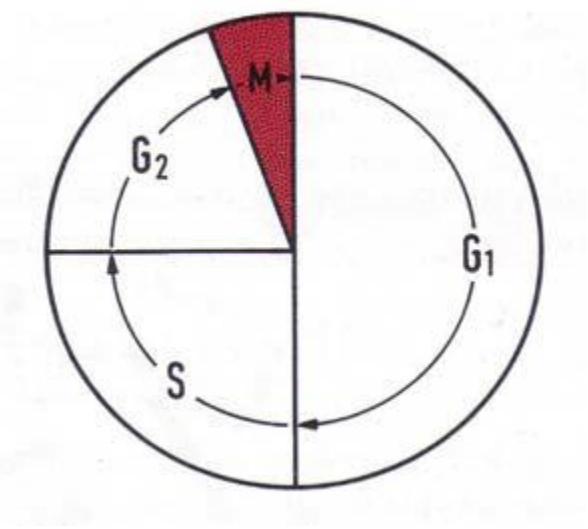
کروموزوم X کروموزم بزرگی است که حاوی تعداد زیادی ژن است، در حالیکه کروموزوم Y کوچک است و حاوی تعداد معدودی ژن است . اما می بینیم که زنان XX و مردان XY هر دو طبیعی اند. لذا این تفاوت مقدار ماده ی ژنتیکی زنان و مردان باید به نحوی جبران شود. اضافه ماده ی ژنتیکی موجود در زنان نسبت به مردان با غیر فعال شدن کروموزوم x کنار گذاشته میشود. این پدیده موجب میشود که در زنان و مردان از اغلب‌ژ نهای موجود در کروموزم به یک تعداد فعال باشد و و به همین دلیل به آن جبران دزی dosage compensation نیز گفته می شود.

فصل دوم

تقسیم سلولی

☒تقسیمات سلولی

گونه انسان زندگی خود را از یک اووم Ovum لقاح یافته یا زیگوت Zygote آغاز می‌کند، که یک سلول دیپلوئید است و تمام سلولهای بدن (حدود $۱۰^{۱۴}$ سلول) با تقسیمات میتوزی از آن بوجود می‌آید. میتوز برای رشد و تمایز ضروری است و تنها قسمت کوچکی از سیکل سلولی را اشغال می‌کند .



این شکل یک چرخه سلول سوماتیک: میتوز (M) کوتاهترین مرحله در این چرخه است و طی آن محتوای ژنتیکی سلول که طی مرحله S دو برابر شده است به دو نصف برابر تقسیم می‌شود. مجموع مراحل G1 ، S و G2 اینترفاز نامیده می‌شود.بلافاصله بعد از تقسیم میتوز، سلولها وارد یک مرحله بعد میتوزی بنام G1 می‌شود. بعضی سلولها مدتهای طولانی، روزها یا حتی سالها در مرحله G1 باقی می‌مانند و بعضی دیگر این مرحله را در عرض چند ساعت طی می‌کنند.

اگرچه مکانیسمهای مولکولی اداره کننده مدت چرخه سلولیو طول زمان میتوز بخوبی معلوم نشده است ولی پیشرفت و اتفاقات چرخه سلولی بوسیله یکسری نقاط بازرسیکنترل میشود که طول زمان هر مرحله میتوز را معین میکند . از حساسترین نقاط بازرسی، نقاط بازرسی دقت سنتز DNAو همینطور تجمع و اتصال یک شبکه میکروتوبولی کارآمد برای تسهیل حرکت کروموزومها میباشد.

اگر آسیب به ژنوم جدی باشد و این آسیب توسط عوامل بازرسی تشخیص داده شود ، این عوامل بازرسی مانع پیشرفت چرخه سلولی می شود تا ترمیم صورت بگیرد و یا اگر آسیب فوق العاده و غیر قابل ترمیم باشد، سلول را به سوی مرگ برنامهریزی شده یا آپوپتوز apoptosis هدایت میکند.

مرحله بعد ازG1 ، مرحله S است که طی آن سنتز DNA صورت میگیرد. در طی این مرحله هر کروموزوم که در مرحله G1 حاوی یک مولکول DNA دو رشتهای بود همانند سازی میکند و تبدیل به یک کروموزوم میشود که از دو کروماتید خواهری تشکیل شده و هر یک از آنها یک کپی از مولکول DNA دو رشتهای اولیه را دارد. دو کروماتید خواهری در ناحیه سانترومر centromere بهمدیگر متصل شده اند . این ناحیه از DNA بهمراه تعدادی پروتئین اختصاصی تشکیلکینتوکور kinetochore را میدهد. کینتوکور محل اتصال کروموزوم به میکروتوبولهای دوک تقسیم است. منطقهٔ سانترومر در آخرین لحظات مرحله S همانندسازی میکند. پس از مرحله S و دو برابر شدنDNA سلول وارد مرحله G2 میگردد. طی این مرحله سلول با تولید RNA و پروتئین، به آرامی بزرگتر میگردد بطوریکه در انتهای G2 محتوای سلول تقریبا دو برابر شده و سلول وارد میتوز میشود . مراحلG1 ، Sو G2 با هم اینترفاز را تشکیل میدهند. در سلولهای در حال تقسیم انسان، مرحلهاینترفار ۱۶ تا ۲۴ ساعت طول میکشد در حالیکه میتوز در عرض ۱ تا ۲ ساعت انجام میشود .

*طول مدت سیکل سلولی در سلولهای بافتهای مختلف متفاوت است. بعضی از انواع سلولها مثل نورونها وگلوبلهای قرمز بعد از اینکه تمایز یافتند، دیگر تقسیم نمیشوند و از مرحله G1 وارد G0 میشوند و تا مرگ آن مرحله متوقف میشوند . بعضی سلولها مثل سلولهای کبدی ممکن است وارد مرحله G0 بشوند .اما در شرایط خاصی از این مرحله خارج شده و مجددا وارد مرحله G1 شده و به سیکل سلولی خود ادامه دهند

میتوزMitosis

در سلولی که قرار است تقسیم شود تشکیلات وسیعی بوجود می‌آید تا اطمینان حاصل شود که به هر یک از دو سلول دختر، یک سری کامل از اطلاعات ژنتیکی منتقل شود : یعنی یک کروماتید خواهری از هر یک از کروموزوم ها به هر سلول دختر منتقل می شود.فرآیند توزیع یک کپی از هر کروموزوم به هر سلول دختر تفکیک کروموزومی chromosome segregation نامیده می‌شود. اهمیت دقت این فرآیند با مشاهده ارتباط بین خطاهای میتوزی در توزیع کروموزومها و پیدایش برخی سندروم های کروموزومی و بافتهای سرطانی روشن می‌شود.

مراحل تقسیم میتوز

روند میتوز پیوسته است اما پنج مرحله مشخص پروفاز، پرومتافاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز در آن دیده می‌شود.

✶پروفاز Prophase: تقسیم میتوز با مرحله پروفاز آغاز می‌شود و با متراکم شدن تدریجی کروموزومها مشخص می‌شود . یک جفت مرکز سازمان دهنده میکروتوبولی که سانتروزوم centrosomesنامیده می‌شوند، کانونهائی را تشکیل می‌دهند بنام سانتریول centriole. سانتریولها در قطبین سلول جای می‌گیرند و سازماندهی میکروتوبولها را هدایت می کنند .

✶ پرومتافاز : Prometaphase وقتی که غشا هسته از بین می‌رود و کروموزومها در سلول پراکنده می‌گردند و میکروتوبولهای دوک تقسیم به کینتوکور کروموزوم ها متصل می‌شوند، سلول وارد مرحله پرومتافاز می‌شود . در این مرحله کروموزومها شروع به حرکت به طرف استوای سلول می‌کنند (فرآیندی که تجمعcongression نامیده می‌شود)در این مرحله باز هم کروموزومها متراکم‌تر می‌شوند ولی هنوز به نهایت تراکم خود نمی‌رسند، لذا تعداد بندهای کروموزومی در این مرحله بیشتر از مرحله متافاز است.

✶متافاز Metaphase: در متافاز کروموزومها که به حداکثر تراکم خود رسیده اند، بوسیله نیروی اعمال شده توسط میکروتوبولهای در صفحه استوائی سلول مستقر و مرتب شده . کروموزومها در مرحله متافاز و پرومتافاز میتوز قابل بررسی و آنالیز می باشند.

✶ آنافاز Anaphase: در این مرحله کروماتیدهای خواهری از ناحیه سانتروم ر از یکدیگر جدا شده و به عنوان کروموزومهای دختری ، به قطبین سلول حرکت می کنند .

✶تلوفاز Telophase: در تلوفاز به دور کروموزومهای موجود در هر قطب سلول غشاء هسته تشکیل می شودو هر هسته به تدریج ظاهر مرحله اینترفاز خود را می‌یابد .

*برای تکمیل فرآیند تقسیم سلولی پس از تلوفاز ، سیتوپلاسم بوسیله فرآیندی که سیتوکینزcytokinesis نامیده می‌شود تقسیم می‌شود و دو سلول دختر کامل بوجود می آید که هر یک دارای هسته‌ای حاوی کلیه اطلاعات ژنتیکی سلول مادر هستند.

میوز Meiosis

میوز تقسیم سلول سوماتیک است که با آن بدن رشد می‌کند و تمایز می‌یابد و سلولهای مرده و آسیب‌دیده را جایگزین می‌کند. نتیجه تقسیم میوز دو سلول دختر است که از نظر کروموزومی و ژنی با سلول اجدادی یکسان هستند. (2n) میوز شکل خاصی از تقسیم سلولی است که بوسیله آن سلولهای ژرمینال دیپلوئید تبدیل به گامت‌های هاپلوئید می‌شوند. میوز دارای یک دوره سنتز DNA است که دو دوره تفکیک کروموزومی و تقسیم سلول را در پی دارد . سلولهای ژرمینال خود از سلول تخم در پی یک سری تقسیمات‌میتوزی بوجود آمده اند و دستخوش‌میوز می‌شوند تقسیم میوز تنها یکبار در سلولهای ژرمینال رخ می‌دهد. نتیجه میوز تولید سلولهای جنسی (گامتها gametes) می‌باشد که هر کدام تنها ۲۳ عدد کروموزوم دارند: شامل یکی از هر نوع اتوزوم و یک کروموزوم‌جنسی (کروموزوم X یا Y) ، اختلال در ساختمان و یا تعداد در کروموزومها که از نظر بالینی مهم است ، می‌تواند هم در سلولهای سوماتیک و هم در سلولهای ژرمینال بر اثر اشتباه در تقسیم سلولی رخ دهد.. گامتهای مرد و زن تاریخچه متفاوتی دارند . اما اگر چه زمان تقسیمات آنها متفاوت می‌باشد، ولی توالی وقایع آنان یکسان است. دو تقسیم متوالی میوزی، میوز I و میوز IIنامیده می‌شود.

* میوز I تقسیم کاهشی reduction division نیز نامیده می‌شود. در این تقسیم در پی جفت شدن کروموزومهای همتا در پروفاز وجدا شدن آنها در آنافاز میوزI ، تعداد کروموزومها از دیپلوئید به حالت هاپلوئید درمی‌آید . کروموزومهای X وY اگرچه همتا نیستند، اما قطعات همتائی در انتهای بازوی بلند و کوتاه خود دارند که در این نواحی با هم جفت می شوند.

میوز I از این جهت هم قابل ملاحظه است که پدیدهٔ نوترکیبی‌کراسینگ‌اور (crossing over)میوزی در آن رخ می‌دهد . در این فرآیند، قطعات همتای DNAبین کروماتیدهای همتا با هم مبادله می‌شوند تا هیچیک از گامت‌های تولید شده در میوز مشابه همدیگرنباشند تا در جامعه تنوع ژنتیکی بیشتری بوجود آید.

*کراسینگ اور در به هم‌پیچیدگی و درگیری فیزیکی (asmachi) دو کروموزوم همتا تا مرحله متافازI و تفکیک صحیح آنها در آنافاز I نقش مهمی دارد.

*نارسائی در نوترکیبی صحیح کراسینگ اور می‌تواند منجر به جدائی زودرس و عدم تفکیک صحیح کروموزومها در میوز I گردد، که یک علت برای فراوانی ناهنجاریهای کروموزومی مثل سندرم دان می‌باشد.

مراحل میوز I

میوز I: مرحله‌ای نسبتا طولانی و پیچیده ای شامل مراحل زیر است :

◆پروفاز I : پروفاز میوز I فرآیند پیچیده ای است که نتایج ژنتیکی مهمی در پی دارد. پروفاز I مراحل مختلف و مشخصی به شرح زیر دارد:

✓لپتوتین Leptotene: کروموزومها که در فاز S همانندسازی کرده اند، بصورت رشته‌های نازکی که شروع به متراکم شدن کرده اند قابل مشاهده هستند. در این مرحله دو کروماتید خواهری هر کروموزوم چنان در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند که از یکدیگر قابل تفکیک نیستند و بصورت دو تایی دیده نمی‌شوند.

✓ زیگوتین . Zygotene در این مرحله، کروموزومهای همتا در تمام طول خود نقطه به نقطه با هم جفت می‌شوند، پدیده جفت شدن یا سیناپس Synapsis معمولا خیلی دقیق است و توالی‌هائی از DNA که مسئول یک عمل هستند (مثلا یک ژن)در طول کروموزوم در کنار یکدیگر قرار می گیرند. بررسیهای میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که در این مرحله کروموزومهای همتا در طول خود بوسیله یک ساختمان روبانی شکل پروتئینی بنام کمپلکس سیناپسی Synaptonemal complex به همدیگر متصلند.

*کمپلکس سیناپسی برای فرآیند نوترکیبی ضروری است.

✓پاکیتین Pachytene: در این مرحله سیناپس بین کروموزومهای همتا کامل می‌شود و هر جفت از کروموزومهای همتا بصورت یک بی‌والانت bivalentظاهر می‌شود که به آن تتراد Tetrad نیز می گویند حاوی (چهار کروماتید.). کراسینگ‌آور در پاکیتین رخ می‌دهد و کمپلکس سیناپسی شروع به تخریب می کند.کراسینگ اور باعث تبادل قطعات کروموزومی بین همولوگها و ایجاد نوترکیبی می شود .

✓دیپلوتین Diplotene: بعد از نوترکیبی، کمپلکس سیناپسی ناپدید می‌شود، و در این مرحله دو جزء هر بی‌والانت شروع به جدا شدن از همدیگر می کنند. اما چهار کروماتید هر بی‌والانت در نقطه یا نقاطی روی یکدیگر قرار میگیرند و کیاسما Chiasma را بوجود می آورند.

*تعداد متوسط کیاسما در اسپرماتوسیت انسان در حدود ۵۰ عدد یعنی چندین کیاسماها برای هر بی‌والانت می‌باشد. در اوایل این مرحله محل هر کیاسما تقریباً معرف محل کراسینگ‌اور می‌باشد.

✓دیاکینز: در این مرحله کروماتیدها مشخص‌تر می‌شوند و کیاسماها بتدریج طی پدیدهٔ Terminalization از سانترومر دور و به انتهاهای بازوهای کروموزوم نزدیکتر می‌شوند.

◆متافازI

مانند میتوز، غشاء ناپدید شده، دوک تقسیم و تشکیل می‌شود و تترادها در استوای سلول مستقر می‌شوند بطوریکه سانترومرهای همولوگها بطرف قطبین جهت می‌گیرد.

◆آنافاز I دو عضو هر بی‌والانت از هم جدا می‌شوند و هر جفت کروماتید ـ که ممکن است براثر کراسینگ‌اور دیگر خواهری نباشند ـ بوسیله دوک تقسیم و بطرف قطبین کشیده می‌شوند. به این فرآیند اصطلاحا جدا شدن صحیح کروموزومی disjunction می‌گویند. بنابراین تعداد کروموزومها نصف می‌شود و هر محصول سلولی میوز I ، دارای تعداد کروموزومهای هاپلوئید است. البته هر کروموزوم در این مرحله متشکل از دو کروماتید است و از نظرمحتوای ژنتیکی دیپلوئید است . بی والانتهای مختلف بطور مستقل از هم جدا می‌شوند و در نتیجه، کروموزومهای مادری و پدری بصورت اتفاقی از هم تفکیک می‌شوند(independent assortment)و تعداد حالات احتمالی ترکیبات کروموزومی برای ۲۳ جفت کروموزوم $۲^{۲۳}$ عدد (بیش از ۸میلیون) می‌باشد. در حقیقت، انواع گامتهای که یک فرد می تواند تولید کند (بعلت وقوع کراسینگ‌اور در هر تتراد) ، عملا بسیار بیشتر از $۲^{۲۳}$ است. زیرا بر اثر کراسینگ اور هر کروماتید دارای قطعاتی از هر یک از زوج کروموزومهای والدینی می‌باشد.

*در طی تقسیم سلولی خطاهای فراوانی می‌تواند رخ دهد و آنافاز میوز I پرخطاترین مرحله میوز است، مثلا ممکن است دو کروموزوم همتا، به طرف یکی از قطبین بروند. به این فرآیند پاتولوژیک عدم جدا شدن صحیح کروموزومی nondisjunction می‌گویند که مولد اغلب ناهنجاریهای کروموزومی تعدادی در انسان مثل سندرم داون می‌باشد.

◆تلوفاز I

در تلوفاز، دو سری جفت کروماتید در دو قطب مخالف سلول جای گرفته‌اند و بدور کروموزومهای واقع در هر قطب غشاء هسته ایجاد می‌شود.

سیتوکینز

بعد از تلوفاز I، سلول به دو سلول دختری بنام اسپرماتوسیت ثانویه تقسیم شده و وارد اینترفاز میوزی می‌شود.در اسپرم زایی سیتوپلاسم تقریبا بطور مساوی بین این دو سلول دختر تقسیم می‌شود .اما درتخمک‌زائی یکی از سلولهای دختری (اووسیت ثانویه) تقریباً تمام سیتوپلاسم را دریافت می‌کند و سلول دیگر تبدیل به اولین جسم قطبی می‌شود .

*اینترفاز میوزکوتاه است و میوز II فورا شروع می‌شود. نقطه‌قابل توجهی که این اینترفاز میوزی را از اینترفاز میتوزی متمایز می‌کند این است که در بین اولین و دومین تقسیم میوزی فاز S وجود ندارد (یعنی DNA سنتز نمی‌شود).

میوز II

میوز II در پی میوز I و بدون همانندسازی DNA صورت می‌گیرد و مانند یک میتـوز معمـولی، کروماتیـدها از یکدیگر جدا شده و یک کروماتید از هر کروموزوم به هر سلول دختر منتقل می شود . میوز II نیز دارای مراحـل پروفاز ، متافاز ، آنافاز و تلوفاز است و محصول نهایی آن‌چهار سلول هاپلوئیـد اسـت کـه هـر یـک حـاوی ۲۳کروموزوم است . البته به علت دسته‌بندی مستقل کروموزومهـا و همچنـین بعلـت کراسـینگ‌اور درمیوز Iژنوم سلولهای حاصل از نظر اطلاعات ژنتیکی متفاوت می‌باشند. تفکیـک الـل‌هـای مختلـف پـدری ومادری هر یک از ژنها، در طی اولین یا دومین تقسیم میوزی صورت می‌گیرد و به ترتیب به عدم وقوع یـا وقـوع کراسینگ‌اور در نقطه ای بین آن ژن و سانترومر در میوز I بستگی دارد. به عبـارت دیگـر اگـر کراسـینگ اور درطی پروفاز I اتفاق نیافتد الل های مختلف پدری و مادری در میوز IIاز یکدیگر جدا می شوند

اهمیت ژنتیکی میوز

۱ـ کاهش تعداد کروموزومها از دیپلوئید به هاپلوئید یک مرحله ضروری برای تشکیل گامتهاست.

۲ـ تفکیک اللها، در میوز I یا میوز II طبق قانون اول مندل و انتقال یک نسخه از هر ژن (الل) به هر گامت

۳ـ نوترکیبی مواد ژنتیکی بعلت انتقال تصادفی کروموزومهای همتای پدری و مادری طبق قانون دوم مندل

۴ـ نوترکیبی بیشتر مواد ژنتیکی بوسیله کراسینگ‌اور که وقوع آن برای تأمین جدا شدن صحیح کروموزومی نیـز ضروری می‌باشد.

* اهمیت بیولوژیکی میوز در حفظ ثبات تعداد کروموزومی از یک سلول به سلول فرزند و از یک نسل بـه نسل بعدی می‌باشد. ارتباط پزشکی با این فرآیندها در خطاهائی است که در تقسیم سـلول رخ دهـد و منجـر بـه‌تشکیل فردی یا سلولهایی با تعداد کروموزومهای غیرطبیعی شود.

*میوز با عدم جدا شدن صحیح کروموزومیnondisjunction ، بخصوص در تخمک‌زائی، شـایعترین مکانیسم جهشی در گونه انسان است که مسئول جنین‌هایی با کروموزومهای غیرطبیعی در حداقل چندین درصداز تمام حاملگی‌ها است.

*در بین حاملگی‌هائی که تا پایان دوره خود بقا می‌یابد، ناهنجاریهای کروموزومی یکـــــی ازعلت‌های نقص‌های مادرزادی، مرگ جنین و عقب ماندگی ذهنی هستند. میتوز نیز با عدم جدا شدن صحیح کروموزومی در ایجاد بیماریهای ژنتیکی سهیم می‌باشـــــد. عـــــدم جـــــدا شدن صحیح کروموزومی بلافاصله بعد از لقاح در جنین در حال تکامل می‌تواند منجر به موزائیـسم کرومـوزومی‌شود که می‌تواند سندرمهائی مانند ترنر یا داون را ایجاد کند.

سلولهای ژرمینال اولیه در طی ششمین هفته تکامل جنینی ، از آندودرم کیسه زرده به نـواحی تناسـلی مهـاجرت می‌کنند و با مشارکت با سلولهای سوماتیک، گنادهای اولیه را تشکیل می‌دهند . گناهای اولیـه براسـاس ترکیـب کروموزومی سلولها (XY یا XX) ممکـن اسـت بـصورت بیـضه یـا تخمـدان تمـایز یابنـد . تخمـک‌زائـی homogametic و اسپرم زائی heterogametic هر دو محصول میوزند اما در جزئیات و زمـان اختلافـات مهمی دارند که می‌تواند دارای نتایج ژنتیکی و بالینی متفاوتی برای فرزندان باشد. میوز در افراد مؤنـث یکبـار در اوایل دوران جنینی و در تعداد معدودی از سلولها شروع می‌شود. در مقابل میوز در افراد مذکر پس از بلوغ جنسی در بسیاری از اسپرماتوسیتها شروع شده و در سرتاسر زندگی یک مرد ادامه می‌یابد.

مطالعه میوز انسان بصورت مستقیم بسیار مشکل است. در زنـان، بخـشی از مراحـل میـوز در تخمـدان جنین صورت می‌گیرد که دسترسی به آن بسیار مشکل است. ولی بررسی مراحل بعد کـه پـس از لقـاح صـورت می‌گیرد آسانتر است. دسترسی به سلولهای بیضه‌ای برای مطالعه میوز در مردان سهل‌تر است، زیرا بیوپسی بیضه در بررسی عقیمی مردان در بسیاری از کلینیک‌ها انجام می‌شود.

اسپرم زائی

بعد از بلوغ جنسی، اسپرم(sperm اسپرماتوزوآ spermatoza) در لولـه‌هـای منـی‌سـاز بیـضه مـرد تـشکیل می شود، لوله‌های منی سازاسپرماتوگونی هائی که در مراحل مختلف تمایز دارند پوشیده شده اند. این سلولها پس از یک سری تقـسیمات میتـوز متـوالی از سـلولهای ژرمینـال بـوجـودآمـده انـد. آخـریـن محـصول تقـسیمات میتـوزی سـلولهای ژرمینـال اسپرماتوسـیت اولیـه primary spematocyte است که‌پس از میـوز I دو اسپرماتوسـیت ثانویـه spermatocytes secondary راتولید می کند. اسپرماتوسیت ثانویه بسرعت دستخوش میوز II می‌گـردد و هـر کـدام دو اسـپرماتیدspermatids هاپلوئید تشکیل می‌دهند. پس از تغییراتی بصورت اسپرم تمایز می‌یابند.

* در انسان تمـام فرآینـد اسپرماتوژنز ۶۴روز طول می‌کشد.

تخمک‌زائی

برخلاف اسپرم زائی که پس از بلوغ شروع میشود، تخمک‌زائی تقریبا در موقع تولد تکمیل شده است.تخمـک از تکامـل اووگـونی oogonia بوجـود مـی‌آیـد. اووگـونی‌هـاسلولهائی در بافت قشری تخمدان هستنـد کـه بعـد از حـدود ۳۰ تقـسیـم میتـوزی از سـلولهای ژرمینال اولیه primordial germ cell) بوجود آمده اند. در حدود سومین ماه تکامل جنینی، اووگونی‌های جنین شروع به تکامل می‌کنند و اووسیت اولیه oocytes primaryرا تشکیل می‌دهند. در حدود ۲/۵ میلیون اووسیت در زمان تولد وجود دارد، اما اکثر آنها تحلیل رفته و در نهایت تنها در

حدود ۴۰۰ عدد از آنها تا سنین باروری باقی می‌ماند. در زمان تولد اووسیت‌های اولیه همگی به مرحله پروفاز I می‌رسند و آنهائی که تحلیل نمی‌روند، سالها در این مرحله باقی می‌مانند. بعد از اینکه زن به بلوغ جنسی رسید، فولیکول بالغ می‌شود و اوولاسیون رخ می‌دهد. هر اووسیت اولیه بسرعت میوز Iرا تکمیل کرده و یک اووسیت ثانویه حاوی اغلب سیتوپلاسم و ارگانهای آن واولین جسم قطبی را بوجود می آورد . میوز II بلافاصله شروع می‌شود و در طی اوولاسیون به مرحله متافازII می رسد و در آن مرحله متوقف می شود تا مراحل بعدی میوز II را پس از لقاح تکمیل نماید.

لقاح

فرآیند لقاح معمولا در داخل لوله‌های رحمی انجام می گیرد . اگر چه ممکن است تعداد زیادی اسپرم وجود داشته باشد، با این حال وقتی که یک اسپرم وارد اووم می‌شود، یک سری وقایع بیولوژیکی بکار می‌افتد که از ورود اسپرمهای بعدی جلوگیری می کند.پس از لقاح، هسته های هاپلوئید (هسته های تخمک و اسپرم) تشکیل پیش هسته‌ها Pronuclei را می‌دهند که هر کدام بطور مستقل اقدام به همانندسازی DNA خود می کنند. این پیش هسته‌های دیپلوئید سپس متحد شده و هسته سلول تخم یا زیگوت را بوجود می‌آورند. زیگوت فوراً مبادرت به تقسیم میتوز می‌کند و از آن دو سلول دختر دیپلوئید بوجود می‌آید و از این طریق روند تکامل جنینی آغاز می‌شود. اگر چه تکامل جنینی با تشکیل سلول تخم شروع می‌شود(آبستنی) در پزشکی طول مدت آبستنی معمولا از تاریخ آخرین عادت ماهانه مادر که بطور متوسط در حدود ۱۴ روز قبل از آبستنی است محاسبه می گردد

مرگ سلولی(اپوپتوز Apoptosis)

برخی از سلولهای بدن مرتب در حال تقسیم شدن هستند ولی اغلب دیگر سلولها تنها در صورت لزوم از فاز G0 خارج شده و تقسیم می‌شوند، در غیراینصورت پس از مدتی دچار مرگ می‌شوند. برای تکامل طبیعی وحفظ سلامتی مرتب تعداد سلولهای سوماتیک خاصی توسط میتوز افزایش می‌یابد و همچنین برای ایجاد شکل طبیعی اندامهای مختلف بدن طی تکامل و سپس حفظ سلامتی ، سلولهایی باید حذف شوند. همانطور که یک مجسمه‌ساز برای ساختن مجسمهٔ موردنظرش باید هنرمندانه از نقاط و نواحی خاصی اقدام به حذف بخشی از گل یا خمیر نماید و به نواحی دیگری اضافه کند، در تکامل جنین و تشکیل اندامها نیز چنین روندی حاکم است. مثلاً تشکیل یک پا از پیدایش یک بافت مثلثی شکل بدون انگشت شروع می‌شود و سپس در طول تکامل از مرگ سلولهای معینی انگشتان ظاهر می‌شوند.حذف سلولهای اضافی از طریق نوعی مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده بنام اپوپتوز انجام می‌شود . این پدیده لازمه پیدایش همه اندامها ازجمله حفره های بدن مانند روده ها است . اپوپتوز یک پدیدهٔ طبیعی است که تحت کنترل دقیق عوامل ژنتیکی قرار دارد و دوش به دوش میتوز در تمام دوران حیات فرد صورت می‌گیرد. ژنهای متعددی

در کنترل اپوپتوز دخالت دارند و وقوع جهش در ژنهای کنترل اپوپتوز، می‌تواند متناسب باشد و موجب پیدایش کودکانی با نقصهای مـــادرزادی خاصـی مثـل انگـشتان بهـم چسبیده (Synductyly) یا کودکانی با مقعد بسته(imporforated anus) می‌شود. طی تقسیمات میتوز متوالی، از زایگوت تریلیونها سلول بوجود می‌آید که همزمان و همراه با اپوپتوز موجب تکامل و پیدایش انـدامها وبافتهای مختلف می‌شود.

تعداد و سرعت تشکیل سیکل سلولی و میتوز تحت کنترل دقیقی قـرار دارد، بطوریکـه کـاهش شـدید میتوز، می‌تواند با عدم ترمیم زخمها یا حداقل تأخیر در این روند ، حیات فـرد را بـه خطـر انـدازد یـا در صـورت میتوزهای بسیار زیاد، در فرد توده‌های غیرطبیعی ایجاد شود و از ایـن طریـق حیـات فـرد را بخطـر انـدازد. لـذا سلامتی فرد حاصل تعادل بین میتوز و اپوپتوز است که تکامل و ترمیم را از بدو حیات تا مرگ تضمین می‌کنند. در طول سیکل سلولی نقاط بازرسی (Checkpoints)متعددی وجود دارد تـا صـحت همانندسـازی DNA تقسیم کروموزومها و سرعت سیکل سلولی را کنترل و تنظـیم نمایـد . مـثلا در »نقطـهٔ بازرسی صدمه بهDNA» ، در صورت صدمه جدی بـهDNA ، از پیـشرفت ادامـهٔ سـیکل سـلولی تـا تـرمیم DNA جلوگیری می‌شود. در طی میتوز، در »نقطهٔ بازرسی تـشکیل دوک تقـسیم«، وجـود رشـته‌هـای دوک و اتصال کروموزومها به آنها بازرسی می‌شود تا در صورت آماده نبودن اجزاء لازم، سیکل سلولی متوقـف شـود. بـه عبارت دیگر همزمان با میتوز و فعالیتهای مربوطه، یک کنترل اپوپتوزی نیـز در سـلول فعـال مـی‌شـود تـا اگـر صدمات وارد شده به سلول، زیاد و قابل ترمیم نباشد موجب مرگ سلول صدمه دیده می‌گردد.

اپوپتوز پدیده ای است که فوراً سلول محکوم به مـرگ را بـه قطعـاتی کوچـک کـه فاگوسـیتها آنهـا را می‌بلعنـد تقـسیم مـی‌کنـد . اپوپتـوز دارای مراحـل خاصـی اسـت و زمـانی آغـاز مـی‌شـود کـه »رسپتورمرگ«، در سطح سلول محکوم به فنا، علامت مرگ را دریافت کرده باشد. سپس بدون درنگ آنزیمهای خاصی بنام Caspases در درون سلول فعال می‌شـوند و اجـزاء و محتویـات سـلول را بـه قطعـات کوچـک و مجزایی تقسیم می‌کنند.

اقدامات آنزیمهای *Caspases*

۱ـ تخریب رشته‌ها و فیلمانهایی که اسکلت درونی سلول را تشکیل می‌دهند، بطوریکه ارگانلهای سـلول، بـویژه‌هسته در سیتوپلاسم سقوط می‌کنند و همزمان مادهٔ ژنتیکی در درون هسته متراکم می‌شود.

۲ـ تخریب آنزیمهای همانندسازی و ترمیم DNA

۳ـ فعال نمودن آنزیمهایی که DNA را قطعه قطعه می‌کنند

۴ـ از بین بردن توانایی سلول برای اتصال به سلولهای دیگر

۵ـ انتقال نوع معینی فسفولیپید از سطح درونی غشاء سلول به سطح بیرونی آن که موجب دعوت فاگوسیتها می‌شود.

سلولی که در اوج اپوپتوز قرار دارد از بیرون دارای خصوصیات ظاهری ویژه ای است . از آنجا که تماس این سلول با سلولهای دیگر قطع شده است، گرد و کروی می‌شود، هستهٔ آن پاره شده و کروموزومهایش قطعه قطعه می‌شوند، غشاء سیتوپلاسمی دچار پستی و بلندیهای متعددی می‌شود و سلول پاره پاره شده و به ذرات کروی کوچکی تبدیل می‌شود. این قطعات سلولی مورد حملهٔ فاگوسیتها قرار گرفته و در کمتر از یکساعت توسط آنها بلعیده می‌شوند. از مراحل ابتدایی رویان به بعد میتوز و اپوپتوز با هماهنگی با یکدیگر رخ می‌دهند، بطوریکه بافتها و اندامها نه دچار رشد بیش از حد می‌شوند و نه تخریب می‌شوند، مثلا کبد شکل خود را در تمام عمر حفظ می‌کند. میتوز موجب ترمیم خراشها و زخمها می‌شود و اپوپتوز موجب حذف سلولهای صدمه دیده مثلا توسط آفتاب می‌شود که در غیر اینصورت ممکن است سرطانی شوند.

فصل سوم

ناهنجاریهای کروموزومی

ناهنجاریهای کروموزومی

ناهنجاریهای کروموزومی ممکن است تعدادی و یا ساختمانی باشند و ممکن است یک یا چند اتوزوم، کروموزوم جنسی و یا هر دو را بطور همزمان درگیر کند. شایعترین نوع ناهنجاری کروموزومی آنیوپلوئیدی aneuploidy است که در آن تعداد کروموزومها از حالت طبیعی (euploidy) کمتر یا بیشتر است و همیشه با اختلال نمو فیزیکی یا مغزی یا هر دو همراه می‌باشد، مثل مونوزومی X یا تریزومی ۲۱ . جابجایی متقابل (مبادله دو جانبه قطعات غیرهمولوگ) نیز نسبتا شایع می‌باشد و ممکن است هیچ اثر فنوتیپی در حامل خود نداشته باشد، یا اینکه ممکن است موجب افزایش ریسک سقط جنین یا نقص در فرزندان گردد.

*جنبه‌های بالینی و اجتماعی ناهنجاریهای کروموزومی عظیم و مهم می‌باشد. فراوانی نسبی ناهنجاریهای کروموزومی تعدادی و ساختمانی که در سقط‌های خودبخودی، در جنین‌های مادران مسن‌تر از ۳۵سال که مایع آمنیوتیک آنها آنالیز شده اند و در نوزادان زنده مشاهده شده است.

ناهنجاریهای تعدادی کروموزومChromosomal Numerical Aberrations

ناهنجاری تعدادی کروموزومی به شکلهای مختلف دسته‌بندی می‌شوند که در اینجا به یک نوع آن اشاره می شود:

به تعداد کروموزومها به غیر از ۴۶، هتروپلوئیدی (heteroploidy) می‌گویند. یک مضرب صحیح از تعدادکروموزومهای هاپلوئید n را یوپلوئید euploid، (مثل n ۲, ۳n ، ۴n) و کم یا زیاد شدن یک یا چندین کروموزوم آنیوپلوئیدی (aneuploidy) می گویند. مثل n+1 ۲. به موارد پلی پلوئید غیر طبیعی در انسان پولیپلوییدی (polyploidy) گفته می شود مانند تریپلوئیدی و تتراپلوئیدی.

تریپلوئیدی و تتراپلوئیدیTetraploidy and Triploidy

علاوه بر شماره دیپلوئید (2n) که مختص سلولهای سوماتیک طبیعی است، در انسان دو حالت یوپلوئیدی دیگر، تری‌پلوئیدی (3n) و تتراپلوئیدی (4n) نیز وجود دارد. البته جنینهای تتراپلوئید زنده متولد نمی‌شوند ولی برخی نوزادان تریپلوئیدی می‌توانند زنده بدنیا بیایند ولی زود می‌میرند. تریپلوئیدی اکثرا ناشی از لقاح یک اوول با دو اسپرم (dispermia) می‌باشد. نارسایی در یکی از تقسیمات میوزی که منجر به تولید اوول یا اسپرم دیپلوئید می‌گردد نیز درصدی از موارد را تشکیل می دهد.

تأثیر فنوتیپی کاریوتایپ تریپلوئیدی بستگی به منبع سری کروموزوم اضافی دارد: زایگوت تریپلوئید با یک سری اضافی از کروموزومهای پدری یک partial hydatidiform moles را تشکیل می‌دهد. اما زایگوتی که یک سری کروموزوم اضافهء مادری را دارد به جنینی ناقص تبدیل میشود و بطور خودبخودی در اوایل حاملگی سقط می‌شود.تتراپلوئیدها همیشه 92,XXYY یا XXXX, 92 هستند و این امر می تواند ناشی از اختلال در تقسیم زیگوت باشد.

انیوپلوئیدی

آنیوپلوئیدی شایعترین و از لحاظ بالینی مهمترین نوع اختلال کروموزومی در انسان است و در ۳ تا ۴ درصد از تمام حاملگی‌های شناخته شده رخ می‌دهد. اکثر بیماران آنیوپلوئید، تری زومی trisomy (سه عدد از یک کروموزوم به جای یک جفت)و تعدادی نیز مونوزومی monosomy (یک عدد بجای یک جفت) هستند.

تری زومی و مونوزومی هر دو عوارض وخیم فنوتیپی دارند. تری زومی برای هر قسمت ژنوم می‌تواند وجود داشته باشد، اما تریزومی برای کل یک کروموزوم بندرت با حیات سازگار است. شایعترین تریزومی در نوزادان زنده بدنیا آمده تریزومی ۲۱ است و در ۹۵ درصد بیماران ۴۷ کروموزوم وجود دارد . تنها مونوزومی کامل برای کروموزوم X در سندرم ترنر دیده شده است. مونوزومی کامل هر یک از کروموزومهای اتوزوم کشنده است.

مهمترین علت آنیوپلوئیدی عدم جدائی صحیح کروموزومی nondisjunction در یکی از دو تقسیم میوز مخصوصا میوز I است. عواقب عدم جدائی صحیح کروموزومها در میوز I و میوز II متفـاوت اسـت. اگر اشتباه در طی میوز I رخ دهد، گامت ۲۴ کروموزومی، حاوی اعضای پدری و مـادری کروموزومهـای درگیر می‌باشد. اگر عدم جدائی در میوز II رخ دهد، گامت ۲۴ کروموزوم حاوی دو کپـی از کرومـوزوم پـدری یـا مادری خواهد بود.تمایل یک جفت کروموزوم به عدم جدائی صحیح با تعداد یا مکان کراسینگ‌اور یا هردوی آنها در میوزI ارتباط دارد. یک جفت کروموزوم فاقد یا با تعداد خیلی کم کراسینگ‌اور یا با کراسـینگ‌اور خیلـی نزدیـک بـه تلومر، ممکن است خیلی بیشتر از کروموزومهایی با تعداد و توزیع مناسب نوترکیبی دچـار عـدم جـدائی صـحیح کروموزومی گردد. غیر از منوزومی و تریزومی انواع پیچیده‌تری از آنیوپلوئیدی نیز گزارش شده است. یک گامـت ممکـن است یک نماینده اضافی از بیش از یک کروموزوم داشته باشد. عدم جدایی صحیح کروموزومها ممکـن اسـت در دو تقسیم میوزی متوالی یا بطور تصادفی در گامتهای مؤنث و مذکر به طور همزمان اتفاق مـی‌افتـد و منجـر بـه زایگوتی با شماره کروموزومی غیر معمول شود. عدم جدایی صحیح کروموزومی در یک تقسیم میتوزی بعد از تشکیل زیگوت هم می‌تواند رخ دهد. اگر این اتفاق در مرحله اولیه تقسیم زیگوت رخ دهد، ممکـن اسـت باعـث موزائیسم با اهمیت بالینی گردد، اما اگر در فرد بالغ رخ دهد ممکن است اهمیت بالینی چندانی نداشته باشد.

ناهنجاریهای ساختمانی کروموزومChromosomal Structural Aberrations

ناهنجاریهای ساختمانی انواع متعددی دارد و به صور مختلف دسته بندی می شوند . در زیر به نوعی از دسته بندی های ناهنجاریهای ساختمانی اشاره می شـود : ناهنجاریهای ساختمانی بر اثر شکسته ای کروموزومی که موجب اتصال مجدد قطعات کروموزومی ولی با ترتیبـــی جدید و غیرطبیعی می‌شوند بوجـود مـی آینـد . بـه همـین دلیـل بـه ناهنجاریهـای سـاختمانی نـوترتیبی هـای که انواع متعددی دارد، اطلاق می شود. نوترتیبی می‌توانـد به طـرق مختلـف اتفـاق بیافتـد، و در مجمـوع کمتـر از آنیوپلوئیـدی شـایع اسـت. بطـورکلی، ناهنجاریهای ساختمانی در حدود ۱ مورد در ۴۰۰ تولدها وجود دارد. مبـــادلات بـــین کرومـــوزومی خودبخـــودی بـــا فراوانی پائین رخ می‌دهد، ولی بوسیله بعضی مواد شکننده کروموزوم (clastogen)مثل، اشعه یـــونیزه کننـــده، بعضی عفونتهای ویروسی و بسیاری از مواد شیمیایی القاء می‌شوند. مانند ناهنجاریهای تعـــدادی، نـوترتیبی‌هـای کروموزومی ممکن است در تمام سلولهای یک فرد یا به صورت موزائیسم وجـود داشـته باشـند . نـوترتیبی‌هـای ساختمانی ممکن است متعادل یا نا متعادل باشند . در نـوترتیبی‌هـای سـاختمانی متعـادل ژنـوم دارای مجموعـه کاملی از مواد کروموزومی است ولی در نوترتیبی‌های ساختمانی نامتعادل مواد ژنتیکی کـم، اضـافی و یـا نـاقص میباشد. در بعضی موارد ممکن است نوترتیبی ساختمان یک ژن را تخریب کند و فرد حامل را بـه یـک بیمـاری تک‌ژنی مبتلا کند، مثل مردانی که براثر جابجایی بین X و اتوزوم مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن شده اند.

نو ترتیبی های ساختمانی نامتعادلUnbalanced Rearrangement

در موارد زیادی منشاء نوترتیبی های ساختمانی نامتعادل تقسیم میوز و گامتوژنز در افراد سالم و حامل نوترتیبی های ساختمانی متعادل می باشد . در برخی از موارد نوترتیبی های نامتعادل به ارث نرسیده و حاصل موتاسیون های کروموزومی de nove در زایگوت یا در گامتوژنز والدین با کاریوتایپ طبیعی می باشند .

مهمترین نوترتیبی های ساختمانی نامتعادل:

◆حذفDeletion

حذف یعنی از دست رفتن قطعه‌ای از کروموزوم که می‌تواند منجر به کروموزوم و ژنوم نامتعادل می‌گردد.یک فرد حامل حذف کروموزومی در رابطه با اطلاعات ژنتیکی حذف شده مونوزومی می‌باشد. عواقب بالینی عموماً منعکس کننده haploinsufficiency می‌باشد (یعنی عدم کفایت یک کپی از ماده ژنتیکی برای انجام فعالیتهایی طبیعی که با دو کپی تأمین می‌شود) و این عوارض ظاهرا بستگی به اندازه قطعه حذف شده و تعداد و عمل ژنهای موجود در آن دارد. حذفهای اتوزومی قابل مشاهده با سیتوژنیتیک در ۱ در هر ۷۰۰۰تولد زنده دیده می‌شود. یک حذف ممکن است انتهایی یا میانی باشد. حذفها ممکن است حاصل دو شکست در کروموزوم و از دست رفتن یک قطعه استریک acentric باشد یا حاصل کراسینگ‌اور نابرابر میان کروموزومهای همولوگ یا کروماتیدی خواهری بد جفت شده باشد . حذف نیز می‌تواند از طریق تفکیک‌میوزی یک جابجایی یا واژگونی متعادل بوجود آید . وقتی که احتمال حذفهای کوچک یا میکرودیلیش وجود دارد نمی‌بایست از بررسی نواری معمولی استفاده نمود. تکنیک نواری با قدرت تفکیک بالا و همچنین FISH می‌تواند حذفهایی را آشکار سازند که در گسترهٔ معمولی دیده نمی‌شوند. برای قابل تشخیص بودن سیتوژنتیکی حذف بوسیله نواربندی با قدرت تفکیک بالا، یک حذف باید حداقل ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ کیلو باز باشد، اما حذف‌های کوچکتر را می‌توان با FISH با استفاده از پروب اختصاصی موردنظر شناسایی کرد.

◆مضاعف شدنDuplication

مضاعف شدن مثل حذف می‌تواند از یک کراسینگ‌اور نابرابر یا تفکیک غیرطبیعی در میوز در یک حامل جابجایی یا واژگونی منشاء بگیرد. بطورکلی مضاعف شدن خیلی کم اثرتر از حذف می‌باشد. البته مضاعف شدن اگر باعث عدم تعادل کروموزومی یا تخریب ژنی گردد، اغلب منجر به بعضی از ناهنجاریهای فنوتیپی‌می‌شود. مضاعف شدن قسمتی از یک کروموزوم باعث تریزومی ناقص آن قسمت می‌شود و حذف آن منجر به مونوزومی ناقص می‌شود و هر تغییری که تعادل طبیعی ژنها را مختل کند، می‌تواند منجر به تکامل غیرطبیعی جنین گردد.

کروموزومهای مارکر و حلقه‌ایMarker and Ring Chromosomes

کروموزومهای مارکر کروموزومهایی خیلی کوچک وغیرقابل طبیعی میباشند، که اغلب در موزائیک کروموزومی دیده می‌شوند و معمولا اضافه بر تعداد کروموزومهای طبیعی وجود دارند. اغلب کروموزومهای مارکر حاوی هتروکروماتین‌های سانترومریک ولی فاقد توالی تلومر می‌باشند، لذا می بایست کروموزومهایی کوچک و حلقوی‌باشند .

ایزوکروموزومIsochromosome

یک ایزوکروموزم ، کروموزمی است که دو بازوی آن کروماتیدهای خواهری یکدیگرند . مثلا در یک کروموزوم پس از همانندسازی، بازوهای Pکروماتیدهای خواهری حذف شوند و بازوهای q و سانترومر با هم یک کروموزوم ایجاد کنند. یک شخص ۴۶ کروموزومی حامل یک ایزوکروموزوم برای یک بازوی کروموزوم در گیر منوزومی جزئی و برای بازوی دیگر تریزومی جزئی خواهد بود. یک شخص ۴۷کروموزومی با دو همولوگ طبیعی، و یک ایزوکروموزوم ، برای بازوی درگیر در ایزوکروموزوم ، تترازومیک است.

مکانیسم تشکیل ایزوکروموزوم

برای تشکیل ایزوکروموزوم، دو مکانیسم ذکر شده است:

(۱) تقسیم عرضی سانترومر

(۲) مبادله یک بازو با بازوی دیگر در کروماتیدهای خواهری.

شایعترین ایزوکروموزوم، ایزوکروموزوم بازوی بلند کروموزومX است که به صورت i(Xq) نوشته میشود و در بعضی از افراد مبتلا به سندرم ترنر دیده می‌شود .

کروموزومهای دایسنتریکDicentric Chromosomes

یک دی‌سانتریک نوعی نادر از کروموزوم غیرطبیعی است که در آن دو قطعه کروموزوم از کروموزومهای مختلف و یا از دو کروماتید خواهری هر کدام با یک سانترمر و یک انتهای چسبنده در انتهاها به هم متصل می‌شوند. دی‌سانتریک‌ها ممکن است علی‌رغم داشتن دو سانترومر طی میتوز پایدار بمانند زیرا یکی از دو سانترومر غیرفعال می گردد یا هر دو سانترومر همیشه حرکت خود را به طرف یک قطب در طی آنافاز هماهنگ کنند. چنین کروموزومهایی دی‌سانتریک کاذب pseudodicentric نامیده می‌شوند که معمولا در کروموزوم‌های جنسی دیده می‌شوند.

نوترتیبی متعادلBalanced Rearrangement

در نوترتیبی کروموزومی متعادل اثرات فنوتیپی دیده نمیشود، زیرا با اینکه مواد ژنتیکی بطور متفاوت دسته‌بندی و سازماندهی شده است، ولی تمام مواد ژنتیکی بصورت طبیعی وجود دارد. نوترتیبی ساختمانی حتی وقتی متعـادل است، یک تهدید برای نسل بعد می‌باشد، زیرا حاملین آن با فراوانی بالایی گامتهای غیرمتعادل تولید مـی‌کننـد و در نتیجه در معرض خطر داشتن فرزندان غیرطبیعی با کاریوتیپ نامتعادل می‌باشند و بسته به نوع نـوترتیبی ایـن ریسک می‌تواند از ۱ الی ۲۰ درصد باشد.

واژگونی Inversion

یک واژگونی موقعی ایجاد می‌شود که در یک کروموزوم دو شکست رخ دهد و قطعه بین شکست‌ها مجددا بطور واژگون در کروموزوم مستقر شود.

انواع واژگونی

واژگونی بر دو نوع مـی‌باشـد: پاراسـنتریک(paracentric سـانترومر را شـامل نمـی‌شـود) ، کـه در آن هـر دو شکـست در یـک بـازوی کرومـوزوم ایجـاد مـی‌شـود .

پری‌سنتریک pericentric (شامل سانترومر) که در آن یک شکست در هر بازو رخ می‌دهد. چون واژگونی‌های پاراسنتریک تغییری در نسبت بازوهای کروموزوم ایجاد نمی‌کنند، آنها را تنها می‌توان با روش نواری یا FISH شناسایی نمود. واژگونی‌های پری‌سنتریک را با بررسیهای سیتوژنتیک آسانتر می‌توان مـــــشخص نمود، زیرا آنها علاوه بر موارد فوق ممکن است در نسبت بازوهای کروموزومها نیز تغییر ایجاد کنند. یک واژگونی بصورت یک نوترتیبی متعادل سبب یک فنوتیـپ غیرطبیعـی در حـاملین نمیـشود، ولـی‌حامل هر یک از انواع این نوع واژگونی‌ها در خطر تولید گامتهای غیرطبیعی است که ممکن است منجر به تولیـــد فرزندانی با واژگونی نامتعادل یا دیگر نوترتیبی‌های غیرمتعادل گردد. زمانیکه یـــک واژگـونی در یـک کرومـوزوم موجود باشد، وقتیکه کروموزومهای همولوگ در میوز I جفت می‌شوند، یک لـوپ واژگـونی بـرای قطعـهٔ درگیـر تشکیل می‌شود. اگر چه نوترکیبی تا حدی در لوپ واژگونی، سرکوب می‌شـود ولـی وقتـی کـه اتفـاق مـی‌افتـد می‌تواند منجر به تولید گامت‌های غیرمتعادل گردد. وقتی که واژگونی پاراسانتریک باشد، کروموزومهای نوترکیب نامتعادل یا سانترومر ندارند یا دیسنتریک هستند، که معمولا منجر به تولید فرزندان زنـده نمـی گـردد .بنابراین خطر اینکه یک حامل واژگونی پاراسنتریک یک بچه زنده با کاریوتایـپ غیرطبیعـی بـدنیا آورد بسیار پائین است. از طرف دیگر یک واژگونی پری‌سنتریک می‌تواند منجر به تولید گامتهای نامتعادل با مـــــضاعف شدن یا کمبود قطعاتی از کروموزوم گردد هر واژگونی پری‌سنتریک با یک خطر خـــاص همـــراه است، واژگونی‌های بزرگ پری‌سنتریک به احتمال بیشتر از واژگونی های کوچکتر باعث فرزندان نوترکیـب قابـل حیات می‌شوند. زیرا قطعات نامتعادل در فرزندان نوترکیب در واژگـونی‌هـای بـزرگ کـوچکتر اسـت ، ولـی کـلا

می‌توان احتمال نقص در فرزندان افراد حامل را حدود ۱۰ـ۵ درصد تخمین زد.

Translocationجابجایی

جابجایی مبادله قطعات کروموزومی غیرهمولوگ جابجایی وجود دارد: جابجائی رابرتسونی (Robertsonian و جابجـــــائی دو جانبـــــه Reciprocal

جابجائی دو جانبه: این نوع از نوترتیبی حاصل شکسته شدن کروموزومهای غیرهمولـوگ و مبادلـه دو جانبـه قطعات شکسته شده، بدون حذف ماده ژنتیکی از سلول است. معمولا دو کروموزوم درگیر می‌شوند و تعـداد کـل کروموزومها تغییر نمی‌کند . جابجایی دو جانبه نسبتا شایع و تقریباً به نسبت ۱ در هر ۶۰۰ نوزاد دیـده مـی‌شـود. ایـن جابجـایی‌هـا معمولاً در افرادی که در مراکز نگهداری معلولین ذهنی نگهداری می‌شوند شایعتر از جمعیت معمـولی مـی‌باشـد. مانند دیگر نوترتیبی‌های متعادل، آنها نیز با خطر بالایی برای تولید گامت‌هـای نامتعـادل و فرزنـدان غیرطبیعـی همراه می‌باشند. آنها طی تشخیص قبل از زایمان یا وقتی که والدین یک کـودک غیرطبیعـی بـا یـک جابجـایی نامتعادل، کاریوتایپ می‌شوند کشف می‌شوند.

*جابجـایی متعـادل در زوجهـایی کـه دو یـا تعـداد بیـشتری سـقط خودبخودی داشته‌اند و در مردان ناباور شایعتر از جمعیت معمولی می‌باشد.

در میوز موقعیکه کروموزومهای یک فرد حامل جابجایی دو جانبه متعادل سیناپس می‌شوند. یک شـــــکل چهار محوری quadrivalent صلیبی شکل تشکیل می‌دهند .در آنافاز، کروموزومهـا ممکـن است به یکی از سه طریق زیر تفکیک (segregate) شوند:

(۱) تفکیک متناوب(alternate)

(2)تفکیـک مجاور۱ (adjacent-1)

(۳) تفکیک مجاور۲ (adjacent-2)

تفکیک متناوب در میوز، تولید گامتهـایی با وضعیت کروموزومی طبیعی یا کروموزومهایی با جابجـایی دو جانبـه متعـادل مـی‌کنـد. در تفکیـک مجـــاور ۱، سانترومرهای همولوگ به سلولهای دختری جداگانه می‌روند. در حالیکه در تفکیـــک مجـــاور ۲ کـــه نـــادر و قابـــل اغماض است، سانترومرهای همولوگ به یک سلول دختری می‌روند؛ هر دو تفکیـــک مجـــاور ـــ ۱ و مجـــاور ـــ ۲، گامتهای نامتعادل ایجاد می‌کنند .علاوه بر تفکیکهای فوق کـه تفکیـک کرومـوزومی ۲:۲ (دو کرومـوزوم در هـر قطـب سـلول) نامیـده می‌شود، کروموزومها ممکن است ندرتا بصورت ۳:۱

تفکیک شده و موجب تولید گامتهایی با ۲۲ یا ۲۴ کروموزوم شوند. بررسی FISH اسپرمهای مردان حامل جابجایی متعادل و واژگونی متعادل، نشان می‌دهد که حدود نیمی از اسپرمها کاریوتایپ نامتعادل دارند و این یافته با درصد کاریوتایپ نامتعادل در نوزادان این مردان تفاوت زیادی دارد.

جابجائی رابرتسونی Robertsonian translocation

در این نوع نوترتیبی دو کروموزوم اکروسنتریک در ناحیه سانترومر شکسته، دو بازوی بلند آنها بهم متصل شده و یک کروموزوم بزرگ بوجود میاورند و بازوهای کوتاه آنها حذف می‌شود .کاریوتایپ متعادل تولید شده در این جابجائی، فقط ۴۵ کروموزوم دارد و حاوی کروموزوم حاصل از جابجایی است که از بازوهای بلند دو کروموزوم درگیر تشکیل شده است. کروموزوم حاصل از جابجایی رابرتسونی می‌تواند بصورت مونوسنتریک یا دیسنتریک باشد که در اینصورت یکی از آنها غیرفعال خواهد بود و به محل شکست در کروموزومهای اکروسانتریک بستگی دارد. اگر چه جابجایی رابرتسونی بین همه کروموزومهای اکروسنتریک دیده شده است، دو تای آنها(13q/14q) (14 q/21q) شایعترین نوع نوترکیبی کروموزومی در انسان می‌باشد.

دخول Insertion

دخول یک نوع جابجایی یک جانبه است و هنگامی رخ می‌دهد که یک قطعه میانی از یک کروموزوم جدا شده و وارد کروموزوم دیگری شود چون دخول نیازمند سه شکست کروموزومی می‌باشد، نسبتا نادراست. تفکیک کروموزومها در یک فرد حامل دخول، می‌تواند فرزندانی غیرطبیعی با یک قطعه مضاعف یا حذف شده از قطعه درگیر، و نیز فرزندانی طبیعی و یا حاملی متعادل ایجاد کند. میانگین خطر تولید یک بچه غیرطبیعی نسبتا بالا و به حدود ۵۰ درصد می‌رسد و اندیکاسیون تشخیص قبل از تولد دارد.

موزائیسم کروموزومی Choromosomal Mosaicism

به وجود دو یا تعداد بیشتری وضعیت کروموزومی (کاریوتایپ) مختلف در یک فرد موازئیسم کروموزومی می‌گویند. موزائیسم کروموزومی ممکن است تعدادی یا ساختمانی باشد که نوع تعدادی آن شایعتر است. یک علت شایع موزائیسم، عدم جدائی صحیح کروموزومی در طی اولین تقسیمات میتوزی زایگوت می‌باشد. برای مثال، یک زیگوت با یک کروموزوم ۲۱ اضافی ممکن است کروموزوم اضافی خود را در طی تقسیم میتوزی در بخشی از سلولها از دست بدهد و فردی موزائیک 46,XX/47,XX+21 بوجود آید همچنین ممکن است از زایگوتی طبیعی فردی موزائیکی 46,xx/47,xx+21 بوجود آید.ارزیابی اهمیت بالینی موزائیسم اغلب مشکل است، مخصوصاً اگر قبل از تولد تشخیص داده شده باشد. اثر موزائیسم بر روی فرد حامل به زمان وقوع عدم جدایی صحیح کروموزومی، کروموزوم درگیرو بافت‌های درگیر و نسبت این بافتها بستگی دارد. مسئله مهم در موزائیسم این است که نسبت کاریوتیپ‌های کروموزوومی مختلف که در بافت مورد آنالیز دیده

می‌شود (برای مثال، آمنیوسیت یا لنفوسیت کشت شده)، لزوما بیانگر نسبتهای موجود در دیگر بافت‌ها یا جنین نمی‌باشد. در مطالعات آزمایشگاهی، متخصصین سیتوژنتیک تلاش می‌کنند که بین موزائیسم واقعی موجود در افراد و موزائیسم کاذب psedomosaicism که در آن موزائیسم یا شدت آن در کشت سلولی بالا می‌رود، تمایز قائل شوند. تمایز همیشه ساده یا مطمئن نیست. موزائیسم در مطالعات سیتوژنتیک ویلی‌های کورونیک بطور نسبی شایع می‌باشد و می‌تواند منجر به خطا در تفسیر تشخیص قبل از زایمان شود.

در ارتباط با موازئیسم کروموزومی به دو نکته اشاره می‌شود:

۱- افراد موزائیک بدون علائم کلینیکی معمولا شناسائی نمی‌شوند، لذا شیوع آماری موزائیسم در جامعه کمتر ازشیوع واقعی آن است.

۲--شدت بیماری در افراد موزائیک از شدت بیماری در افراد تریزومی‌یا مونوزومی کمتر است. این تفاوت‌شدت در مبتلایان به سندرمهای داون و ترنر بخوبی دیده شده است.

بروز ناهنجاریهای کروموزومی در جامعه

اختلالات عمده تعدادی کروموزومها، شامل سه تریزومی اتوزومی(۲۱، ۱۸ و ۱۳)و چهار نوع آنیوپلوئیدی کروموزوم جنسی(45,x ؛ XXY 47, ؛47,xxx و XYY 47,) می‌باشد و تریپلوئیدی و تتراپلوئیدی از موارد نادر است.

میزان بروز ناهنجاریهای کروموزومی در نوزادان حدود یک در ۱۶۰ تولد(۷ درصد) می‌باشد . اکثر ناهنجاریهای اتوزومی را می‌توان در هنگام تولد تشخیص داد، اما اکثر X بجز سندرم ترنر، تا بلوغ قابل تشخیص نیستند.

نوترتیبی‌های متعادل از نظر بالینی قابل تشخیص نمی‌باشند، مگر اینکه یک فرد حامل نوترتیبی دچار سقط جنین شود و یا کودکی با وضعیت کروموزومی نامتعادل تولید کند که مبتلا به اختلالاتی مانند دیس‌مورفیسم و یا تأخیر در رشد فیزیکی و یا مغزی باشد و برای یافتن منشاء این ناهنجاریها بیمار و در موارد مثبت، والدین او نیز بررسی کروموزومی شوند.

فراوانی ناهنجاریهای کروموزومی در سقط‌های خودبخودی حدود ۵۰ درصد می‌باشد و انواع این ناهنجاریها با آنهایی که در نوزاد زنده دیده می‌شود متفاوت است . یکی از شایعترین کاریوتایپها در جنینهای سقط شده X, 45 (سندرم ترنر) است که تقریباً در ۲۰ درصد سقط‌های خودبخودی با غیرطبیعی دیده می‌شود.ناهنجاریهای کروموزومی جنسی دیگری مانندXXX, 47که در نوزادان زنده بدنیا آمده نسبتا شایع‌اند درسقط‌ها نادر می‌باشد.تفاوتهای دیگری در توزیع انواع تریزومی‌ها در سقط‌ها و نوزادان وجود دارد: برای مثال، تریزومی ۱۶حدود یک سوم تریزومی‌های سقط شده را شامل می‌شود، اما هرگز در تولدهای زنده دیده نمی‌شود.در

مولهای هیداتی فرم و تراتومهای تخمدانی

گاهی اوقات در یک حاملگی غیرطبیعی، بجای جفت یک توده شبیه خوشه انگور بنام کیست هیداتید بوجود می‌آید که حاصل رشد غیرطبیعی ویلی‌های کوریونی می‌باشد. به این توده مول Moleگفته می‌شود. مول ممکن است کامل و بدون وجود جنین یا جفت طبیعی باشد و یا ناقص باشد که با بقایایی از جفت یا شاید یک جنین کوچک آتروفی شده همراه باشد.

اکثر مولهای کامل دیپلوئید و با کاریوتایپ 46,XXهستند و کروموزومها تماما منشاء پدری دارند. چنین مولهایی ممکن است از لقاح یک اسپرم با فرمول23,Xو تخمکی فاقد هسته ایجاد شود و سپس طی یک دور همانند سازیDNAکروموزومهای اسپرم دو برابر شده و سلول دیپلوئید گردد. چنین تصور می‌شودکه فقدان مشارکت هستهٔ مادری، مسئول تکامل غیرطبیعی زایگوت و بافت های حاصل از آن است که معمولابافت جنینی می باشد. در تراتوم تخمدانیteratomas ovarian ، تومورهای خوش‌خیم که از سلولهای46,XX حاصل می‌شوند، تنها حاوی کروموزومهای مادری می‌باشند .لذا رشد و تکامل طبیعی جنین نیازمندمشارکت ژنتیکی گامتهای پدری و مادری می‌باشد.برخلاف مولهای کامل، مولهای ناقص تریپلوئید هستند؛ در دو سوم موارد سری کروموزومهای اضافی منشاء پدری دارند. مقایسه مواردی با منشاء پدری و مادری نشان می‌دهد که در هر دو مورد تکامل جنین بشدت غیرطبیعی است، اما نقص‌ها در موارد منشاء پدری با منشاء مادری متفاوتند. یک سری اضافی از کروموزومهای پدری منجر به تولید تروفوبلاست فراوان، اما تکامل خیلی کم جنین می‌شود، در حالیکه یک سری کروموزوم مادری اضافی باعث کندی شدید رشد جنینی با یک جفت فیبروتیک کوچک می گردد چنین به نظر می‌رسد که ژنوم پدری مخصوصا برای تکامل خارج جنینی و ژنوم مادری برای تکامل جنینی مهم‌تر می‌باشد.

موزائیسم جفتی محدودConfined Placental Mosaicism

یک نوع خاص از موزائیسم کروموزومی این است که کاریوتایپ جفت برای یک ناهنجاری کروموزومی موزائیک باشد، ولی کاریوتیپ جنین نرمال باشد. برای مثال، جفت ممکن است 47,XX,+15/ 46 XXباشد، در حالیکه جنین ممکن است 46, XXباشد. این حالت، که موزائیسم جفتی محدود نامیده می‌شود، ممکن است منجر به تولید جنینی با فنوتیپ غیرطبیعی گردد زیرا ممکن است هر دو کپی کروموزوم ۱۵ جنین از یک والد منشأ بگیرند. بدین معنی که زایگوت ترمی‌زومی ۱۵ بوده و در قسمتی که منجر به تشکیل جنین شده است، یک کپی از کروموزوم ۱۵ گم شده است و بر حسب تصادف، کروموزوم از دست رفته ممکن است تنهاکپی منشأ گرفته از یکی از والدین باشد و منجر به دایزومی تک‌والدینی شود. فنوتیپ غیرطبیعی در جنین یا نوزادان بدنیا آمده را در بسیاری از موارد می‌توان با حضور ژنهای خاموش ونشانه‌گذاری

شـده در دایزومـــی تـک والـــدینی توضـیح داد. احتمـــال موزائیـسم جفتـــی محـدود را نبایـــد در آزمایشگاههای سیتوژنتیک قبل از تولد از نظر دور داشت.

دو جنسیHermaphroditism

دو جنسی در انسان بر دو نوع است، دو جنسی حقیقی و دو جنسی کاذب.

دو جنسی حقیقیTrue Hermaphroditism

تعیین جنســیت (نریا ماده) به حضــور یا غیبت کروموزوم Yبستگی دارد. در غیاب Y تعداد کروموزومهای Xبه هر تعداد که باشد)فرد جنسیت مونث دارد . مثلا فرد X, 45زنی است مبتلا به سندرم ترنر. اما کسی که کاریو تایپ 46,XY/45,X دارد فردی است که از نظرکروموزومی دو جنسی است و ممکن است از نظر فتوتایپی و گنادی نیز دو جنسی باشد. به این صورت که در ناحیه لگن در یک سمت بیضه و در سمت دیگر تخمدان یا بافتی شبیه تخمدان داشته باشد. فنوتایپ ظاهری و آلت تناسلی خارجی این فرد هر چه که باشد این فرد مبتلا به دو جنسی حقیقی است . فنوتیپ وضعیتظاهری افراد مبتلا به هرمافرو دیسم حقیقی بسته به گناد غالب ، می تواند بیشتر به یکی از دو جنس شبیه باشد.

دو جنسی کاذبPseudo Hermaphroditism

بعضی افراد دارای وضعیت کروموزومی (chromosomal sex) یک جنس و گناد مربوط به همان جنس می باشـــد. اما دارای فنوتایپ و ظاهر جنسیsex phenotypic sexجنس مخالف می باشند دارای بیضه بوده ولی آلت تناسلی خارجی زنانه دارند(دو جنسی کاذب مرد) یا افراد 46,XXکه که دارای تخمدان و رحم بوده و به علت تولید مادرزادی زیاد اندروژن ظاهر تناسلی شبیه پسـران دارند(دو جنسـی کاذب زن) .در دو جنسی کاذب بیمار تنها دارای یکی از غدد جنسی(بیضه یا تخمدان) می باشد.

ابهام جنسیSexual Ambiguity

بعضی از افراد یا به خاطر ابتلا به دو جنسی حقیقی یا کاذب و یا اختلالاتی دیگر از نظر اندام تناسلی خارجی وضعیت مشخص و واضحی ندارند یعنی اعلام اینکه نوزاد دختر است یا پسر مشکل می باشد. این افراد دارایبرخی علائم جنسی مونث و برخی علائم جنسی مذکر می باشند . برای این افراد بررسی کروموزومی الزامی است و پس از تعیین جنسیت کروموزومی chromosomal sex) و کاوش برای تعیین نوع گناد، باید هر چه زودتر به اصلاح هورمونی و یا آناتومیکی انها در جهت جنسیتی که موفق تر خواهد بود اقدام نمود . غیر ازجنسیت فنوتیپیکی وکروموزومی (ژنتیکی) موضوع مهم دیگر ، هویت جنسی (gender sex) است، یعنیفرد خود را متعلق به چه جنسی بداند. اگر اصلاح هورمونی و یا آناتومیکی نوزاد مبتلا به دو

جنسی کاذب دیر صورت پذیرد، فردی که میشد در نوزادی به صورت مونث اصلاح شود و میتوانست یک زندگی اجتماعی نسبتا طبیعی داشته باشد اگر در ده سالگی شناسائی و آنگاه اقدام به اصلاح فتوتیپ او نمایند چون تا این سن هویت‌جنسی او با جنسیت فتوتیپیکی او شکل گرفته است، اغلب در تطبیق رفتار با فتوتیپ جنسی جدید خود مشکل دارد و از نظر روانی و اجتماعی دچار مشکلات عدیده می گردد.

سندرمهای ناپایداری کروموزومیChromosome Instability Syndromes

سندرمهای تک ژنی نادری وجود دارد که در آنها ناهنجارهای سیتوژنتیکی افزایش می یابد. در هر یک از این اختلالات، یک بررسی کروموزومی مفصل می‌تواند یک روش تشخیصی مهم باشد. ماهیت نقص کروموزومی و احتمالا نقص زمینه‌ای ملکولی در همانندسازی یا ترمیمDNA ، در هر یک از این اختلالات متفاوت می‌باشد. برای مثال، سندرم بلوم Bloom syndromeبوسیله یک نقص در DNA هلیکاز ایجاد می‌شود و منجر به افزایش قابل توجه نوترکیبی سوماتیکی ومبادله بین کروماتیدهای خواهری وحتی نو ترتیبیrearrangement می‌شود. در مجموع، این اختلالات اتوزومی سندرمهای ناپایداری کروموزومیchromosome syndroms instability نامیده می‌شوند .تعدادی از سندرمهای ناپایدار کروموزومی با افزایش بدخیمی همراه اند.

ICF(Immunodeficiency Centrometic Instability) ، که با نقص ایمنی ، بدشکلی چهره و ناپایداری سانترومر مشخص می‌شود بوسیله نقص در یکی از متیل ترانسفرازهای DNA ایجاد می‌شود که برای ایجاد و نگهداری الگوهای طبیعی متیلاسیونDNA در ژنوم، مثلا در 5،-methylcytosine لازم است.

نشانه‌گذاری ژنومی و میکرودیلیشنGenomic Imprinting and Microdeletion

نشانه‌گذاری ژنومی یک پدیدهٔ epigenetic است که موجب تفاوت در بیان یک ژن یا یک منطقه از ژنوم در یکی از جنسهای مؤنث یا مذکر طی گامتوژنز می‌شود. با این پدیده نشانه‌گذاری والدینی‌نیز گفته می‌شود. در نشانه‌گذاری والدینی یک نسخه از یک ژن که از یکی از والدین (مثلا پدر)به ارث می‌رسد بیان نمی‌شود و »خاموش« است و نسخهٔ دیگر همان ژن که از والد دیگر (مثلا مادر)به ارث می‌رسد خاموش نیست و بیان می‌شود. با اینکه هنوز مکانیزم نشانه‌گذاری والدینی مشخص نشده است ولی:

(۱) بنظر می‌رسد که نشانه‌گذاری مناطق خاصی از ژنوم توسط متیله شدن آن نواحی صورت می‌گیرد .

(۲) طرح مناطق نشانه‌گذاری شده در زنان و مردان متفاوت است، مثلاً برای یک ژن معین همیشه نسخهٔ پدری نشانه‌گذاری می‌شود و نسخهٔ مادری بیان می‌شود و برای یک ژن دیگر بر عکس است.

کروموزومهای پدری و مادری زایگوت، هر کدام با طرح خاص خود نشانه‌گذاری والدینی شده اندو این طرح در اغلب موارد طی میتوز و همانندسازی‌های مکرر در سلولهای سوماتیک ثابت می‌ماند، یعنی این طرح از سلولی به سلول دیگر به ارث می‌رسد. اما در میوز متیلاسیون مناطق نشانه‌گذاری شده حذف می شود و بسته به نوع گناد، کروموزومها با طرح جدید متیله و نشانه‌گذاری والدینی می‌شوند . یک مثال از نشانه‌گذاری ژنومی مربوط به سندرمهای(Prader-Willi(PW وAngelmanاست که اغلب حاصل حذفهای کوچکی (microdeletions)از یک منطقهٔ خاص از کروموزوم شمارهٔ ۱۵ (15q11-13) می‌باشند. مبتلایان به سندرم .P.W افرادی چاق، فاقد بلوغ جنسی، معلول ذهنی با دستها و پاهایی کوچک می‌باشند. در افراد سالم برخی از ژنهای منطقه 15q11-13از جملهژن PW در کروموزوم ۱۵ پدری بیان می شود و در کروموزوم ۱۵ مادری خاموش است. لذا در اغلب موارد سندرم .P.W بعلت یک میکرودیلیشن در 15q11-13پدر بوجود می‌آید. از طرف دیگر برخی از ژنهای منطقهٔ 15q11-13در زنان بیان می‌شوند ولی در کروموزوم ۱۵ مردانخاموش است. حذف بخشی از اینگونه ژنها از منطقهٔ 15q11-13کروموزوم ۱۵ و انتقال چنین کروموزومی از مادر موجب ابتلا فرزند به سندرم انجلمن Angelman میشود. در سندرم Angelman آرواره بزرگ و تونوس عضلانی کم بوده و مبتلایان اغلب ظا هر خندان داشته و مبتلا به معلولیت ذهنی شدید میباشند. دراغلب موارد، سندرم انجلمن حاصل حذف بخشی از15q11-13 پدر بوجود می آید. البته در تعدادی از موارد، مبتلایان به سندرمها .P.Wو Angelman حاصل حذف بخشی از منطقهٔ 15q11-13نیستند، بلکه حاصل دایزومی تک والدینی (uniparental disomy) برای کروموزومشمارهٔ ۱۵ می‌باشند.

شواهد نشانه‌گذاری والدینی از نواحی کروموزومی متعددی در کروموزومها در سراسر ژنوم انسان بدست آمده است که حاصل مقایسه فنوتیپهای افراد حامل حذفهای یکسان در همولوگهای پدری یا مادری بوده است. چنین بنظر می‌رسد که حدود ۱٪ ژنوم دچار نشانه‌گذاری والدینی می‌شود و تا بحال این پدیده در بیش از ۳۰ژن و در کروموزومهای متعددی کشف شده است . غیر از دو سندرم فوق، بیماریهای دیگری مثل‌دیابت شیرین، اُتیسم و بعضی سرطانها در ارتباط با نشانه‌گذاری والدینی می‌باشند.

فصل چهارم

ژنتیک مولکولی

ژن ها حامل اطلاعاتی هستند که تعیین کننده ی ویژگی های شما هستند.هر سلول بدن انسان شامل ۲۵۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰ ژن است. ژن ها روی کروموزم قرار دارند.کروموزم ها به صورت جفتی هستند و روی یک کروموزم صدها و یا شاید هزاران ژن وجود دارد.ژن ها و کروموزم ها از DNA تشکیل شده اند

DNA

عملکرد DNA برای تمامی سلول های زنده از جمله سلول های متنوع بدن انسان ضروری است. سلول از دستورالعمل های ژنتیکی های موجوددر DNAبرای رشد و نمو و تقسیم سلول و حتی انتقال اطلاعات وراثتی از نسلی به نسل بعد استفاده می کند. علاوه بر این ژنتیک نقش حیاتی در تنظیم بیان ژن، فرایندی که طی آن از اطلاعات موجود در DNA برای پروتئین سازی استفاده می شود، بازی می کند. در بدن انسان DNAبه صورت ساختاری به نام کروموزوم در هسته تک تک سلول ها جای گرفته و ژنوم انسانی از ۲۳ جفت کروموزوم یعنی در مجموع ۴۶ کروموزوم، تشکیل شده است. هر کروموزوم متشکل از DNA دو رشته ای طویل به همراه پروتئین هایی است که عمل آن ها بسته بندی و متراکم کردن دو رشته DNA است.

DNAهمچنین در رشد و تقسیم سلولی یا میتوز نقش دارد. کد های ژنتیکی موجود در DNA ساختار هایی را برای همانندسازی و سپس جدا شدن کروموزوم ها فراهم می کنند و سپس قسمت هایی از سلول مسئول بررسی صحت و سلامت کروموزوم های دختری از نظر دارا بودن محتوای ژنتیکی به طور کامل، خواهند بود.

DNA همچنین نقش مهمی در حفاظت و در صورت نیاز ترمیم خودش دارد زیرا دائما در معرض عوامل آسیب رسان مثل تشعشات و مواد شیمیایی قرار دارد. بدن انسان دارای آنزیم هایی است که می توانند به وسیله برش و حذف یا جایگزینی DNA آسیب دیده را تعمیر کنند. به صورت خلاصه DNA نقش حیاتی و اصلی را در عملکرد های ژنتیکی و سلولی بدن انسان بر عهده دارد.

RNA

DNAکدکننده یک ژن به نسخه‌های موقتی RNA پیامبر یا mRNA ترجمه می‌شود که عملکرد آنها به ترجمه پروتئین می‌انجامد. مولکول RNA، به جز چند استثناء، شبیه DNA است. اول آنکه، RNA عموماً تک‌رشته‌ای است. یک مولکول منفرد می‌تواند روی خودش تا بخورد تا ساختمانهای پیچیده دوم و سوم راتشکیل می‌دهد. دوم اینکه، به جای تیمین، RNA از باز یوراسیل (U) استفاده می‌کند. سوم اینکه، کربوهیدرات پایه‌ای RNA، ریبوز، حاوی یک گروه هیدروکسیل اضافی در موقعیت ٢' است. RNA پلیمراز مثل DNA پلیمراز ، DNA را در جهت ٣' ٥' سنتز می‌کند.

رونوشت اولیه RNA در هسته ساخته می‌شود. سپس ویرایش روی آن صورت می‌گیرد تا توالی‌های اینترونی که کدکننده پروتئین نیستند و احتمالا باقی مانده تاریخ تکامل ژن می‌باشند، حذف شوند و سپس برای ترجمه به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند.

پروتئین‌ها :

پروتئین‌ها، پلی پپتیدهایی متشکل از واحدهای ساختمانی بنام اسیدهای آمینه هستند. ٢٠ اسید آمینه مختلف در سنتز پروتئین‌ها شرکت دارند. در حین ترجمه روی ریبوزوم‌ها در سیتوپلاسم، توالی RNA در کدون‌های سه بازی خوانده می‌شود. در کل ۶۴ کدون سه‌تایی وجود دارد. از آنجایی که تنها ٢٠ اسید آمینه در ساختار پروتئین‌شرکت دارند و هر اسید آمینه با یک یا چند کدون سه‌تایی ممکن شناسایی می‌شود، از این لحاظ، کدهای اضافی وجود دارد. سپس پروتئین‌ها از انتهای آمین به انتهای کربوکسیل سنتز می‌شوند تا هنگامی که با یکی از سه کد پایانی مواجه شوند. در اینجا سنتز زنجیره پلی پپتیدی پایان می‌پذیرد و پروتئین از ریبوزوم آزاد می‌شود. آنگاه، پروتئین ممکنست بصورت پس ترجمه‌ای دستخوش تغییراتی شود٣ و سپس در بخش مناسب داخل سلول ذخیره شده و یا به محیط خارج سلولی ترشح شود.

ساختار پایه‌ای یک ژن :

تمام ژن‌ها ترکیبات بازی یکسان دارند و منطقهٔ ۵ حاوی عناصر پروموتر و افزایش‌دهنده است که مسئول علامت گذاری محل شروع ژن و محل اتصال RNA پلیمراز و دیگر فاکتورهای رونویسی می‌باشد. بلافاصله پس از نقطه شروع رونویسی۶ جایگاه اتصال ریبوزوم قرار دارد. این قسمت رونویسی می‌شود و اجازهٔ شناسایی mRNA توسط ریبوزوم را برای ترجمه نهایی یک پروتئین می‌دهد به فاصله بسیار کوتاه پشت جایگاه اتصال ریبوزوم، کدون آغازیATG (AUG در mRNA قرار دارد که میتونین آغازین را کد می‌کند. اکثر ژنهای انسانی توسط اینترونها منقطع شده اند. منظور توالی‌هایی است که حامل اطلاعات برای ژن نیستند و باید قبل از بلوغ mRNA و ورود آن به سیتوپلاسم برای ترجمه حذف شوند. در انتهای توالی کد کننده توالی یکی از سه کدون پایانی وجود دارد (TAA، TAG، TGA و درmRNA: UAA ، UAG، UGA). ناحیه ۳ حاوی علامت پلی آدنیلاسیون است که توسط آنزیمهایی که دم پلی A را به mRNA متصل می‌کنند شناخته می‌شود.

ساختمان ژن هسته‌ای :

ژن‌ها مناطقی از DNA هستند واحد ساختمانی ژن نوکلئوتید است هر نوکلئوتید نمایندهٔ یک باز آلی(A=آدنین، C= سیتوزین، T=تیمین، و Gگوانین) است. اکثر ژن‌های انسانی از بخش‌های مجزایی ساخته شده اند که به آن‌ها اگزون (Exon) و اینترون (Intron) می‌گویند. بعضی از این قطعات مسئول کد اطلاعات مربوط به سنتز پروتئین هستند به این قطعات اگزونی ORF) یا Frame Reading Open) می‌گویند. پس هر اگزون می‌تواند هر دو بخش کدکننده و غیرکدکننده را داشته باشد. این بحث درخصوص اگزون اول و آخرین اگزون اکثر ژن‌های یوکاریوتی صادق است. این نواحی به Untranslated region '۳ و' ۵ یا (UTR ' ۳ و UTR ' ۵) نیز معروفند. UTR ' ۵ معمولا با RNA پلیمراز در رونویسی یک ژن همکاری کرده و ترجمه نمی‌شود.گاه خود اینترون کد می‌شود و ترانس کریپت یا رونویسی آن در پردازش RNA (Splicing) دخالت می‌کند. در بعضی اینترون‌ها هم توالی‌هایی یافت شده که در تنظیم (Regulation) الگوبرداری نقش دارند. این نواحی با تاخوردگی خاص مجاور توالی‌های تنظیمی UTR ' ۵قرار گرفته و شرایط ژن را برای استقرار RNA پلیمراز و سایر عوامل تنظیم کننده فراهم می‌آورند. هر ژن یک ناحیه شروع دارد که با توالی نوکلئوتیدی که بنام پروموتر معروف است مشخص می‌گردد. انتهای هر ژن پیام ختم الگوبرداری را در خود دارد. معمولا در فاصله بین دو ژن نوکلئوتیدهای تکراری مانند GA قرار می‌گیرند که در شروع الگوبرداری یا توقف (Repression) عمل ژن نقش دارند.

*هر ژن کدکننده یک پپتید کامل، اطلاعات مربوط به سنتز را ابتدا در غالب RNA و سپس با ترجمه mRNAدر سیتوپلاسم به پپتید موردنظر تبدیل می‌کند.

تمام ژن‌ها در جهت ۳´ ◄——— ۵´ الگوبرداری و ترجمه می‌شوند. توالی‌های نوکلئوتیدی کـه در بخـش پرومـوتر هر ژن قرار دارد می تواند محـل شناسـایی اختـصاصی هورمونهـا، کمـپلکس هورمـون-رسـپتور، آنـزیم‌هـا و پروتئین‌هایی بنام فاکتور الگوبرداری transcription factor) باشد این فاکتورهای پروتئینی کـه معمـولا کمپلکسی از اجزاء پروتئینی متفاوت هـستند بـا تـوالی‌هـای نوکلئوتیـدی پرومـوتر برخـورد کـرده، و پـس از آن ساختمان یک ژن آمادهٔ الگوبرداری می‌شود و یـا بـا حـضور فاکتورهـای پروتئینـی دیگـری خـاموش مـی‌مانـد. درحقیقت شکل فضایی خاصی که نوکلئوتیدها با ردیف شدن کنار یکدیگر پیدا می‌کنندDNA topology) و حفره‌های بزرگ و کوچک DNA را بوجود می‌آورند. (Major and minor grooves) به تنظیم بیـان ژن کمک می‌کند.

ژن‌های ساختمانی و نقش آنها در حیات سلول :

ژن‌هـای سـاختمانی (structural genes) در مقابـل ژن‌هـای تنظـیم کننـده(Regulaory genes) ژن‌هایی هستند که محصول پروتئینی آن‌ها مستقیماً در ساختمان سلول، اجزاء سلول و غیره نقـش دارد. بعنـوان مثال ژن های بتا گلوبین از کروموزوم ۱۱ و آلفا گلوبین از کروموزوم ۱۶ ژن سـاختمانی هستند. این ژن‌ها در زمان‌های متفاوت رشد و نمای جنینی بیان می‌شوند. در افراد بالغ ژن‌هـای گلـوبین جنینـی حضور دارند ولی فاقد عملکرد بوده و بیان نمی‌شوند و تنها ژن گلوبین بـالغ بیـان مـی‌شـود. ژن‌هـای آلفا و بتا گلوبین را از یک خانوادهٔ ژنی می‌دانند. این دو گروه ژنی به لحاظ سـاختمانی بـسیار شـبیه هم هستند ولی الزاماً روی یک نوع کروموزوم و در یک لوکوس خاص قرار نگرفتـه و حتـی بـه لحـاظ فیزیکـی نزدیک هم واقع نشده اند.

ژن‌های δ و γ و ε گلوبین در زمان رشد ونمو جنینی فعالند. جهش و حذف و یا هرگونه نقصی در ژن‌های یاد شده می‌تواند موجب توقف سنتز پروتئین، تولید گلوبین ناقص یا غیرفعـال شـود. ژن‌های کدکننده توبولین که در تشکیل دوک تقـسیم سـلولی دخالـت دارنـد، ژن‌هـای کدکننـده پـروتئین‌هـای کانال‌های غشایی، ژن دیستروفین و ژن کلاژن از دیگر ژن‌های ساختمانی هستند که صدمه به هریک می‌توانـد آثار جبران‌ناپذیری در حیات و سلامت یک فرد به بار آورد.

چگونگی و مکانیسم بیان ژنیExpression Gene

بیان یک ژن یعنی خوانده شدن اطلاعات موجود روی آن بصورت RNA و نهایتا پـروتئین.

مراحل بیان ژن :

بیان ژن دو مرحله‌ای است:

✷ الگوبرداری از روی توالی نوکلئوتیدی یک ژن در DNA و انتقال آن به روی رشته RNA که قابلیت انتقال به سیتوپلاسم را پیدا می‌کنند.

✷ ترجمه RNA سیتوپلاسمی بامیانجیگری ریبوزوم‌ها به پروتئین.

بیان یک ژن ارتباط مستقیم با توالی‌های خاص پروموتر دارد. این توالی‌ها با ترانس کریپشن فاکتورها و سایر تحریک کننده‌ها (stimulators) مانند هورمون‌ها و کمپلکس هورمون رسپتور در یک ارتباط دو طرفه موجب بیان مثبت یا منفی ژن می‌شوند. در بیان مثبت ژنی ارتباط این عوامل با پروموتر موجب اتصال RNA پلیمراز و سایر پروتئین‌های دیگر در رونویسی می‌شود. به دنبال آن آنزیم RNA پلیمراز بطرف ۳´ ژن حرکت کرده و سنتز یک رشته RNA از رشته مکمل DNAاش شروع می‌شود. زمانی که RNA پلیمراز به ردیف خاص از نوکلئوتیدها می‌رسد شکل فضایی (هرپین)، نوع نوکلئوئیدهای قبلی و بعدی (فراوانی A یا T موجب ضعیف شدن و جدا شدن آنزیم از DNA شده درنتیجه الگوبرداری خاتمه می‌یابد.

RNA بوجود آمده در یوکاریوتها اغلب RNAای هتروژن بوده و نواحی اگزون و اینترون هر دو را دارد. RNA هتروژن باید پردازش شود. به این منظور نوکلئوتیدهای خاصی در دو پایانه هر اینترون(GU در شروع و AG در انتها) موجب شناسایی کمپلکس پروتئینی خاصی می‌شوند که ارتباط با آنها نهایتا به قطع و حذف اینترونها و بهم پیوستن اگزون‌ها منجر می‌شود. نوع پردازش و اگزونهایی که بهم متصل می‌شوند می‌تواند متفاوت باشد (Alternative splicing) درنتیجه اطلاعات متفاوتی برای کد یک پروتئین شکل می‌گیرد.

علل تنوع بیان ژن:

علت اصلی تنوع در بیان یک ژن یوکاریوتی پردازش متفاوت hnRNA آن ژن است. چون این تغییرات پس از رونویسی اتفاق می‌افتد به آن تغییرات پس از رونویسی(Posttranscriptional modification) می‌گویند. یک مثال بسیار شناخته شده از این نوع را در تولید آنتی‌بادی‌های متنوعی مشاهده می‌کنیم که به دنبال بیان ژن واحد λیا k در همراهی با رشته بزرگ مولکول آنتی‌بادی تشکیل می‌شوند. پردازش متنوع موجب پیوست اگزون‌های متفاوتی از رشته‌های کوتاه می‌گردد که نهایت مولکول آنتی‌بادی با محل اتصال برایئیک نوع آنتی‌ژن بخصوص تولید می‌شود. گاه mRNA بالغ با ردیف کامل اگزون هایش وارد سیتوپلاسم می‌شود. در سیتوپلاسم به کمک ریبوزومها به رشتهٔ کامل پپتیدی تبدیل می‌گردد ولی بخش یا بخش‌هایی از آن قبل از اینکه شکل فضایی اصلی خود را پیدا کند حذف می‌شود.

✍بعنوان مثال پپتید علامتی که خود اگزون واحدی دارد حذف می‌شود و باقی رشته یا دچار تغییرات دیگر هم می‌شود و یا بدون تغییرات اضافی با تشکیل پیوندهای دی سولفید- S)(Sشکل سه‌بعدی نهایی خود را پیدا می‌کند. این تغییرات را پس از ترجمه post translation modificationمی‌گویند.

*از دیگر تغییرات پس از ترجمه یک پروتئین که باعث تنوع بیان ژن می‌شود مریستولاسیون و پرینیلاسیون است.

N-Myristoylation: مریستول COA یک نوع لیپید است با اتصال این لیپید به ابتدای یک رشته پلی پپتیدی پس از حذف میتونین شروع، پلی پپتید یا پروتئین تولید شده توانایی اتصال به غشاء پلاسمایی سلول را خواهد داشت.

: Prenylation

بعضی پروتئین‌ها برای اتصال به بخش داخلی غشاء پلاسمایی یا قسمت داخلی غشاء هسته در C ترمینال خود از طریق یک پیوند تیواتر (-S-) به یک گروه ایزوپرنوئیک متصل می‌شوند مثل پروتئین ."Ras"

عناصر متحرک ژنتیکی(Transposale elements)

این عناصر از دیگر عوامل تنوع ژنتیکی هستند. این مولکول‌ها قطعات دو رشته‌ای خطی DNA می‌باشند که همواره در ژنوم یوکاریوت‌ها بصورت ادغام شده یافت می‌شوند عناصر متحرک اولین بار در گونه‌ای از ذرت و بعد در دروزوفیلا کشف شدند . طول آنها بین 10-2 kb متغیر بوده و به تعداد ۱۰-۵ کپی در هر سلول وجود دارند، در انسان و مخمر بعدها کشف گردیدند. بنابراین با جابجایی این قطعات در بین ژنها ممکنست ژن یا ژنهایی غیرفعال شده و یا برعکس بیان آنها تحریک شود

جهش و نوترکیبی ژنتیکی(Genetic Recombination , mutation):

به تغییر ژن یا تغییر محصول ژن منجر می‌شوند. نوترکیبی ژنتیکی Recombination. G موجب نوترکیبی‌های ژنی با فراوانی غیرقابل باور می‌گردد. دلسیون (Deletion) و مضاعف شدنDuplication یک ژن پس از ابقاء در سلول‌های دختر موجب تولید پروتئین‌هایی با نقش کاملا جدید می‌شوند. ژنهای اکتین (Actin) برای انواع مختلف سلولهای قابل انقباض یا ژنهای مختلف کلاژن (Collagen) برای انواع مختلف بافت پیوندی مثال‌هایی برای این نوع مکانیسم ژنتیکی هستند.

تکرار های متوالی (Tandem Repeats Tandem):

تکرارهای متوالی را می‌توان یکی دیگر از عوامل تنوع ژنتیکی دانست. بدلایل مختلفی ممکنست از یک ژن همانندسازی مکرر صورت بگیرد و باز هم به دلایل متعدد ممکنست قطعات DNA در نواحی مختلفی شکسته شده و مجددا در جایی دیگر بهم متصل شوند و باعث به وجود آمدن چندین کپی متوالی از یک ژن گردند که به آن تکرارهای متوالی یک ژن می‌گویند. این تکرارهای ژنی ممکنست در اثر نوترکیبی نابجا بین

کروموزوم‌های همولوگ به جای دیگری از ژنوم منتقل شده و اساس نوترکیبی و نوترتیبی‌های جدید را فراهم آورد. در چنین حالاتی امکان بوجود آمدن تکثیر(DNA Amplification) بسیار زیاد است و این همان روندی است که می‌تواند باعث افزایش کپی‌های ژنهای پروتو-انکلوژن شده و موجب تحریک و ایجاد سرطان گردد

✍ promotion Of Cancer). خانوادهٔ ژنی گلوبین (Globin Gene family) مثال خوبی از این تکرارهای متوالی ژنی است. همولوژی غیرقابل انکار ساختمان و ترادف اسید آمینه‌های ژن‌های گلوبین امروزی نشانگر آنست که همهٔ آن‌ها از یک ژن اجدادی مشترک مشتق شده‌اند. گرچه تعدادی از انواع جدید این خانوادهٔ ژنی جایگاههای متفاوتی را در ژنوم پستانداران اشغال میکند. مولکول هموگلوبین این امکان را به موجودات بزرگ جثه می‌دهد تا دیگر اکسیژن را تنها از سطح بدن خود جذب نکنند. شکل بسیار ابتدایی هموگلوبین حدود ۱۵۰ اسید آمینه دارد که در بسیاری از کرم‌های دریایی، حشرات و ماههای ابتدایی یافت شده است. مولکول هموگلوبین در مهره داران عالیتر از دو نوع رشته گلوبین شکل می‌گیرد و بنظر می‌رسد ۵۰۰ میلیون سال پیش ضمن تکامل ماهی‌ها، یکسری جهش‌های ژنی و دوپلیکشن‌ها (مضاعف شدن) اتفاق افتاده که منجر به حصول دو ژن گلوبین مختلف گشته است. این دو ژن زنجیره‌های آلفا و بتا گلوبین را در ژنوم هر فرد کد می‌کنند. در مهره داران عالیتر امروزی، هر مولکول هموگلوبین کمپلکسی است از ۲ زنجیرهٔ آلفا و دو زنجیرهٔ بتا . چهار محل اتصال اکسیژن در مولکول $\alpha 2\beta 2$ بهم برخورد کرده و به محض اتصال با اکسیژن و آزاد کردن آن یک تغییر آلوستریک در مولکول ایجاد می‌شود.

تکامل خانواده ژنی گلوبین. مضاعف شدن ژن اجدادی و به دنبال آن انشعاب محصولات دوپلیکاسیون مجزا رده ژنهای آلفا و بتا گلوبین را به وجود می آورد. دوپلیکاسیون های بیشتر و انشعابهای جدید درون هر رده به تولید دو دسته ژن و شبه زن خانواده گلوبین‌می انجامد.عمل آزادسازی اکسیژن در بافت ها مسلماً زمانیکه دو زنجیره هموگلوبین بجای یک زنجیره باشد بهتر انجام می‌گیرد. در طول جریان تکاملی دو زنجیرهٔ بتا هم جهش یافته و یک رشته شبه بتا بوجود آورده است که درجنین دیده می‌شود. این رشته برآیند بسیار بالاتری نسبت به هموگلوبین بالغ در حمل اکسیژن دارد و موجب انتقال اکسیژن از مادر به جنین می‌شود. این رشته بتا هم جهش یافته و دو ژن جدیدε, γ را به وجود آورده است .هموگلوبین بتا بالغ هم در طول تکامل میمون‌ها جهش یافته و ژنδ را پدید آورد که $\alpha_2\delta_2$ را در میمون‌های بالغ تشکیل می‌دهد. هریک از این ژنهای مضاعف شده با جهش‌های نقطه‌ای تغییراتی یافته و درنتیجه محتوای مولکول هموگلوبین نهایی را دستخوش تغییر نموده است. مناطق تنظیم کننده ژنی که زمان و میزان بیان ژنی را تحت کنترل دارند نیز تغییر یافته‌اند. دستاوردهای این تغییرات و دو پلیکاسیون‌های ژنی جدایی زنجیره‌های گلوبین از یکدیگر می‌باشد.

توارث میتوکندریایی Mitochondrial Inheritance :

در اوایل قرن ۲۰ کشف DNA میتوکندری و کلروپلاست موجب کشف فاکتورهای وراثتی خارج از هسته گردید گیاه‌شناس آلمانی (Card correns)از اولین کسانی بود که با مطالعهٔ گیاهان قوانین و اصول مندلی را دوباره کشف می‌کرد. در مطالعات اولیه مشخص گشت که کدام یک از این دو ارگانل مسئول توارث غیرهسته‌ای هستند. بعدها با مطالعهٔ مخمرها (yeast) که فاقد سیستم کلروپلاست هستند نقش میتوکندری و اهمیت آن در توارث غیرهسته‌ای مشخص گردید. توارث از طریق ارگانل‌ها غیرمندلی است و توزیع آلل‌ها به طور غیریکسان صورت می‌گیرد. از آمیختن(Cross) تخمک گیاهان سبز و دانه گرده گیاهان سفید، نسل اول همه گیاهان سبز شدند و لی تمام افراد حاصل از آمیختن پایه های نر سبز و ماده سفید رنگ سفید نشان می دادند .

آزمون مشابهی در گیاهان دیگر صورت گرفت و نتیجه گرفتند که فاکتورهایی که در اوول هست به نسل‌ها منتقل شده و موجب بروز رنگ سبز در آنها میشود. در یوکاریوت‌های عالی معمولا این انتقال غیرهسته‌ای از طریق ماده (f) صورت می‌گیرد. تحقیقات اخیر نشان داده که تعدادی از بیماری‌های انسانی را نقص‌های میتوکندریایی باعث میشود و در بعضی موارد این نقص‌ها بدلیل موتاسیون‌هایی در mtDNA است. یکی از

این بیماری‌هانقص وراثتی بینایی لبر است. که کوری ناگهانی در افراد بزرگسال راموجب می‌شود. از نظر فیزیولوژیک این بیماری بعلت مرگ عصب بینایی است و در سطح مولکولی به موتاسیون‌هایی مربوط است که در هریک از ژن‌های میتوکندریایی اتفاق می‌افتد. هریک از این موتاسیون‌ها یک اسید آمینه رادر یکی از پروتئین‌های میتوکندریایی تغییر می‌دهد که درنتیجه موجب کاهش فرایند فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود. این کاهش (reduction) بقدری بزرگ است که برای تخریب عمل عصب بینایی و کوری نهایی کفایت می کند . هنوز معلوم نیست که چرا این اثر کشنده فقط به عصب بینایی ارتباط داده شده، شاید سلول‌های عصبی به طوراز طریق مادر به ارث می‌رسد. مورد دیگرخاصی به توقف متابولیسم هوازی (aerobic) حساسند. LHON از طریق مادر به ارث می رسد . مورد دیگر pearson marrow-pancreas syndrome است که بخاطرموتاسیون در mtDNA بوجود می‌آید. عوارض آن از بین رفتن سلول‌های مغز استخوان در زمان بچگی است و کشنده می‌باشد. Deletion بزرگی درmtDNAموجب آن است. افراد مبتلا به این سندرم هرگز والدین مبتلا ندارند بنابراین این deletion احتمالاً به طور خودبخودی در حین رشد و نمای جنین و در حین اووژنز مادر به وقوع می‌پیوندد. افرادی با این بیماری مخلوطی از mtDNA طبیعی و حذفی دارند که خود نمونه‌ای از هتروپلاسمی (Heteroplasmy) میتوکندریایی است. افرادی که برای این حذف ژنوم میتوکندری هموپلاستیک باشند و سیندرم فوق را نشان دهند هرگز مشاهده نشده اند، احتمالا بدلیل وجود اثرات تجمعی جهش های میتوکندری های موتانت اینها معمولا در اوایل دوران رشد و نما می‌میرند.

ژنتیک مولکولی میتوکندری:

طول مولکول‌های mtDNA در حیوانات مهره دار بین kb ۲۵۰۰- ۱۶ متغیر است. بنظر می‌رسد در هر میتوکندری چندین کپی از DNA وجود دارد و چون هر سلول یوکاریوتی تعداد زیادی میتوکندری دارد پس تعداد مولکول‌های mtDNA زیادی در هر سلول وجود خواهد داشت. (حدود 10^8 کپی از mtDNA در اووسیت مهره داران.) سلول‌های سوماتیک تعداد کمتری دارند(۱۰۰۰ یا کمتر(. اکثر mtDNA دو زنجیرۀحلقوی هستند اما در بعضی گونه‌ها مثل کلامیدوموناس رنهار دئی خطی می‌باشند. ولی نوع حلقوی بیشتر مورد تاکید بوده است.

در مهره داران حدود ۳۷ ژن مجزا که در یک حلقه DNA kb 16-17 قرار دارند کشف شده است. بین این ژن‌ها یا فضایی وجود ندارد یا فضای بسیار کوچکی هست. در گیاهان به خاطر وقوع نوترکیبی درون مولکولی یا Intramolecular Recimbination ژن‌ها از هم جدا شدهاند و در دو حلقۀ متفاوت قرار می‌گیرند. در انسان مولکول mtDNA حدود bp ۱۶۶۵۹طول دارد و ۳۷ ژن در روی آن شناسایی شده است. از جمله این ژن‌ها: ۲ ژن کدکنندۀ RNAهای ریبوزومی، ۲۲ ژن کدکننده tRNAهای مختلف، ۱۳ ژن کدکنندۀ پلی پپتیدهای درگیر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو می باشد .

mtDNA موش، گاو و گوسفند و قورباغه شبیه به انسان است که نشانۀ حفظ (Conservative) آن بین مهره داران است . در بی‌مهرگان هم mtDNA هم اندازۀ mtDNA مهره داران است ولی به لحاظ ژنتیکی متفاوت میباشد. به نظر میرسد که نوترتیبی‌های ساختمانی ژن‌ها در مولکول mtDNA موجب این تفاوتها شده است. در mtDNA انسان یک رشته (H) از دانسیتۀ بیشتری نسبت به رشته دیگر (L) برخوردار است. (در محلول قلیایی). هر دو رونویسی می‌شوند، نقطۀ شروع رونویسی(Transcription Initiation در بالا دست (upstream)ژن tRNA فنیل آلانین قرار دارد. نسخه برداری از رشته H موجب کد ۲ rRNA و ۱۴ tRNA و ۱۲ پلی‌پپتید می‌شود. درحالیکه نسخه‌برداری از رشتۀ L در همین ناحیه موجب کد ۸ عدد tRNA و یک پلی‌پپتید می گردد.

هر ترانس کریپت بریده می‌شود تا tRNA را از RNA های ریبوزومی و mRNA ها جدا کند و سپس m RNAهاپلی آدنیلیت می‌شوند. سپس هر mRNA به کمک ریبوزوم‌های میتوکندریایی و ترکیبی ازtRNA های ریبوزومی و هسته‌ای به پلی پپتیدهایی ترجمه می‌شوند.

عمل ترجمه در میتوکندری مثل آنچه در سیتوزول اتفاق می‌افتد است، بجز اینکه بعضی کدون‌ها معنای دیگری دارند. AGA و AGG در mtDNA پستانداران کدون‌های ختم هستند درحالیکه در سیتوزول باعث جایگزینی آرژنین در رشته پلی‌پپتیدی می‌شوند. (یعنی کدون آرژنین هستند). UGA که در سیتوزول کدون ختم ترجمه است در میتوکندری کدون شروع میتونین است. بنابراین مشاهده‌می‌شود که کد ژنتیکی آنچنان هم همه شمول (universal) نیست. عقیده بر این است که در حین تکامل و به مرور زمان ، میتوکندری‌ها کد ژنتیکی خود را تغییر داده و از شکل یک ارگانیسم زندۀ آزاد، بصورت یک موجود وابسته درآمده اند. یعنی زمانی که شاید یک میلیارد سال قبل وارد یوکاریوتها

شده است. در مورد رونویسی میتوکندری‌ها اطلاعات زیادی در دست نیست. اما در مخمر .mt RNAپلیمراز یک‌پلی‌پپتید واحد است که توسط یک ژن هسته‌ای)هستهٔ یوکاریوت(کد می‌شود. بنابراین کوچکتر از Pol. RNA، E.coli است.

mt RNAگیاهان معمولاً پس از سنتز تصحیح می‌شود و U→C تبدیل می شود . در پروتوزا gRNAها (guid RNA) که مولکولهای کوچکی هستند، موجودند که درedit mtRNA دخالت دارند. اینها مکمل ترانس کریپت‌های mtDNA هستند. در بعضی میتوکندری‌ها بروش Trans - splicing، mtRNA تغییراتی پیدا می‌کند. این ترانس اسپلایسینگ وقتی اتفاق می‌افتد که قطعات یک ژن در کل mtDNA پراکنده باشند. هر قطعه ژن به طور مستقل رونویسی می‌شود و سپس اگزون‌های قطعات ژنی بهم متصل می‌شوند (از طریق ترانس).

بعنوان مثال در گندم ژن Nad1 که ساب یونیتی از NADH reductase را کد می‌کند (یکی ازپروتئین‌های فسفوریلاسیون اکسیداتیو) ۴ قطعه دارد و هر قطعه در بخشی از مولکول mtDNA قرار دارد. آنچه از بهم پیوستن اگزون‌های این قطعات بهم به وجود می‌آید یک mRNA واحد است که پروتئین مزبور را کد می‌کند.

باید توجه داشت که محصول ژن‌های میتوکندریایی با همکاری محصولات ژنی هسته‌ای که وارد میتوکندری می‌شوند به وجود می آیند. مثلا mtrRNA + پروتئین‌های ریبوزومی که ژن‌های هسته‌ای کد کرده و داخل‌میتوکندری شده اند ریبوزوم‌های میتوکندری را می‌سازند.

بسیاری از پلی‌پپتیدهایی که برای متابولیسم هوازی (aerobic) لازمند در سیتوزول (هسته‌ای) سنتز می‌شوند که شامل: ساب یونیتهای تعدادی از پروتئین‌های درگیر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو نظیر ATPase که مسئول اتصال انرژی متابولیسم هوازی به ATP است. به هرحال چون بعضی از ساب یونیتهای این پروتئین در میتوکندری سنتز شده اند، پروتئین کامل مخلوطی است از محصولات ژنی میتوکندریایی و هسته ای . این ترکیب پیشنهاد می‌کند که سیستمهای ژنتیکی میتوکندریایی و هسته‌ای بعضی مواقع همکاری کرده و مقادیر مناسب محصولات خود را می‌سازند. مکانیسم‌های مولکولی احتمالی این همکاری مورد تحقیق می‌باشد.

* برای عملکرد دقیق و صحیح میتوکندری همکاری بین هسته و میتوکندری لازم است.

: Mt DNA and Human disease

موتاسیون‌های بسیار جزئی در ارتباط با تغییرات ساختمانی mtDNA وجود دارند. تغییرات به حذف کامل این DNA انجامیده است. تحقیقات اخیر نشان داده است که تعدادی از بیماری‌های انسانی بخاطر نواقص میتوکندریایی بوجود می‌آید. این نواقص به دلیل موتاسیون‌هایی است که در mtDNA ایجاد می‌شود.

ژنوم پروکاریوت ها :

زمانیکه صحبت از پروکاریوتها به میان می‌آید بیشتر سخن از باکتریهاست که انـدازه متوسـط آنهـا بـین ۱۰ m μ- ۱ است . در مقایسه با سلولهای یوکاریوتی که بزرگی آنها بین ۱۰۰ μ m -۵ می باشد. پرویوکاریوتها معمولا دارای DNA دو زنجیره حلقوی هستند که در فضای از ازسیتوپلاسم بنام نوکلئوئید قرار دارد و در یک یا چند نقطه به بخش داخلی غشاء سیتو پلاسمی وصل است.

DNA باکتری با bp ۱۰۶ × ۴/۶ با بیش از یک میلیمتـــر یعنی ۱۰۰۰ برابر بزرگتر از اندازه جسم باکتری است لذا باید متراکم شود تا در ایـــن فضای کوچک جا گیرد . پروتئین های اسپرمین (با ۴ بار مثبت) و اسپرمیدین (با ۳ بار مثبت) از پلی آمید های هستند که موجب تراکم DNA باکتری می شوند . ژن های یک باکتری بصورت متوالی در یک مجموعه ژنی بنام اوپران(Operon) قرار گرفته اند معمولا یک سیستم تنظیک کننده شامل پروموتر) (Promoter و اپراتور (operator که خود بخشی از پروموتر است کنترل بیان این مجموعه ژنی را بعهده دارند در این مجموعه هر ژن (cistron) همزمان با ژن های مجاورش در یک جهت رونویسی می شود . رونویس حاصله (mRNA) بدلیل ساختمان خاصی که دارد(وجود توالی های شناسایی ریبوزوم ، تـــوالی هـــای شـــروع و خـــتم ترجمه) به تعدداد ژن های که رونویس آنها است مولکول پلی پپتیدی را کد می کند . بخشهای اینترونی آنطور که در یوکاریوتهاست در پروکاریوتها دیده نمی‌شود. به دلیل فقدان یک مجموعه بـه نـام هـسته تنها کروموزومها داخل سیتوپلاسم قرار گرفته‌اند و همانجا مورد الگوبرداری (Transcription) قرار گرفتـه و در همانجا در حین الگوبرداری ترجمه از آنها صورت می‌گیرد و پروتئینهای تولید شده مورد بهره‌بـــــرداری مـــــستقیم سلول قرار می‌گیرند. درحالیکه در سلولهای یوکاریوتی DNA کمیت بالایی دارد و حدوداً ۱۰۰۰ برابـر بیـشتر از DNA یک باکتری تیپیک است (منجمله سلول انسانی). طول DNA آنقدر بزرگ است کـه احتمـالا بخـاطر حفظ آن از شکستگیها و نابودی پروتئینهای بنام هیستون که تنها در یوکاریوتها موجودند به DNA متصل شده

و آن را پیچیده و بصورت کروموزوم در می آورد.تراکم بالای DNAدر کروموزومها بخش مهمی از آمادگی سلول جهت تقسیم سلولی می‌باشد. وجود غشاهای هسته‌ای موجب حفظ و نگهداری بیـــشتر ســـاختمان DNA می‌شود. غشاها همچنین DNA را از طویل شدن ناخواسته زمانیکـــه سایتواسکلتون حرکت مـی‌کنـد و نیـز از تغییرات شیمیایی که در سیتوپلاسم اتفاق می‌افتد در امان می‌دارد. همچنین غشاهای هسته باعث مـی‌شـود ۲ مرحله بسیار مهم و بحرانی در بیان اطلاعات ژنتیکی یعنی: ۱- DNA ترانس کریپشن که طی آن RNA تولید می‌شود . ۲- ترجمه RNA که طی آن پروتئین سنتز صورت می‌گیرد از هم جدا شوند.

پلاسمید:

هر وقت صحبت از می‌شود ناگزیر از آوردن کلمه Vector یا ناقل هستیم. ناقل در حقیقت آن مولکول نوکلئیک اسیدی اســـت (دو زنجیره یا تک زنجیره) که تمام یا بخشی از ژن مورد مطالعهٔ ما را در خود حمل می‌کنـد تـا آن را جهـت تکثیـر (و یا بیان و ترجمه به سیستم سلولی پروکاریوتیک

یا یوکاریوتیک برده و در آنجا با استفاده ازدارایی سلول میزبان به فعالیت در جهات ذکر شده بپردازد. یکی از این ناقلین پلاسمیدها هستند. منشأ اصلی آنها ممکنست mtDNA و یا ترانسپوزونهای اولیه باشند. هر نوع پلاسمیدی دارای میزبان اختصاصی است یعنی سلولی که بتواند آن را نگهدارد، DNA یا ژنوم آن را تخریب نکند و به پلاسمید اجازهٔ همانندسازی، بیان (expression) و ترجمه ترانس کریپت هایش را بدهد.

منشأ پلاسمیدها:

۱-mitochandial DNA : در یوکاریوتهای واجد میتوکندری مطرح می شود.

۲-ترانسپزون ها(Transposon) یا عناصر متحرک قطعات DNA متحرک در ژنوم پرویا یوکاریوتها هستند که احتمالاً خودشان در طول گذشت زمان و تکامل از قطعه قطعه شدن DNA ژنومی بوجود آمده اند.

*پلاسمیدها مولکولهای DNA یا RNA هستند که بصورت آزاد یا ادغام در ژنوم میزبان خود یافت می‌شوند.

اولین پلاسمیدهای پیدا شده از سلولهای گیاهی به دست آمدند که به viroid معروف شدند این RNAها داخل میزبان حلقوی شده و بدون کت پروتئینی در میزبان می‌زیسته‌اند. DNA پلاسمیدهای خطی هم احتمالا مانند ترانسپوزونها (موتورهای دو زنجیره خطی DNA که در یوکاریوت و پروکاریوتها فقط به شکل ادغام با ژنوم میزبان دیده شده و تحت کنترل ژنوم میزبان همانندسازی می کنند.) در دو انتها دارای IR تکرار های واژگون هستند که همین ترادفهای نوکلئوتیدی موجب شناسایی آنزیمهایintegrase (Recambinaze)قرار گرفته و موجب وصل به یک و یا فصل از کروموزوم میزبان می‌شوند. بیشتر پلاسمیدهای مورد استفاده در کلونینگ ،زنجیرهای حلقوی کوچک از DNA هستند.پلاسمیدها از Kb ۲۰۰-۲طول دارند. بزرگترین پلاسمید تا Kb ۱۰۰طول دارد.

*در مهندسی ژنتیک معمولا از پلاسمیدهای کوچک که ساخته دست انسانند (منشاء گرفته از پلاسمیدهای طبیعی) استفاده می‌گردد.

پلاسمیدهای طبیعی از سلولهای یوکاریوتی یا پروکاریوتیکی مختلف را در شرایط متنوع محیطی جدا می‌کنند. بخش‌های بزرگی از ژنوم آنها را حذف می‌کنند تنها قطعه‌ای از ژنوم پلاسمید را نگه می دارند که مثل نقطه شروع همانند سازی و یا ژنهای مقاومت و ... مورد استفاده در کلونینگ یا شناسایی نوترکیبها داشته باشد. بجای توالی های حذف شده ترادفهایی اضافه می‌کنند که بوسیله آنزیم های محدود گرد[۱۰] (RE.) شناسایی شده و در کلون کردن قطعه DNA مورد مطالعه بکار می‌آیند. ژنهای پلاسمیدها معمولاً کوچک بوده و هر پلاسمید ممکنست‌تا ۳۰ ژن داشته باشد .

انواع پلاسمیدها

۱-پلاسمیدهای تهاجمی

پلاسمیدهای تهاجمی براساس اینکه چه نوع ژنی را حمل می‌کنند ممکنست بیماریزا(Virolence)باشند که در این صورت میزبان خود را پاتوژن کرده و توکسین تولید می‌کنند که موجب مرگ سلول می‌شود(توکسین ترشحی بوسیله باکتری سازنده با مرگ سلولهای مجاور همراه است .)

۲-پلاسمیدهای col

ژنهای تولید باکتریوسین داشته باشند که موجب تخریب غشاء پلاسمایی و یا RNA/DNA میگردد. (این ترکیبات هم سلولهای مجاور را مورد هضم و تخریب قرار میدهند.)

۳-plasmid Metabulic یا تجزیه کننده

این گروه حاوی ژنهایی هستند که بیان و ترجمه‌آنها موجب تولید مواد تخریب کننده می‌شود. بعنوان مثال آنها که به میزبان قدرت شکستن و یا هضم ترکیبات آلیفاتیک، آروماتیک، فنولی، روغنی و حشره‌کش‌ها و یا قندها را داده و نتیجه آن سالم و تمیزسازی محیط زیست است. بعضی هم در سمبیوزیز دخالت دارند.

۴- factor fertility:

پلاسمیدهایی هم هستند که بنام "عامل لقاح" معروفند.اینها موجب Conjugation یا الحاق دو باکتری بهم می‌شوند که در اثر آن مواد ژنتیکی یک سلول می‌تواند وارد سلول دیگر شود. این پلاسمیدها دو نوع ژن یکی برای اتصال دارند که تولید Fpilus را می‌کند و دیگری ژنی است برای(Plasmid transfer)که موجب انتقال یک زنجیرهٔ پلاسمید ۲ زنجیره از f^+cell به F^-cell می‌شود. نتیجه این این الحاق و انتقال تبدیل شدن F^+cell F^-cell است که حال خود دهنده (Donor)می‌باشد.در ترانسفورمیشن DNA لخت وارد سلولCompetent Cell می شود و در کروموزوم ادغام می شود و توسط سلولهای دیگر میتواند اخذ شود.

Transfection عمومی یا اختصاصی:

در حالت عمومی فاژ در هر جای ژنوم میزبان ادغام می شود خاص داخل می‌شود. در نوع دوم در ژنها با توالی های خاص وارد می شود و در هر دو صورت در هنگام out loop شدن ژنوم میزبان امکان آن وجود دارد که بخشی از ژنوم میزبان را کنده با خود ببرد و سلولهای دیگر را بعد از آلودگی خاصیت جدید ببخشد. در مهندسی ژنتیک یا Recombinant DNA Tech این پلاسمیدهای طبیعی بزرگ مولکول کوچک شده و بجای نوکلئوتیدهایی که از آنها حذف می‌شود ترادفهای نوکلئوتیدی خاصی بعنوان سایتهای هضم آنزیمی مکانهای شروع همانند سازی ، پروموتر و یا کد های ختم وغیره در آنها تعبیه می‌شود. PBR322 که از این پلاسمیدهاست طول آن bp ۴۳۶۲است و برای تهیه سریع قطعات

DNA نوترکیب کلون شده بکار می‌رود. این پلاسمید حاوی ۲ ژن مقاومت آنتی بیوتیکی برای تتراسایکلین Tet^R و امپی سیلین AMP^R و تعدادی سایت اختصاصی برای REهای مختلف است.

کلونینگ سایت معمولا در هر دو ژن tet^R و Amp^R قرار داده شده است. حال چنانچه RE این محل کلونینگ Cloning site) را ببرد و DNA Forgin در آن قرار داده شود و Ligase آنها را بهم بچسباند پلاسمید نوترکیب مقاومت خود را به آن آنتی بیوتیک از دست میدهد. ولی هنوز ژن مقاومت دیگر را دارد. چنانچه باکتری را ترانسفورم کند آن باکتری تنها یک نوع مقاومت از خود نشان می‌دهد.

خانواده ژنی

خانواده ژنی از تعدادی ژن تشکیل شده است که دارای همولوژی زیادی در توالی خود و هم پوشانی در عملکرد می باشند. این شباهت بیشتر در نواحی کد کننده پروتئین یا همان اگزون ها وجود دارد. این خانواده ها معموال در اثر رخداد مضاعف شدگی ژنی ایجاد می شوند و با استفاده از کراسینگ اورهای نابرابر ژن اجدادی چند برابر شده و نسخه های آن در ژنوم افزایش پیدا کند.

به دلیل شباهت توالی این نسخه ها که نتیجه آن هم پوشانی عملکرد محصولات این ژنها می باشد، تمامی این ژن ها در یک گروه و با نام خانواده ژنی طبقه بندی می شوند. در ژنوم موجودات پیشرفته خانواده های ژنی فراوانی وجود دارد که می توانند کوچک و یا دارای اعضای متنوع باشند. و بزرگ، دارای اعضای یکسان.

انواع ژنهای یوکاریوتها

بطور معمول ژن های موجود در یوکاریوت ها را به۳دسته تقسیم می کنند.

۱-ژن های دارای یک کپی که کد کننده اکثر پروتئین های درون سلول هستند مانند ژن هایRNAپلی مراز، کریستالین و پروتئین های ریبوزومی که جهش در هرکدام از این ژن ها مرگ سلولی را در پی دارد.

۲-ژن های با تکرار بالا که نیاز سلول به محصوالت این ژن ها زیاد است و دارای طیفی از تکرار کم تا بسیار در ژنوم میباشندDNA.ماهواره ای ،ترانسپوزون ها، ایمونوگلوبولین ها و هیستون ها در این دسته قرار می گیرند.

۳-DNAرابط می باشد که این توالی ها دارای ژن های کد کننده نیستند و هتروکروماتین ژنوم جزیی از این دسته می باشد. خانواده های ژنی جزء دسته دوم هستند که تکرارهای آنها می تواند در طول ژنوم پراکنده و یا پشت سرهم باشند.

هنگامی که محققان در پی کشف این مسئله بودند که چگونه افزونگی ژنی می تواند باعث تنوع ژنتیکی در یک موجود یا در یک جمعیت شود. با تحقیقاتی که بر روی ایمونوگلوبین ها انجام دادند ثابت کردند که این خانواده ژنی از تکامل هماهنگ پیروی می کند(. در این نوع تکامل، تغییراتی (جهش، نوترکیبی و غیره)که در توالی اعضای خانواده ژنی انجام می شود کامال هماهنگ است و این اعضا بصورت مستقل دچار جهش و در پی آن تغییر توالی و تکامل مجزا نمی شوند. آنها پیشنهاد کردند که کراسینگ اورهای نابرابر و تبدیل های ژنی نقش اساسی در تکامل ایمونوگلوبین ها ایفا کرده است.

در نتیجه برای بررسی تکامل خانواده های ژنی و تنوع آن ها علاوه بر در نظر گرفتن میزان موتاسیون ها، رانش ژنی و انتخاب طبیعی، لازم است میزان رخداد این کراسینگ اورهای نا برابر نیز در نظر گرفته شود. تعدادی از این خانواده های ژنی در کنار چندین ژن تک کپی می توانند یک ابر خانواده ژنی راتشکیل دهند. یکی از ویژگی های ابرخانواده های ژنی این است که اعضای آن ها دارای الگوهای متفاوت بیانی هستند. اما اعضای یک خانواده ژنی دارای الگوی بیانی یکسانی هستند. خانواده های ژنی دارای ویژگی های جالب و متنوعی هستند که برای شناسایی و مطالعه آن ها ازمطالعات فیلوژنتیکی و مقایسه ژنومی استفاده می شود.طبقه بندی آن ها دارای الگوهای متفاوتی می باشد که این طبقه بندی ها بر اساس تشابه توالی هایDNAای در ژن ها و یا تشابه عملکردی و ساختاری در محصولات این ژن ها انجام می شود. همانطور که گفته شد تبادل ژنی ومضاعف شدگی ژنی تاثیر بسزایی در تشکیل این خانواده ها دارند. نتیجه معمول این رخداد ها افزایش تعداد نسخه های یک ژن خاص می باشد که محصولات یکسانی را تولید می کند. با قرار گرفتن این ژن ها در کنار هم خانواده ژنی تشکیل می شود. اگر این نسخه ها در محدوده خاصی از ژنوم باشند و کنار هم قرار گیرند تشکیل خانواده های ژنی خوشه ای را می دهند. اما اگر این تکرارها در طول ژنوم پراکنده و پخش شوند خانواده های ژنی پراکنده را تشکیل می دهند. به علاوه در اثر این جابجایی ها این امکان وجود دارد که توالی ژنی فعالیت خود را از دستبدهد با اینکه شباهت بسیار زیادی به توالی اولیه دارد. در نتیجه ژن های کاذب ٠ ایجاد می شوند که معمولا دارای محصول پروتئینی عملکردی نیستند. ژن های کاذب معمولا فاقد توالی پروموتری عملکردی هستند. این ژن های کاذب هم عضوی از خانواده ژن اصلی می باشند. هم چنین ممکن است ژن هایی ایجاد شوند که محصولات آن ها از لحاظ توالی تشابه کمی دارند اما دارای موتیف ها و دومین های عملکردی محافظت شده ی مشابهی باشند. تمامی این مثال ها بیانگر خانواده های ژنی مختلف می باشد .

خانواده های ژنی دارای محصولات یکسان

در درون سلول تعداد زیادی پروتئین وRNAتولید می شوند که تنوع زیادی دارند. یکی از راهکارهای ایجاد این تنوع حضور تعداد زیادی از ژن های عملکردی است. در ژنوم انسان و یوکاریوت ها تعدادی از ژن ها تکثیر و تکرار شده اند که عملکرد آن ها در فرآیندهای به خصوصی مثل همانند سازی و تولید پروتئین است.

✍بطور مثال ژن های هیستون ها در بسیاری از موجودات حفاظت شده اند. محصول این خانواده ژنی در حفظ ساختار پروتئینی کروماتین نقش دارند. ژن های این خانواده تمایل دارند که با هم پیوسته باشند.

هرچند که تعدادی از تکرارهای آن ها بصورت پراکنده در ژنوم موجود می باشد. بطور مثال تکرارهای تکی (از ژنH4، دوتایی (H3 H4) و پنج تایی(H1 H2A H2B H3 H4) از آن ها در ژنوم دیده شده است. خوشه اصلی این ژن ها بر روی کروموزوم۶ و خوشه کوچکتر آن ها بر روی کروموزوم۱قرار گرفته اســت. مثال دیگر خانواده ژنیRNAهای انتقالی اســت که حدود۴۱عضــودارند. این ژن ها به همراه ژن های کاذبشــان بر روی۷کروموزوم پراکنده شده اند. هم چنین خوشه های بزرگی از ژن هایtRNAدر ژنوم موجود می باشد.tRNA دارای ژن های کاذب فراوانی می باشد که به نظر می رسد عامل ایجاد این ژن ها ترانسپوزیشن وابسته به RNA است.

✍مثال دیگری از این دسته خانواده ژنیRNAکوچک هسته ای (snRNA)می باشد. اینRNAها در ویرایش سایرRNAها و تشکیل کمپلکس اسـپالیسـزوم نقش دارندsnRNA.ها دارای۶ عضـو اصـلی هسـتند که آن ها را به ترتیبU1-U6می نامند. اعضـای این خانواده نیز در طول ژنوم پراکنده شـده اند هم چنین دارای خوشه های ژنی در ژنوم هستند. حدود۳۵ تا۱۰۰ژنU1بر روی کروموزوم۱بصورت خوشه ای مشاهده می شوند که دارای همولوژی بسیار بالایی در نواحی'۳و'۵و هم چنینDNAهای رابط هستند.

✍مثال دیگر۱۰تا۲۰تکرار ژنU2بر روی کروموزوم ۱۷می باشــد که ناحیه های حدود۶کیلو باز را اشــغال کرده اند. این خانواده های ژنی دارای محصولاتی هستند که عملکرد یکسانی دارند و برای حفظ تمامیت سلول ضروری می باشند. یکی از دلایل واضح وجود تکرارهای مکرر از این ژن ها،نیاز بالای سلول به محصولات این ژن ها می باشد.

خانواده های ژنی دارای توالی هایی با همولوژی بالا

برخی از خانواده های ژنی دارای همولوژی بسیار بالایی در سطح توالی خود می باشـند. این خانواده ها معموال در طول ژنوم پراکنده هسـتند. مثال شـناخته شـده این خانواده گلوبین ها هسـتند. در مهره داران این خانواده دارای۳عضـو می باشـد. میوگلوبین ها αو β گلوبین ها۳عضـو این خانواده هستند. این خانواده در گیاهان نیز وجود دارند که به آن ها لگ هموگلوبین گفته می شود. در انسان میوگلوبین ها وظیفه ذخیره کردن اکسیژن در

بافت های ماهیچه ای را به عهده دارند. اما هموگلوبین ها بیشتر درانتقال اکسیژن دخالت دارند. هموگلوبین ها دارای۲خانوادهαو β می باشند که این خانواده ها بســته به نیازهای فیزیولوژیک بدن و در طی تکامل انســان ســاختارهای متفاوت و متنوعی را به خود گرفته اند. دلیل ایجاد این تنوع

قرارگیری ژن های هموگلوبین ها بصورت خوشه های و پشت سرهم بر روی کروموزوم ها است .تکامل این ژن ها در موجودات روند قابل توجهی دارد. در مارماهی تنها یک نسخه از ژن میوگلوبین وجود دارد اما در قورباغه ها دو نسخه آلفا و بتا گلوبین بصورت خوشه ای دیده می شود. در پستانداران و پرندگان پیوستگی ژن های آلفا و بتا از بین رفته است و این خانواده های ژنی بر روی دو کروموزوم مجزا قرار گرفته اند. در انسان تمامی ژن های عملکردی در یک جهت در طول تکامل انسان بیان می شوند و یک روند سریالی دارند. بدین صورت که ژنی که در ابتدای خوشه وجود دارد در مراحل اولیه جنینی و ژن انتهایی خوشه در دوران بزرگسالی بیان می گردد.

پروتو انکوژنها نیز اعضای یک خانواده ژنی هستند. در اثر افزایش بیان این ژن ها (در سطح توالی یا پروتئین) پدیده نئوپالسیا در سلول رخ می دهد. نتیجه نئوپالسیا ایجاد یک توده در بافت ها می باشد که نسبت به سلول های طبیعی بافت دارای رشد بیشتر و خصوصیات متفاوتی هستند. محصولات این ژنها وظایفی از قبیل فاکتورهای رشد ترشحی(Wnt) ، گیرنده های سطح سلولی(erbB) ، انتقال دهنده های پیام سلولی(Ras) پروتئین های متصل شونده به DNA(myc)را به عهده دارند.

بطور مثال خانوادهWntدارای۱۱عضو می باشد. محصولات این ژن ها دارای یک ناحیه انتهایNترشحی، یک دمین با همولوژی پایین و یک ناحیه محافظت شده می باشند. این ناحیه حفاظت شده از۳۰۰اسید آمینه تشکیل شده است که دمین های موجود در آن بسیار حفاظت شده هستند. اعضای خانوادهWntدر طول ژنوم پراکنده هستند اما تعدادی از آن ها یک الگوی سینتنی حفاظت شده را نیز بروز می دهند.

خانوادهerbBدارای۴عضو می باشد. محصولات این ژن ها گیرنده های فاکتورهای رشد اپیدرمی می باشند که دارای فعالیت تیروزین کینازی هستند. دمین های کینازی این خانواده دارای همولوژی بسیار بالایی بوده و در میان موجودات حفاظت شده هستند. ژن هایmyc دارای دمینhelix-loop-helixمی باشند که به آن ها در اتصال بهDNAکمک می کند. اعضای این خانواده فاکتورهای رونویسی هستند و نقش اساسی در بیان ژن ها ایفا می کنند. مهمترین اعضای آن هاc-myc،L-myc،N-mycمی باشند. مطالعات تکاملی نشان داده است که در اثر یک مضاعف شدگی در ژنmyc - cدو عضو دیگر یعنیL-mycوN-mycایجاد شده اند. ژن های خانوادهRasتولید کننده پروتئین های متصل شونده به GTPهستند که در انتقال پیام نقش دارندN-.ras، H-ras، K-ras- عضوهای این خانواده هستند که دارای همولوژی بالایی هستند و محصول آنها پروتئین p21می باشد. تمامی اینژن ها مثال هایی از پروتوانکوژن هایی هستند که به دلیل تشابه بسیار زیاد در توالیشان در یک خانواده ژنی طبقه بندی می شوند.

خانواده های ژنی دارای دومین های حفاظت شده

خانواده های ژنی که در این گروه وجود دارند دارای همولوژی پایینی در سطح توالی هستند اما دمین های عملکردی آن ها بسیار مشابه و حفاظت شده است. محصولات این ژن هامعمولا در تکامل انسان نقش دارند. بطور مثال۹ ژنPaxدر انسان جود دارد که در طول ژنوم پراکنده هستند. این ژن ها که در تکامل اعضای بدن و هم چنین اعصاب نقش دارند همگی دارای یک دمین اتصالی بهDNAمی باشند که دارای۶مارپیچ آلفا می باشد. ژن هایHoxنیز در تکامل نقش دارند و دارای یک ناحیه۶۰دآمینواسیدی هستند که در میان اعضا حفاظت شده می باشد. در انسان۴خوشه ژنیHoxوجود دارد که بر روی کروموزوم های مختلف پراکنده شده اند.

*ژن ها این است که ژن های موجود بر روی یک خوشه دارای شباهت کمی با هم هستند. اما تشابه ژن ها در بین خوشه های موجود بر روی کروموزوم های مختلف زیاد است. این پروتئین ها می توانند بهDNAمتصل شوند و تاثیر زیادی در بیان ژن های خاص دارند. دومین اتصال بهDNAدر این پروتئین ها دارای شباهت بسیاری در ساختار و هم پوشانی در عملکرد می باشد. در نتیجه مشابه بودن عملکرد این پروتئین ها به واسطه حضور این دومین ها سبب شده است که ژن های آن ها در یک خانواده طبقه بندی شود.

خانواده های ژنی خوشه ای

بسیاری از خانواده های مهم ژنی بصورت خوشه ای در ژنوم استقرار یافته اند. بدین معنی که ژن های آن ها بصورت پشت سرهم بر روی کروموزوم ها قرار گرفته اند. این خانواده های ژنی بر اثر رخداد کراسینگ اوورهای نابرابر ایجاد شده اند که در طول میوز یا میتوز رخ داده است.

✍بطورمثال خانواده ژنیrRNAو هیستون ها دارای تکرارهای پشت سرهم زیادی در طول ژنوم هستند که دلیل عمده آن نیاز زیاد سلول به آنها است. ژن های خانوادهrRNAدر هستک واقع شده اند و دارای۲ناحیه قابل رونویسی و غیر قابل رونویسی می باشند. با رونویسی از این ژن ها

rRNAهای s18s,28s و5/8sتولید می شوند که با کمک پروتئین های ریبوزومی در تشکیل ساختار ریبوزوم دخیل هستند .این ژن ها از تکامل هماهنگ پیروی می کنند که نتیجه آن همولوژی بسیار زیاد میان اعضای این خانواده می باشد. هرچند در گونه های مختلف میزان این شباهت کاهش می یابد

✍مثال دیگر خانواده هیستون ها می باشد که میزان سنتز آنها در فازSچرخه سلولی افزایش می یابد. ژن هایی از هیستون ها هم هستند که مستقل از چرخه سلولی سنتز می شوند. ژن های هیستون ها بصورت خوشه ای بر روی کروموزوم ها قرار می گیرند.

خانواده ژنی گلوبین هانیز بصورت خوشه ای هستند اما نسبت به مثال های قبل اعضای این خانواده دارای فعالیت های متنوعی هستند. همانطور که گفته شد میوگلوبین ها و هموگلوبین ها از عضوهای این خانواده هستند که به ترتیب در ذخیره سازی و انتقال اکسیژن نقش دارند.

خانواده ژنی پراکنده

بر اساس تحقیقات انجام شده مشخص شده است که خانواده های ژنی پراکنده در اثر فعالیت رونویسی معکوس ایجاد شده اند. در طول این پدیده از روی رونوشتRNAیک نسخهDNA حاصل می شود که به مرور زمان در ژنوم وارد می شود. این ژن ها از روی رونوشت های فعال ژن ها ایجاد شده اند پس دارای اینترون نمی باشند. با مرور زمان این توالی ها بصورت ژن های کاذب در ژنوم مشخص می گردند. به این توالی های وارد شده در ژنوم توالی معکوس گفته می شود که در صورت کسب فعالیت به آن ژن معکوس گفته می شود. تعداد محدودی از ژن های معکوس در ژنوم انسان وجود دارند. ژن فسفوگلیسرات کیناز مثالی از آن ها می باشد که بر روی کروموزوم های اتوزوم وجود دارد. نوع تنظیم این ژن با ژن موجود بر روی کروموزومX متفاوت می باشد. همانطور که گفته شد اکثر این توالی های معکوس به ژن های کاذب تبدیل می شوند. مثال های این ژن های کاذب عبارتند از آرژینینوسوکسینات سنتتاز، بتا توبولین، سیتوکرومCو پروتئین ریبوزومیL32.

فصل پنجم

جهش و همانند سازی DNA

جهش (Mutation)

جهش ها تغییراتی در توالی DNA هستند و در هر ناحیه ای از رشته ی DNA می توانند اتفاق بیافتند. این جهش ها هم می توانند در سلول های سوماتیک و هم در سلول های جنسی اتفاق بیافتند. اگر جهش در سلول های غیرجنسی یا سوماتیک اتفاق بیافتد به نسل بعد منتقل نمی شود ولی حاصل آن باعث اختلال و نقص می شود. اگر جهش در سلول های جنسی اتفاق بیافتد می تواند به نسل بعد منتقل شود به همین خاطر به آن سلول های جنسی می گویند.بر اثر وقوع جهش در فعالیت های سلولی مثل همانند سازی و رونویسی و ترجمه و ... خطا یا اشتباه اتفاق می افتد که در نهایت در ساختار ژنوم تأثیر می گذارد.

جهش می تواند خودبخودی باشـد و حتی در مورد کراسـینگ اور می تواند در بخش هایی از آن ایجاد شـود یا می تواند در اثر عوامل مختلف مثل اشعه ی گاما، فرابنفش اتفاق بیافتد. به عوامل تأثیر گذار در جهش جهش(زا Mutagen) و به آلل یا ژنی که در آن جهش رخ می دهد جهش یافته (Mutant) می گویند .بر اثر وقوع جهش ها در رمز ژنتیکی تغییر ایجاد می شود و یا ممکن است گاهی اوقات تغییر فنوتیپی حاصل شود یا گاهی اوقات هم تغییر اتفاق افتد. در واقع در اثر جهش اشکال مختلف یک ژن که همان آلل هستند ایجاد می شوند.

انواع جهش ها

در واقع سه نوع مکانیسم برای وقوع جهش فراهم شده است:

✓کرموزومی: باعث تغییر در تعداد، ساختمان و یا نظم و ترتیب استقرار کروموزوم ها می شود.

✓ژنی: یعنی در سطح ژن (کل ژن) اتفاق می افتد و باعث تغییر در کل ساختار یک ژن می شود.

✓نقطه ای: در طول توالی یک ژن، یک جفت باز تغییر می کند و در ترکیب دو نوکلئوتید در رشته هایDNA و یا RNA تغییر ایجاد می شود.

انواع جهش های کروموزومی

۱- حذف یا پاک شدگی(Deletion)

۲- مضاعف شدن(Duplication)

۳- وارونگی(Inversion)

۴- دخول یا تداخل(Insertion)

۵ -جابجایی(Translocation)

حذف (Deletion)

در این نوع جهش کروموزومی هر قسمت از کروموزوم ممکن است حذف شود و گفته شده که از عوامل ایجاد کننده ی آن حرارت و اشعه و مواد شیمیایی هستند. برای مثال در انسان حذف قطعه ای کروموزوم شماره ی ۵ باعث بیماری فریاد گربه می شود که یک نارسایی ذهنی و جسمی است.

مضاعف شدنDuplication

در این حالت قطعه ای از کرومزوم دو برابر می شود و اندازه ی قطعه ی دو برابر شده متغیر است که از این نظر سه حالت وجود دارد:

- دو برابر شدن پشت سر هم: قطعه ی دوبرابر شده دقیقاً مثل قطعه ی اصلی است
- دوبرابر شدن پشت سر هم معکوس: مثل حالت اول است با این تفاوت که قطعه ی اضافه شده برعکس قطعه ی اصلی می باشد.
- دو برابر شدن بخش انتهایی کروموزوم: در این حالت فقط بخش انتهایی کروموزوم دو برابر می شود. مثلاً دو برابر شدن کروموزوم X در مگس سرکه باعث تغییر در جشم آن می شود و تولید چشم میله ای می کند

*در بعضی از موارد دوبرابر شدن قطعه ای از کروموزوم می تواند از جهش های کشنده باشد.

وارونگیInversion

قطعه ای از کروموزوم جدا می شود با ۱۸۰ درحه چرخش دوباره به همان مکان از کروموزوم اصلی منتقل می شود که البته این وارونگی می تواند در دو قسمت کروموزوم اتفاق بیافتد:

- قسمتی از کروموزوم که وراونه شده فقط در یک سمت از بازوها باشد (یعنی خارج از سانترومر)
- وارونگی شامل سانترومر هم شود، که به علت ایجاد تغییر در ترتیب ژن، می تواند باعث تغییر فعالیت ژن و یا توقف فعالیتش شود.

دخول یا تداخلInsertion

در این جهش بخشی از کروموزوم که می تواند شامل سانترومر و یا بازو هم باشد از یک کروموزوم وارد کروموزوم دیگرمی شود.

جابجاییTranslocation

قطعه ای از کروموزوم جدا می شود و جایگاهش به دو صورت تغییر می کند:

✓حالت اول: جابجایی روی یک کروموزوم، قطعه ای از کروموزوم با قطعه ای دیگر بر روی همان کروموزوم جابجا می شود.

✓حالت دوم: جابجایی بین دو کروموزوم صورت می گیرد، دو کروموزوم می توانند همولوگ و یا غیر همولوگ باشند.

جهش های نقطه ای

جهش های نقطه ای به دو دسته تقسیم می شوند:

✓انتقالی: در این جهش بین باز پورین با باز پورین و باز پیرمیدین با باز پیرمیدین جابجایی صورت می گیرد

✓تقاطعی: در این جهش یک باز پورین با یک پیریمیدن جابجا می شود در واقع یک باز پورین جانشین باز پیرمیدین می شود.

*جهش تقاطعی نسبت به جهش انتقالی بیشتر صورت می گیرد.

انواع جهش از نظر عملکرد

جهش ها را بر اساس عملکردشان(تاثیر روی ژن) به چند دسته تقسیم می کنند:

۱- جهش های بی معنیNonsense mutation

بر روی mRNA ایجاد جهش می شود که در نتیجه پروتئین تولید شده می تواند حالت کوتاه شده و یا ناقص و یا بدون عملکرد داشته باشد.

*این جهش نقطه ای کل معنی را عوض می کند به همین خاطر به آن بی معنی می گویند

۲- بد معنی یا غیر هم ردیفMissense mutation

تغییر یک نوکلئوتید در کدون رشته ی mRNA باعث می شود تا اسید آمینه ی دیگری وارد رشته ی کروموزومی شود

The red dog bit the tan cat

↓

The red hog bit the tan cat

۳- حالت اصلی کلاً تغییر می کند نه بد معنی و نه بی معنی

The red dog bit the tan cat

↓

The red rdo bit the tan cat

✍مثال در نوعی بیماری به نام کم خونی داسی شکل جهش در یک باز نوکلوئتید سبب می شود که به جای اسید آمینه گلوتامین والدین اسید آمینه ی دیگری تولید شود و در واقع پروتئین حاصل غیر فعال شود.

*در بیماری به نام (EB (Epidetmolusis bullosa ژن کلاتین یا کلاژن دچار مشکل می شود و بین دو لایه ی پوست بافت هم بند از هم جدا می شوند، این جهش تاثیر گذار است.

*سن هم می تواند در جهش نقش داشته باشد یعنی هرچه سن بالاتر رود جهش ها بیشتر می شوند.

جهش های خاموش

در این نوع جهش توالی کدون یک اسید آمینه به توالی کدون اسید آمینه ی دیگر تغییر پیدا می کند و در نهایت تأیری در پروتئین نهایی ندارد.

تقسیم بندی جهش ها بر اساس تاثیر روی موجود زنده

ااز نظر اینکه جهش ها چه تأثیری در موجودات زنده دارند به سه دسته تقسیم می شوند.

جهش های مضر، خنثی، مفید

۱- جهش مضر:

جهش های مضر معمولاً شایستگی موجود زنده را کم می کنند، معمولا این نوع جهش ها باعث حذف افراد از جمعیت می شود که دلیل آن به خاطر انتخاب طبیعی است، چرا که انتخاب طبیعی در جهتی پیش می رود که ژن ها خودشان را حفظ کنند.

۲- جهش خنثی:

جهش های خنثی هم مفید و هم مضر هستند، افرادی که جهش خنثی پیدا کرده اند تحت تأثیر انتخاب طبعی قرار نمی گیردند و ممکن است زنده بمانند و یا از بین بروند.

۳- مفید:

در این نوع جهش آلل های حاصله به خاطر افزایش شایستگی یا سازگاری فرد جهش یافته باقی می مانند. معمولاً در جمعیت تثبیت می شوند و می توانند جایگزین آلل های دیگر شوند.

* بیشتر جهش ها مضر یا خنثی هستند. معمولاً به خاطر اینکه بر اساس فرآیند انتخاب طبیعی ژن های موجودات زنده باید متناسب با محیط زیست باشد به همین دلیل روند تکاملی به صورتی طی شده که ترکیب ثابت و متعادلی در جاندارن ایجاد شده است. از این نظر اگر ژن ها جهش پیدا کنند

به احتمال زیاد تعادل و شایستگی بسیاری از گونه ها تا حد زیادی از دست می رود. در نتیجه وقوع جهش ها به ندرت باعث ایجاد تغییرات مفید در ژن ها می شود.

اشکال مختلف حاصل جهش

☑ -بدون عملکرد

✓هیپومورف (ضعیف)

✓آمورف (بدون بروز فنوتیپی ولی قوی)

✓صفر (null) : هیچ فرآورده ی ژنی بر اثر آن تولید نمی شود.

☑دارای عملکرد

✓هیپومورف

✓نئومورف: فعالیت ژنی جدید

✓آنتی مورف (غالب منفی)

هر کدام از مورف ها چه دارای عملکرد باشند و یا نباشند علائم خاصی دارند، مثلا در مگس سرکه:

◆مورف های بدون عملکرد

Amorphic – null : از نظر ژنوتیپی وقوع جهش با علائم اختصاری به شکل m/m=m/Df

هیپومورف (فعالیت کم) (: m/m<m/Df

Df :یعنی جهش حذفی اتفاق افتاده است.

◆مورف های دارای عملکرد:

هیپومورف (فعالیت زیاد) :m/m>m/+>m/Df

نئومورف (فعالیت جدید)

آنتی مورف m/DP>+/m و Df>+/m+

DP: یعنی جهش دوبرابر شدن اتفاق افتاده است.

گاهی اوقات برای اینکه مشخص شود چگونه ایجاد تغییرات در سطح مولکول DNA و یا مجموعه ای از توالی های DNAو یا همان ایجاد جهش بر فعالیت های مؤثر در تولید یک فرآورده ژنی خاص تاثیر بگذارد، از جهش های هدفمند استفاده می کنند یعنی با تابش اشعه و یا مواد شیمیایی و یا با تکنیک های مولکولی یا با PCR ایجاد کرد. بدین وسیله ژنوم گیاه یا جانور هدف، دستکاری می شود و تعداد زیادی جهش بوجود می آید. با بررسی توالی های جهش یافته ژن هایی که در ایجاد اختلافات فیزیولوژیکی خاص نقش دارند شناسایی می شوند و به این وسیله می توان بخش های کوچکی از رمز ژنتیک را بسته به هدف مورد نظر تغییر داد، برای مثال در گورخر ماهی یا زبرافیش با ایجاد جهش و بررسی ژنوم در مقیاس وسیع، ژن های زیادی شناسایی شدند که در نمو جنین نقش دارند.

یکی دیگر از کاربردهای جهش زایی، القای عقیمی است (عقیم سازی القایی) و به همین وسیله می توان ژن های جهش یافته مربوطه را فعال یا غیر فعال کرد و این ژن های دستکاری شده را در ماهیان هدف وارد کرد و بسته به نوع کاربرد بهترین ژن ها را برای این منظور انتخاب کرد، برای مثال اگر قرار باشد عملکرد تولید بهتر شود باید جلو نمو غدد جنسی گرفته شود، همچنین در گورخرماهی بسیاری از ژن های مادری و پدری شناسایی شده اند که در تکمیل اووجینس (تولید تخمک) و نمو جنینی نقش مهمی دارند و شناسایی این ژن ها از راه مشاهده ی جهش زایی بوده است. این ژن های جهش یافته علاوه بر اینکه برای شناسایی ژن های مؤثر در کیفیت تخم به کار می روند، می توان از آن ها برای یافتن ژن هایی استفاده کرد که درعقیم سازی نقش دارند.

همانند سازیDNA

از زمان واتسون و کریک سه نوع مدل برای مضاعف سازی DNA پیشنهاد شده است که با آزمایشات گوناگون دو مدل رد شد و تنها مدل واتسون و کریک باقی ماند. واتسون و کریک مدل(Semiconservation نیمه حفاظت شده(را پیشنهاد دادند که در آن پیچش DNA از هم باز شده و دو رشته تشکیل می شود، در نهایت هر رشته مکمل خود را می سازد. چون هر رشته ی جدید دارای یک رشته ی قدیمی که از والدین به ارث رسیده می باشد به این نام موسوم شده است.

مدل دومی که پیشنهاد شد مدل Conservation (محافظه کارانه) می باشد بر اساس این مدل هر دو رشته کپی می شوند و یک DNA جدید تشکیل می شود

مدل سوم، مدل Dispersive (تفرقی) می باشد. بر اساس این مدل هر بخشی از ساختار دو رشته ای DAN به اندازه ی ده جفت باز می تواند یک کپی از آن قطعه DNA را در طول هر دو رشته ایجاد کند یعنی هر دو رشته می توانند یک قطعه ی جدید و یک قطعه ی قدیمی داشته باشند.

در نهایت پنج سال بعد از واتسون و کریک آزمایشی به نام Messelson-Stahl مشخص کرد که نظریه ی واستون و کریک صحیح است.

در این آزمایش از دو ایزوتوپ ازت و باکتری اشریشیا ای کولی استفاده شد و با استفاده از اختلافات این دو ایزوتوپ و سانتریفوژ تشخیص دادند که در DNA حاصله یک رشته ی قدیمی N5 و یک رشته ی جدید از N4 بوجود می آید. این آزمایش به عنوان زیباترین آزمایش بیولوژیک نام گرفته است که تاییدی بر نظریه ی واتسون و کریک می باشد یعنی در همانند سازی DNA از هر رشته ی قدیمی یک رشته ی جدید تولید می شود.

*نکته ای که وجود دارد این آزمایش روی باکتری ای کولی که پروکاریوت است انجام شد، دانشمندان دیگری آزمایش فوق را روی خوکچه ی هندی (CHO)نیز انجام دادند و توانستند صحت نظریه ی واتسون کریک را در خوکچه ی هندی به اثبات برسانند در این آزمایش از باز analog called-5استفاده شد که مشابه باز تیمین است.

همانند سازی DNA قبل از تقسیم سلولی در مرحله ی S (سنتز) شروع می شود، قبل از مرحله ی سنتز در جریان چرخه ی سلولی بعد ازG_0 ، در مرحله ی G_1 پروتئین های هیستونی شروع به مضاعف شدن می کنند در مرحله ی S همانند سازی شروع می شود و تا پایان S ادامه می یابد.

شرایط مورد نیاز برای همانند سازیDNA

۱- وجود آنزیم DNA پلی مرازI (اولین بار این آنزیم به وسیله ی تلاش آرتور کرنبرگ در باکتری ای کولی شناسایی شد.

۲- وجود قطعاتDNA

۳- وجود انواع نوکلئوتیدها برای همانند سازی است (حداقل دو نوکلئوتید نیاز است.)

مطالعات بعدی نشان دادند که به طور کلی در پروکاریوت ها سه نوع و در یوکاریوت ها پنج نوع DNA پلی مراز وجود دارد. مکانیسم عمل DNAپلی مراز در مضاعف سازی DNA در جهت ۵ به ۳ می باشد. هر سه نوع پلی مراز دارای فعالیت ۳ به ۵ نیز می باشند که به این عمل

Proofredingیا Exonulease activity گفته می شود، در طی این عمل پلی مرازها می تواند جهت تصحیح در جهت عکس حرکت کند و توانایی ویرایش DNA مضاعف شد را دارند و اگرجای خالی ای وجود داشته باشد پر می شود.

DNAپلی مراز I :یا Kornberg از نظر فراوانی و تعداد از بقیه بیشتر و در حدود ۷۴۰۰ مولکول است ولی طول بقیه در حدود ۲۰ – ۱۰ مولکول می باشد. طی همانند سازی RNA پرایمر که وجود آن برای همانند سازی ضروری نیست برداشته می شود و جای خالی آن با آنزیم لیگاز و پیوندهای فسفو دی استر پر می شود

DNAپلی مراز II : تصور بر این است که آسیب های وارده بر رشته های DNA مثل اشعه ی ماورابنفش، مواد شیمیایی و ... را تعمیر می کند و اگر همانند سازی به علت موارد عنوان شده مختل شده باشد این توانایی را دارد که با اشکالات را برطرف کرده و همانند سازی ادامه پیدا کند. پس فعالیت DNA پلی مراز II وقتی است که بخشی از مولکول همانند سازی شده باشد.

DNAپلی مراز: III آنزیم اصلی همانند سازی است چون RNA پرایمر را به رشته ی جدید DNA متصل می کند، هر چند که DNA پلی مراز I فراوان تر است

بر اثر عمل این سه نوع DNA پلی مراز زنجیره ی DNA از قسمت ۳امتداد پیدا می کند و بین بخش ۳ یا OH و بخش ۵ یا فسفات پیوند دفسفودی استری برقرار می شود و با شکسته شده فسفات انرژی برای برقراری پیوند فسفو دی استر تامین می شود.

میزان سنتز DNA می تواند ۸۰۰ نوکلئوتید در ثانیه باشد و درصد خطا یک در میلیون است و چوت در جهت ۳ به ۵ خاصیت ویرایشگری نیز وجود دارد درصد خطا از یک در میلیون به یک در میلیارد کاهش می یابد.

*یکی از خواص ویرایشگری این است که اجازه نمی دهد نوکلئوتیدها به بخش ۵ اضافه شوند و همیشه رشته از سمت ۴ادامه پیدا می کند.

شروع باز شدن زنجیره

بخشی که مضاعف سازی از آن شروع می شود نقطه ی شروع یا Original replication نامیده می شود، در پروکاریوت ها به علت حلقوی و کوچک بودن DNA یک نقطه ی شروع وجود دارد اما در یوکاریوت ها چندین نقطه ی شروع وجود دارد. در این کولی نقطه ی شروع Oric نام دارد که حداقل دارای یک توالی DNA با ۲۴۵ جفت باز برای شروع همانند سازی نیاز است. آنزیم های هلیکاز یا B DNA دو زنجیره را از هم باز می کنند در ادامه ساختاری پروتئینی تحت عنوان SSBs Proteins شکل می گیرد این پروتین ها با اتصال به DNA تک رشته ای مانع از پیچش مجدد می شوند. آنزیم دیگری تحت عنوان Gyrase مانع از تاب خوردگی رشته های تکی DNA می شود.

تقدم و تأخر در همانند سازی دو رشته

DNAساختاری غیر موازی دارد یعنی همواره یک رشته رهبر Leading) و دیگری پیرو laggingاست. در رشته ی رهبر همانند سازی پیوسته انجام می شود ولی در رشته ی پیرو همانند سازی به صورت ناپیوسته است. پیوسته بودن همانند سازی به این معنی است که در رشته ی رهبر نوکلئوتیدها به صورت تک، تک، منظم و مستمر اضافه می شوند ولی در همانند سازی ناپیوسته که در رشته ی پیرو اتفاق می افتد در یوکاریوت ها نوکلئوتیدها به صورت مجموعه های ۱۰۰ تا ۲۰۰ تایی و در پروکاریوت ها به صورت مجموعه های ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ تایی به وسیله ی RNA پرایمر اوکازاکی در بخش ۵ رشته ی پیرو قرار می گیرند که این بسته ها به وسیله ی آنزیم لیگاز به هم متصل می شوند.

انواع DNA پلی مراز در سلول های یوکاریوت ها (پستاندران)

۵ نوع DNA پلی مراز در یوکاریوت ها (پستانداران) وجود دارد:

❶ DNAپلی مراز آلفا: هسته ای است، RNAپرایمر را به کار می گیرد و در مضاعف شدن DNA هسته ای دخالت دارد و وقوع فرآیند ویرایشگری در این نوع مشاهده نشده است.

❷ DNAپلی مراز بتا: هسته ای است، در ترمیم DNA به کار می رود و فعالیت ویرایشگری برای آن ثابت نشده است.

❸ DNAپلی مراز دلتا: هسته ای است، از آغازگرهای RNA استفاده می کند، در مضاعف سازی DNA دخالت داشته و برخلاف دو نوع قبل قادر به ویرایشگری است.

❹ DNAپلی مراز گاما: منشا میتوکندری دارد و DNA میتوکندریایی را با استفاده از پرایمر های RNA مضاعف می کند هم چنین قابلیت ویرایشگری هم دارد

❺ DNAپلی مراز اپسیلون: منشا هسته ای دارد فعالیت ویرایشگری داشته و احتمالاً برای ترمیمDNA استفاده می شود.

Replicons

در ابتدا کروموزوم های یوکاریوت ها محتوی مقدار بسیار بیشتری DNA نسبت به پروکاریوت های هستند حرکت چنگال های مضاعف سازی در طول رشته های DNA بسیار آهسته تر است، در نتیجه اگر این نوع DNA یوکاریوتی مانند DNA پروکاریوتی فقط دارای یک نقطه ی شروع همانند سازی در هر کروموزوم بود در این صورت مضاعف سازیDNA زمان بسیار طولانی صورت می گرفت؛ در نتیجه کروموزم ها ی

یوکاریوتی دارای نقاط شروع چندگانه هستند که در هر نقطه ی شروع با دخالت هلیکازها رشته های DNA از هم باز می شوند و با شکل گیری چنگال مضاعف سازی حرکت و دور شدن آن ها هم در دو جهت مخالف DNA تا موقعی که به چنگال مضاعف سازی دیگری برخورد کنند ادامه پیدا می کند DNA .ای که از یک نقطه ی شروع همانند سازی مضاعف شده باشد یک Replicone نامیده می شود و Replicone به معنای واحد مضاعف سازی می باشد.

تفاوت Replicone در یوکاریوت ها و پروکاریوت ها:

اندازه Replicone ها در یوکاریوت ها نسبت به پروکاریوت ها کوچک تر است، زیرا هر کروموزوم تعداد زیادیReplicone دارد. البته تعداد و نوع Replicone ها ممکن است بستگی به نوع سلول دارد و برای اهداف خاصی در سلول ها لازم است Replicone های بیشتری تولید شود.

انتهای مضاعف سازی یا مضاعف شدن DNA در انتهای کروموزوم

با مضاعف شدن دو انتهای کروموزوم پرایمرها یا همان آغازگر ها از انتهای ۵ برداشته می شوند به این معنی که در مجاورت این نقطه DNA مجاور دیگری، به عنوان آغازگر وجود ندارد، بنابراین یک رشته ی تکی در انتهای' ۵ رشته ی جدید باقی می ماند. در صورتی که جای خالی در انتهای کروموزم پر نشده باقی بماند کروموزوم ها در هر بار مضاعف سازی کوتاه تر خواهند شد .برای جلوگیری از این وضعیت در بسیاری از کروموزوم های یوکاریوتی توالی های خاص هر گونه که به طور پشت سر هم تکرار می شوند در تلومرها)انتهای کروموزوم(وجود دارد. ثابت شده است که طول کروموزوم ها به وسیله ی تلومراز یعنی آنزیمی توالی های تکراری تلومر را به انتهای کروموزوم اضافه می کند حفظ می شود، که این کار بدون استفاده از سیستم مضاعف سازی سلول صورت می گیرد؛ مثلاً در نوعی مژه دار توالی تکراری تلومر به صورت -'3 'TTGGGG-5می باشد، در نتیجه تلومراز که محتوی پروتئین و RNA است این توالی های تکراری را به بخش انتهایی تک رشته ای کروموزوم می چسباند. البته در صورتی که نیاز باشد طول کروموزوم بیشتر شود توالی های تلومر به تعداد بیشتری اضافه می شود. طول تلومر بسته به نوع جاندار و نوع سلول متفاوت است که البته این ناحیه جهش پذیر هم می باشد .در صورت کوتاه شدن تلومرها در نهایت مرگ سلولی اتفاق می افتد و ممکن است نقشی در تنظیم مرگ طبیعی سلول داشته باشد.

در نهایت پس از مضاعف شدن DNA در یوکاریوت ها، DNAبا هیستون ها ترکیب می شود که همراه با آن پروتئین های هیستونی ساخته می شوند و منجر به شکل گیری نوکلئوزوم ها یعنی نوکلئوزوم ها از پروتئین های هیستونی ساخته می شوند. رونوشت برداری از پروتئین های هیستونی در انتهای مرحله ی G1 شروع می شود و ترجمه ی پروتئین های هیستونی در کل مرحله ی S اتفاق می افتد، بنابراین برای شروع مضاعف شدن DNAلازم است تا این نوکلئوزوم ها از هم باز شوند و بقیه ی مراحل مضاعف سازی انجام شود البته آن بخش از DNA که نوکلئوزوم های آن

جدا می شوند فقط به اندازه ی ۲۰۰ تا ۳۰۰ جفت باز با چنگال های مضاعف ساز فاصله دارند.

تفاوت اصلی رشته ی پیرو و پیشرو در این است که در پیرو آنزیم Ligase در نهایت قطعات اوکازاکی را به هم می چسباند.

ساخت پروتئین

mRNAجهت انتقال اطلاعات از DNA به مولکول های پروتئین به کار می رود، در واقع ترتیب قرار گرفتن نوکلئوتیدهای DNA توسط mRNAترجمه می شود. هر پروتئین mRNA اختصاصی خود را دارد بنابراین هر پروتئین دارای ژن اختصاصی روی DNA می باشد که اطلاعات آن پس از رونویسی به صورت mRNA در مولکول پروتئین استفاده می شود. البته هر چه ساختار پروتئین پیچیده تر باشد به همان نسبت ترکیبات و عوامل دخیل در سنتز پروتئین بیشتر هستند.

در مرحله ی اول mRNA اطلاعات سنتز یک نوع پروتئین را از DNA به ساختار سازنده ی پروتئین (ریبوزوم) انتقال می دهد. چون در mRNAهر سه نوکلئوتید مجاور، تشکیل یک رمز یا کدون آمینواسید را می دهند بنابراین ترتیب قرار گیری آن ها در mRNA نشان دهنده ی ترتیب اسیدهای آمینه ی در پروتئین است، البته هر اسید آمینه دارای رمز متفاوتی می باشد. برای مثال متیونین و ترپتوکان فقط یک رمز و بقیه چند رمز دارند. کدون متیونین همیشه AUG است که معمولاً ساخت پروتئین را به عهده دارد. در سلول های پروکاریوت و یوکاریوت پروتئین سازی با متیونین آغاز می شود. سه رمزUGA ، UAA، UAGرمزهای ساخت پروتئین نیستند و به آن ها رمزهای پایان دهنده ساخت پروتئین Stop codonمی گویند.

در ساختار سه بعدی و L شکل tRNA دو ناحیه ی پذیرنده وجود دارد که اصطلاحاً آزاد هستند و به آن ها آنتی کدون گفته می شود. آنتی کدون ها یا پادرمز دارای سه نوکلئوتید می باشد که در واقع مکمل رمز mRNA است. در ناحیه ی پذیرنده، tRNAبه یک اسید آمینه ی اختصاصی متصل می شود و بنابراین برای هر اسیدآمینه حداقل یکtRNA اختصاصی وجود دارد.

با شروع ساخت پروتئین سازی ریبوزوم ها که در حالت عادی جدا از هم و در سلول پراکنده هستند به هم متصل می شوند و هر دو زیر واحد یک واحد را تشکیل می دهند .(Submit)دو جایگاه بر روی این مجموعه وجود دارد، جایگاه آمینو اسید که با حرف A نشان داده می شود و جایگاه پپتیدی که با حرف P نشان داده می شود. عواملی که ساخت زنجیره ی پروتئین را شروع می کنند عوامل آغازگر هستند و به اختصار IF نامیده می شوند، تا کنون سه نوع IF2, IF3 ، IF1شناسایی شده است.

در ادامه ی فرآیند ساخت و دراز شدن زنجیره ی پروتئینی یعنی وقتی اسیدهای آمینه با استقرار بر رویTrna اختصاصی خود بر روی ریبوزوم منتقل می شوند بین آن ها پیوند پپتیدی ایجاد می شود، تشکیل پیوند پپتیدی بین دو اسید آمینه که یکی در جایگاه A و دیگری در جایگاه P قرار دارد بوسیله ی آنزیم پپتیدیل ترانسفراز یا پپتدیل سنتتاز انجام می شود. با رسیدن ریبوزوم به رمزهای انتهایی روی mRNA پایان ساخت زنجیره ی پروتئین مشخص می شود.

عواملی که در این مرحله شرکت دارند به عوامل آزاد کننده معروف هستندR3 . :،R2،R1

ترتیب و ماهیت اسیدهای آمینه مشخص کننده ی نوع پروتئین است. یک پروتئین به طور متوسط حدود ۱۰۰ اسید آمینه دارد. رشته ی اسیدآمینه ای که پروتئین از آن تشکیل شده است ساختار اول یا توالی پروتئین نام دارد؛ در واقع تمام اسیدهای آمینه دارای قسمت های شبیه به هم هستند که این قسمت ها به هم وصل می شوند و زنجیره ی پروتئین را می سازند و تفاوت اسیدهای آمینه در زنجیره های جانبی آن ها است و با زیاد شدن پلی پپتیدها پروتیئن ها شکل می گیرند.

ژنتیک جمعیت

تعریف جمعیت: یک گروه که در محدوده ی مشخصی زندگی و زاد و ولد می کنند و خزانه ی ژنی مشترکی دارند.

عواملی که بر ویژگی تنوع جمعیت تأثیر می گذارند:

۱- خزانه ی ژنی

۲- فراوانی ژن ها

۳- اندازه ی جمعیت

بر این اساس قانونی در مورد تعادل ژنتیکی جمعیت ها به نام تعادل هاردی - واینبرگ بیان شد که به موجب آن فراوانی ژن ها در هر جمعیت از نسلی به نسلی دیگر ثابت می ماند مشروط به اینکه شش شرط وجود داشته باشد:

۱- بزرگ بودن جمعیت

۲- آمیزش تصادفی میان افراد

۳- عدم وقوع جهش در خزانه ی ژنی

۴- عدم مهاجرت به داخل یا خارج جمعیت

۵- عدم وقوع گزینش طبیعی

۶- تمام سلول های جنسی احتمال مساوی در باروری داشته باشند

ژنومیک جمعیت

در ژنومیک جمعیت، نیروهایی که چگونگی تغییرات را جمعیت ها تعیین می کنند بررسی می شوند. در این دانش ژنوتیپ ها و فنوتیپ های پیچیده از طریق مقایسه ی اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی جمعیت های طبیعی و اصلاحی با هم ارتباط داده می شوند.

گوناگونی ژنومیک بین گونه ها این امکان را می دهد تا نقشه های لینکاژی (بر پایه ی کراسینگ اور) با استفاده از نشانگرهای ژنتیکی ساخته شود و همین طور با آمیزش افراد با فنوتیپ های مختلف ژن های مسئول تنوع فنوتیپی (برای مثال در حساسیت های بیماری) شناخته می شوند.

ویژگی های روابط ژنتیکی جمعیت ها از نظر درک این موارد مهم هستند:

-مدیریت ژنتیکی جمعیت های حفاظت شده یا در معرض تهدید

-مهاجرت های گذشته ی جمعیت ها و ارتباط جمعیت ها با هم

-انتخاب خویشاوندان و رفتار اجتماعی در داخل یک جمعیت

-سیستم ها آمیزشی افراد در جمعیت

-ساختار ژنتیکی جمعیت و چگونگی پراکنش آن در زمان و مکان

هدف از تحقیقات ژنومیک جمعیت شناخت ساختار جمعیت، مهاجرت های گذشته و جریان ژن در جمعیت ها، استفاده از روش های مولکولی برای این منظور و در نهایت استفاده از ژنومیک جمعیت در شناخت راهکارهای توسعه ی داروهای جدید با استفاده از دانش ژنتیک جمعیت افراد در جمعیت می باشد.

فصل ششم

تستها و پاسخنامه تشریحی

۱-ترکیبات ژنوم انسان ؟

۱. DNA ۲. RNA ۳. DNA میتوکندری ۴. مورد ۲و۳

۲-نقش ژنوم انسان ؟

۱.مشخص کردن جنین زایی و تکامل و رشد ۲.تولید مثل و متابولیسم

۳.مشخص کردن تمام ژنهای موجود در هسته ۴. مورد ۱و۲

۳-شکل ژنوم هسته در سلول ؟

۱.کروموزوم ۲.کروی ۳.کروماتین ۴.کروماتید

٤-لکوس ؟

۱.خطی قرار گرفتن ژنها در طول کروموزوم ۲.طولی قرار گرفتن ژنها در طول کروموزوم

۳.پخش شدن در کروموزوم ۴.پخش شدن در هسته

٥-کروموزوم میتوکندری چه نام دارد ؟

۱. DNA میتوکندری ۲. mtDNA ۳.ژنوم میتوکندری ۴. همه موارد

٦-نقش پروتئین کروموزوم ؟

۱-هدایت رفتار طبیعی کروموزوم ۲.بیان ژنها ۳.حلقوی بودن کروموزوم میتوکندری ۴.مورد ۱و۲

۷-نقش پروتئین هیستونی ؟

۱.تشکیل اکتا مریا هسته هیستونی ۲.تشکیل منومر هسته هیستونی

۳.بسته بندی صحیح DNA و رشته کروماتین ۴.مورد ۱و۳

۸-واحد ساختمانی نوکلئوزوم ؟

۱.کروماتین ۲.کروماتید ۳.هسته ۴. DNA

۹-کدام نوع هیستون به ناحیه بین نوکلئوزومی متصل می شود ؟

۱.H_1 ۲.H_2A ۳.H_2B ۴.H_4

۱۰-کروموزوم ها در کدام مرحله سلولی متراکم می باشند ؟

۱.اینترفاز ۲.آنافاز ۳.متافاز ۴.میوز I

۱۱-رشته های کروماتین چه مناطقی را ایجاد می کند ؟

۱.حلقه ها Loops ۲. domain ۳.ناحیه بین نوکلئوزومی ۴.مورد ۱و۲

۱۲-از پیچ و تاپ خوردن رشته های ۷۰۰ نانومتری کدام نوع کروموزوم پدیدار می شود ؟

۱.پروفاز ۲.آنافاز ۳.متافاز ۴.مورد ۱و۳

۱۳-وظیفه حلقه ها یا Loops ؟

۱.واحد عملکردی همانند سازی DNA ۲.کپی برداری ژن

۳.نواحی اتصال به ماتریکس ۴.مورد ۱و۲

۱٤-چندر درصد DNA ژنوم انسان از ژن تشکیل شده است ؟

۱.کمتر از ده درصد ۲.بیشتر از ۱۰ درصد ۳.بیشتر از ۲۰ درصد ۴.کمتر از ۲۵ درصد

۱۵-چه مقدار از ژنوم انسان دارای DNA یکتا است ؟

۱.حدود سه چهارم ۲.دو چهارم ۳.یک چهارم ۴.یک درصد

۱٦-نقش توالی DNA تکرای ژنوم :

۱.حفظ ساختمان کروموزوم ۲.ایجاد فعالیت سلولی ۳.استقرار در هسته ۴.همه موارد

۱۷-کدام ژنوم در پزشکی اهمیت دارد ؟

۱.توالی DNA تکراری ژنوم ۲.ژنوم یکتا ۳.ژنوم تک کپی ۴.ژنوم هاپلوئید

۱۸-پروتئین غیر هیستونی کدامند ؟

۱.آنزیمهای همانند سازی ۲.آنزیمهای نرم و نوترکیبی کروموزوم ها ۳.پروتئین نسخه برداری و بیان ژنها ۴.همه موارد

۱۹-نقش پروتئین هیستونی ؟

۱.متراکم نمودن DNA ۲.نسخه برداری DNA ۳.همانند سازی DNA ۴.جابجایی توالی تکرای DNA

۲۰-هتروکرماتین ؟

۱.کروماتین غیر فعال ۲. فاقد نسخه برداری ۳. متراکم تر بودن ۴.همه موارد

۲۱-کدام نوع کروماتین فعال ؟

۱.یوکروماتین ۲.هتروکروماین ۳.هتروکروماتین دائمی ۴.هتروکروماتین موقت

۲۲-کدام نوع کروماتین رنگ پذیری کمتری دارد ؟

۱.یوکروماتین ۲.هتروکرماتین دائمی ۳.هتروکرماتین موقت ۴.هتروکرماتین

۲۳-کدام نوع کروماتین قابلیت نسخه برداری دارند ؟

۱.هتروکرماتین ۲.یوکروماتین ۳.هتروکرماتین دائمی ۴.هترومرماتین موقت

۲٤- کدام نوع کروماتین در سلولهای پستانداران غیر فعال ؟

۱.کروموزوم X ۲.هتروکرماتین دائمی ۳.یوکروماتین ۴.هتروکرماتین

۲۵- کدام نوع کروماتین اندام Barry body ایجاد می کند ؟

۱.کروموزوم X ۲.هتروکرماتین دائمی ۳.هتروکرماتین ۴.یوکروماتین

۲٦-کدام نوع هتروکرماتین در زمان اوونژ از حالت تراکم خارج می شود ؟

۱.کروموزوم X ۲.هتروکرماتین ۳.یوکروماتین ۴.هتروکرماتین دائمی

۲۷-کروماتید خواهری ؟

۱.یک رشته کروماتین حاوی مولکول DNA دو رشته ای

۲.دو رشته کروماتین بهم چسبیده و موازی

۳.قابل رویت نبودن با میکروسکوپ

۴.همه موارد

۲۸-کینتوکور چیست ؟

۱.سانتروم غنی از AT ۲.دارای ۱۳۰ جفت باز ۳.میل اتصاد زیاد به پروتئین ۴. همه موارد

۲۹- نقش کینتوکور :

۱.اتصال کروموزوم به دوک ۲.استقرار کروموزوم در سلول متافاز

۳.جدا شدن سلول در آنافاز ۴.همه موارد

۳۰-سانترومر در کدام مرحله همانند سازی می کند ؟

۱.اواخر S ۲.اوایل S ۳.متافاز I ۴.متافاز II

۳۱-تلومر چیست ؟

۱.وجود توالی کوتاه غنی از TG در انتهای مولکول DNA

۲.وجود توالی بلند غنی از TG در انتهای مولکول DNA

۳. وجود توالی کوتاه غنی از AG در انتهای مولکول DNA

وجود توالی بلند غنی از AG در انتهای مولکول DNA

۳۲-ضرورت تلومر :

۱.تکمیل همانند سازی DNA در انتهای ' ۵ DNA

۲.تکمیل همانند سازی DNA در انتهای ' ۳ DNA

۳.تکمیل همانند سازی DNA در انتهای ' ۵ ⟵ ' ۳

۴.تکمیل همانند سازی DNA در انتهای ' ۳ ⟵ ' ۵

۳۳-کدام نوع از اشکال کروموزوم در انسان وجود ندارد ؟

۱.کروموزوم T elocentric ۲.کروموزوم Acrocentric ۳. Metacentric ۴. Submetacentric

۳٤-در کدام نوع کروموزوم سانترومر در انتها قرار دارد ؟

۱.کروموزوم Telocentric ۲.کروموزوم Acrocentric ۳.کروموزوم Metacentric ۴.مورد ۱و۲

۳۵-در کدام نوع کروموزوم یک بازرو وجود دارد ؟

۱.Telocentric ۲. Acrocentric ۳.Metacentric ۴. Submetacentric

۳٦-در کدام نوع کروموزوم یک بازوی کوچک و یک بازوی بزرگ دارد ؟

۱.Acrocentric ۲. Telocentric ۳. Submetacentric ۴. Metacentric

۳۷-کدام نوع کروموزوم در وسط سانترومر قرار دارد ؟

۱. Metacentric ۲. Submetacentric ۳. Telocentric ۴.مورد ۱و۲

۳۸-بازوی کدام نوع کروموزوم در کروموزوم متافاز دیده می شود ؟

۱.Acrocentric ۲. Telocentric ۳. Metacentric ۴. Submetacentric

۳۹-بازوی کدام نوع کروموزوم حاوی ژنهای rRNA است؟

۱. Aerocentric ۲. Telocentric ۳. Metacentric ۴.Submetacentric

٤٠-دو بازوی کدام نوع کروموزوم مساوی اند ؟

۱. Metacentric ۲ Telocentric ۳. Metacentric ۴. Submtacentric

٤١-بازوی کدام کروموزوم نامساوی اند ؟

۱. Submelacentric ۲. Metacentric ۳. Telocentric ۴Submtacentric

٤٢-نقش Y در تعیین جنسیت

۱.ژنهای TDF ۲.SRY ۳.زایگوت ۴.Mullerianduct

٤٣-زمان فعال شدن ژن TDF ؟

۱.هفته سوم بارداری ۲.هفته چهارم ۳.هفته پنجم ۴. تا هفته ششم

٤٤- محل طبیعی وقوع کراسینگ اور بین کروموزوم Xو Y

۱.مناطق اتوزومال کاذب ۲.سانترومر ۳.متافاز ۴.آنافاز

٤٥- کاریوتیپ :

۱.عکس از گستره متافاز ۲.عکس از گستره آنافاز ۳.عکس از تلوفاز ۴.عکس از گستره متافازی رنگ آمیزی شده

٤٦-کوچکترین چرخه سلولی ؟

۱.M ۲.S ۳.G1 ۴.G2

۴۷-اینترفاز سلولی شامل ؟

۱.مرحله G1 ۲.S ۳.G3 ۴.همه موارد

٤٨-حساس ترین نقطه بازرسی در چرخه سلولی :

۱.سنتز DNA ۲.تجمع شبکه میکروتوبول ۳.اتصال شبکه میکروتوبول ۴.همه موارد

٤٩-در کدام مرحله چرخه سلولی DNA همانند سازی می کند ؟

M.۴ S .۳ G2.۲ G1.۱

۵۰-در سلول در حال تقسیم انسان مرحله اینترفاز چقدر طول می کشد ؟

۱. ۱۶ تا ۲۴ ساعت ۲. ۱ تا ۲ ساعت ۳. ۲ تا ۴ ساعت ۴. ۴ تا ۶ ساعت

۵۱-تفکیک کروموزومی :

۱.توزیع کپی از هر کروموزوم با هر سلول دختری

۲.توزیع کپی از هر کروموزوم با هر سلول مادری

۳.انتقال کامل اطلاعات ژنتیکی به یک سلول دختر

۴.انتقال کامل اطلاعات ژنتیکی به دو سلول

۵۲-اهمیت فرایند تفکیک کروموزومی

۱.ارتباط بین خطاهای میتوزی ۲.بافتهای سرطانی ۳.پیدایش سندروم کروموزومی ۴.همه موارد

۵۳-تقسیم میتوز با کدام مرحله آغاز می شود

۱.پروفاز ۲.متافاز ۳.آنافاز ۴.تلوفاز

٥٤- در کدام مرحله میتوز سازماندهی میکروتوبولها هدایت می شود ؟

۱.پروفاز ۲.متافاز ۳.آنافاز ۴. تلوفاز

۵۵-در کدام مرحله میتوز میکروتوبول دوک به کینتوکور کروموزوم متصل می شود ؟

۱.متافاز ۲.پرومتافاز ۳.تلوفاز ۴.آنافاز

٥٦-در کدام مرحله تعداد بندهای کروموزوم بیشتر است ؟

۱.متافاز ۲.پرومتافاز ۳.آنافاز ۴.تلوفاز

۵۷-در کدام مرحله میتوز کروموزوم ها به نهایت تراکم خود نمی رسند؟

۱.پرومتافاز ۲.متافاز آنافاز ۴.تلوفاز

۵۸-در کدام مرحله میتوز میکرو توبول در صفحه استوایی سلول مستقر می شود ؟

۱.متافاز ۲.آنافاز ۳.تلوفاز ۴.پروفاز

۵۹-در کدام مرحله میتوز گروموزوم ها قابل آنالیز است ؟

۱.متافاز ۲.پرومتافاز ۳.تلوفاز ۴. آنافاز

٦٠-در کدام مرحله میتوز کروموزوم های دختری به قطبین سلول حرکت می کند ؟

۱.متافاز ۲.آنافاز ۳.تلوفاز ۴.پرومتافاز

٦١-دوره سنتز DNA میوز

۱.تفکیک کروموزمی ۲.تقسیم سلولی ۳.آنالیز کروموزوم ۴.مورد ۱و۲

٦٢ -تفسیم میوز در چه سلولهایی رخ می دهد؟

۱.سلولهای ژرمینال ۲.سلول جنسی ۳.سلول سوماتیک ۴. مورد ۱ و ۳

٦٣-نتیجه تقسیم میوز ؟

۱.تولید سلول جنسی (گامتها) ۲.کروموزوم جنسی (XوY)

۳. ۲۳ عدد کروموزوم ۴.همه موارد

٦٤-کدام مرحله میوز تقسیم کاهشی است ؟

۱.میوز I ۲. آنافاز I ۳.میوز ۴.پروفاز I

٦٥-پدیده کراسینگ اور در کدام مرحله میوز رخ می دهد ؟

۱.میوز I ۲.متافاز I ۳.آنافاز I ۴.تلوفاز I

٦٦- نقش کراسینگ اورر :

۱.درهم پیچیدگی فیزیکی دو کروموزوم همتا در مرحله متافاز I ۲.تفکیک کروموزوم همتا در مرحله آنافاز I

۳.تفکیک کروموزوم همتا در تلوفاز ۴.مورد ۱و۲

٦٧-در کدام مرحله پروفاز I میوز I کروموزوم متراکم هستند؟

۱.لیپوتن ۲.زیگوتن ۳.پاکیتین ۴.دیپلوتن

٦٨-در کدام مرحله پروفاز I دوکروماتید خواهری قابل تفکیک است ؟

۱.زیگوتن ۲.لیپوتن ۳.دیپلوتن ۴.پاکیتین

٦٩-درکدام مرحله پروفاز I پدیده سیناپس دقیق است ؟

۱.پاکیتین ۲.دیپلوتن ۳.زیگوتن ۴.لیپوتن

٧٠-در کدام مرحله پروفاز I کروموزوم همتا توسط ساختمان رویانی بهم متصل می شوند ؟

۱.زیگوتن ۲.لیپوتن ۳.دیپلوتن ۴.پاکیتین

۷۱-کمپکس سیناپسی در کدام فرایند ضروری ؟

۱.دیپلوتن ۲.کروماتید خواهری ۳.نوترکیبی ۴.جفت شدن کروموزومی

۷۲-در کدام مرحله از پروفاز I کروموزوم همتا به صورت بی والانت ظاهر می شود ؟

۱.زیگوتن ۲.دیپلوتن ۳.پاکیتین ۴.لپتوتن

۷۳-در کدام مرحله کیاسما تشکیل می شود ؟

۱.دیپلوتن ۲.پاکیتین ۳.زیگوتن ۴.لیپوتن

۷٤-در کدام مرحله کیاسما معرف کراسینگ اور می باشد ؟

۱.دیپلوتین ۲.دیاکینز ۳.زیگوتن ۴.پاکیتین

۷۵-در کدام مرحله کیاسما توسط پدیده Terminalization از سانترومر دور می شود ؟

۱.دیاکینز ۲.دیپلوتن ۳.زیگوتن ۴.پاکیتین

۷٦-در کدام مرحله میوز تترادها در سلول مستقر می شوند ؟

۱.متافاز I ۲.آنافاز I ۳.تلوفاز I ۴.پروفاز I

۷۷-در کدام مرحله میوز دو عضوهر بی والانت از هم جدا می شوند ؟

۱.متافاز I ۲. آنافاز I ۳.تلوفاز I ۴.پروفاز I

۷۸-در کدام مرحله میوز محتوای ژنتیکی دیپلوئید است ؟

۱.آنافاز I ۲.متافاز I ۳. تلوفاز I ۴. پروفاز I

۷۹-پرخطاترین مرحله میوز ؟

۱.آنافاز I ۲. تلوفاز I ۳. متافاز I ۴. پروفاز I

۸۰-در کدام مرحله میوز دو سری جفت کروماتید در دو قطب مخالف سلول دارند ؟

۱.تلوفاز I ۲.آنافاز I ۳.پروفاز I ۴.متافاز I

۸۱-کدام مرحله میوز کوتاه است ؟

۱.تلوفاز I ۲.آنافاز I ۳.متافاز I ۴. اینترفاز

۸۲-تفاوت اینترفاز میوز و میتوز در چیست ؟

۱.نبود فاز S در بین اولین و دومین تقسیم میوز ۲.سنتز نشدن DNA

۳.تقسیم دو ک ۴.مورد ۱و۲

۸۳-محصول نهایی محصول II؟

۱.چهار سلول هاپلوئید ۲.چهار سلول دیپلوئید ۳.چهار سلول تتراپلوئید ۴.چهار سلول هگزاپلوئید

۸٤-اهمیت ژنتیکی میوز ؟

۱.کاهش تعداد کروموزوم ها از دیپلوئید به هاپلوئید ۲.تفکیک اللها

۳.نوترکیبی مواد ژنتیکی به علت انتقال کروموزوم های همتای پدری و کراسینگ اور ۴.همه موارد

۸۵-اهمیت بیولوژیکی میوز ؟

۱.حفظ ثبات تعداد کروموزومی از یک سلول به سلول فرزند. ۲.ایجاد خطا در تقسیم سلولی

۳.تشکیل سلولهای با کروموزوم های غیر طبیعی ۴.همه موارد

۸٦-شایع ترین مکانیسم جهشی در انسان ؟

۱.میوز ۲.عدم جدا شدن صحیح کروموزومی بخصوص در تخمک زایی

۳. عدم جدا شدن صحیح کروموزومی بخصوص در گامت زایی ۴.مورد ۱و۲

۸۷-سلولهای ژرمینال اولیه چه زمانی گنادهای اولیه را تشکیل می دهند ؟

۱.هفته ششم تکامل جنینی ۲.هفته پنجم ۳.هفته چهارم ۴.هفته سوم

۸۸-در افراد مونث میوز چه زمانی شروع می شود ؟

۱.اوایل جنینی ۲.اواخر جنینی ۳. پس از بلوغ جنسی ۴.بعد از بلوغ جنسی

۸۹-میوز در افراد مذکر چه زمانی شروع می شود ؟

۱.پس از بلوغ جنسی ۲.قبل بلوغ جنسی ۳.اوایل جنینی ۴.اواخر جنینی

۹۰-آخرین محصول تقسیمات میتوزی ؟

۱.سلول ژرمینال اسپرماتوسیت اولیه ۲.سلول ژرمینال اسپرماتوسیت ثانویه ۳.اسپرماتید هاپلوئید ۴.اسپرماتید هگزالوئید

۹۱-اووگونی ها چگونه تولید می شود ؟

۱.سی روز تقسیم میتوز از سلولهای ژرمینال اولیه ۲. ۳۰ روزتقسیم میتوز از سلولهای ژرمینال ثانویه

۳.سومین ماه تکامل جنینی ۴.مورد ۱و۳

۹۲-جهش در ژنهای کنترل کننده اپوپتوز موجب چه نقص مادزادی می شود ؟

۱.انگشتان بهم چسبیده ۲.سندرم داون ۳.کودکانی با مقعد بسته ۴.مورد ۱و۳

۹۳-اپوپتوز با کدام فرایند همراه است ؟

۱.میتوز ۲. میوز ۳.جهش ژنی ۴.تکامل کروموزومی

۹٤-اقدامات آنزیمهای caspases

۱.تخریب آنزیم همانند سازی و ترمیم DNA ۲.فعال نمودن آنزیمهای برش DNA

۳.از بین بردن توانایی سلول برای اتصال ۴.همه موارد

۹۵-شایع ترین نوع ناهنجاری کروموزومی

۱.آنیوپلوئیدی ۲.هاپلوئیدی ۳.هتروپلوئیدی ۴.یوپلوئید

۹٦-به تعدا کروموزوم یه غیر از ٤٦

۱.هتروپلوئیدی ۲.آنیوپلوئیدی ۳.هاپلوئیدی ۴.یوپلوئیدی

۹۷- اختلال کروموزومی انیوپلوئیدی در چند درصد حاملگی رخ می دهد ؟

۱.سه تا چهار درصد ۲. ۴تا ۵ درصد ۳. ۵ تا ۶ درصد ۴. ۶ تا ۷ درصد

۹۸-عوارض وخیم فنوتیپی ؟

۱.تری زومی ۲.مونوزومی ۳. تترازومی ۴.مورد ۱و۲

۹۹-شایع ترین تری زومی ؟

۱.تری زومی ۲۱ ۲.تری زومی ۲۲ ۳.تری زومی ۲۳ ۴. تری زومی ۲۴

۱۰۰-تنها مونوزومی کامل ؟

۱.مروموزوم x در سندرم ترنر ۲.کروموزوم x سندرم داون ۳.کروموزوم y سندرم ترنر ۴.کروموزوم y سندرم داون

۱۰۱-مهمترین علت آنیوپلوئیدی

۱.عدم جدائی صحیح کروموزوم nondisjunction در میوز I ۲. عدم جدائی صحیح کروموزوم nondisjunction در میوز II

۳.عدم جدائی صحیح کروموزوم nondisjunction در میتوز ۴. مورد ۱و۲

۱۰۲-چگونگی رخداد عدم صحیح کروموزومی در میتوز

۱.مرحله اولیه تقسیم زیگوت رخ دهد موجب موزائیسم با اهمیت می شود.

۲. در فرد بالغ اهمیت بالینی زیاد ندارد.

۳.در مرحله اولیه تقسیم زیگوت باعث سندرم داون می شود

۴. مورد ۱و۲

۱۰۳-ناهنجاری های ساختمانی چگونه بوجود می آید؟

۱.شکسته شدن کروموزومی ۲.تقسیم مرحله اولیه زیگوت

۳.تقسیم مرحله ثانویه زیگوت ۴. شکسته شدن کروماتیدها

۱۰٤-حذف چگونه به وجود می آید؟

۱.دو شکست کروموزوم ۲.از دست دادن قطعه استریک

۳.حاصل کراسینگ اورنابرابر کروموزوم همولوگ یا کروماتید خواهری ۴.همه موارد

۱۰۵-نحوه شناسایی حذف های کوچک :

۱.قدرت تکنیک نواری با قدرت بالا ۲. Fish

۳.پروب اختصاصی ۴. مورد ۲و۳

۱۰٦-کدام نوع کروموزوم حاوی هتروکروماتین سانترومریک است ؟

۱.کروموزوم های مارکر و حلقه ای ۲.کروموزوم ساختمانی

۳.کروموزوم تعداد ۴.کروموزوم همولوگ

۱۰۷-کدام نوع کروموزوم فاقد توالی تلومر است ؟

۱.کروموزوم تعداد ۲.ساختمانی ۳.مارکرو حلقه ای ۴.همولوگ

۱۰۸-مکانیسم تشکیل ایزوکروموزوم

۱.تقسیم عرضی سانترومر ۲.مبادله یک بازو یا بازوی دیگر در کروماتید خواهری

۳.مبادله یک بازو در کروموزوم ساختمانی ۴.مورد ۱و۲

۱۰۹-شایع ترین ایزوکروموزوم ؟

۱.ایزوکروموزوم بار و فاقد کروموزوم X

۲.ایزوکروموزوم بار و کوتاه کروموزوم X

۳.ایزوکروموزوم کروموزوم های دایسنتریک

۴.مورد ۱و۳

۱۱۰-در چه نوع واژگونی نوزاد زنده متولد نمی شود ؟

۱.پاراسنتریک ۲.دی سنتریک ۳.سینوژنتیک ۴. مورد ۱ و ۲

۱۱۱-جابجایی رابرتسونی در کدام نوع کروموزوم ها دیده می شود ؟

۱.اکروسنتریک ۲.مونوسنتریک ۳.دیسنتریک ۴.اکروسانتریک

۱۱۲-چرا دخول نادر است ؟

۱.شامل سه شکست کروموزوم ۲.شامل دو شکست کروموزوم

۳.شامل یک شکست کروموزوم ۴.شامل چهار شکست کروموزوم

۱۱۳-کدام نوع موزائیسم کروموزومی شایع است ؟

۱.تعدادی ۲.ساختمانی ۳.کاذب ۴.طبیعی

۱۱٤-عوامل موثر در تشخیص بالینی موزائیسم ؟

۱.عدم جدائی صحیح کروموزومی ۲.کروموزوم و بافتهای درگیر ۳.نسبت بافتهای درگیر ۴.همه موارد

۱۱۵-جابجایی دو جانبه در چه افرادی شایع است ؟

۱.معلولین ذهنی ۲.انگشتان بهم چسبیده ۳.سندرم داون ۴.سندرم برنر

۱۱٦-جابجایی متعادل در چه افرادی شایع است ؟

۱.زوجهای با تعداد دو تا سقط بیشتر ۲.مردان ناباور

۳.سندرم داون ۴.مورد ۱و۲

۱۱۷- تفکیک کروموزوم ها در آنافاز

۱.متناوب ۲.مجاور ۱ ۳.مجاور ۲ ۴.همه موارد

۱۱۸-در کدام نوع تفکیک کروموزومی تولید گامت با کروموزوم طبیعی متعادل است ؟

۱.تفکیک متناوب ۲.تفکیک مجاور ۲ ۳.تفکیک مجاور ۱ ۴.تفکیک کروموزومی ۲:۲

۱۱۹-در کدام نوع تفکیک سانترومر همولوگ به سلول دختری جدا می رود ؟

۱.تفکیک مجاور ۱ ۲.تفکیک مجاور ۲ ۳.تفکیک متناوب ۴وتفکیک کروموزومی ۲:۲

۱۲۰-کدام نوع تفکیک کروموزومی نادر است ؟

۱.تفکیک مجاور ۱ ۲.مجاور ۲ ۳.متناوب ۴.کروموزوم ۲:۲

۱۲۱-ناهنجاریهای اتوزومی چه زمانی قابل تشخیص هستند؟

۱.زمان تولد ۲.قبل تولد ۳.بعد تولد ۴.هفته آخر زایمان

۱۲۲-از انواع شایع کاریوتایپ ها در جنین سقط شده ؟

۱.x ، ۴۵ (سندرم ترنر) ۲.xxx، ۴۷ ۳.xxx، ۴۶ ۴.x، ۴۶

۱۲۳-مولهای کامل از چه نوع هستند ؟

۱.دیپلوئید ۲.تریپلوئید ۳.هگزاپلوئید ۴.آنیوپلوئید

۱۲٤-کدام ناهنجاری کروموزومی در اثر نقض در DNA هلیکاز ایجاد می شود ؟

۱.سندرم داون ۲.سندرم ترنر ۳.مقعد بسته ۴.سندرم بلوم

۱۲۵-کدام نوع ناهنجاری کروموزومی در اثر نقض در متیل ترانسفرازهای DNA می شود ؟

۱.ICF ۲.سندرم بلوم ۳.سندرم ترنر ۴.سندرم داون

۱۲٦-کدام ناهنجاری حاصل کروموزوم ۱۵ است ؟

۱.سندرم داون ۲.سندرم انجملن ۳. سندرم PW ۴.مورد ۲و۳

۱۲۷-ناحیه' ۳ چگونه شناسایی می شود ؟

۱.آنزیم های دارای دم پلی A ۲.آنزیم های دارای پلی U

۳.آنزیم های دارای دم پلی T ۴.آنزیم های دارای پلی G

۱۲۸-کدام نوع ژنهای گلوبین در زمان رشد جنینی فعال اند ؟

۱.δ ۲.γ ۳.ε ۴.همه موارد

۱۲۹- کدام نوع ژنها در تشکیل دوک تقسیم سلولی دخالت دارد؟

۱.ژنهای توبولین ۲.ژن دیستروفین ۳.Γ ۴.کلاژن

۱۳۰-مراحل بیان ژن

۱.الگوبرداری از توالی نوکلئوتید یک ژن در DNA

۲-ترجمه RNA سیتوپلاسمی

۳.میانجیگری ریبوزوم به پروتئین

۴.همه موارد

۱۳۱-نوع RNA در یوکاریوتها

۱.هتروژن ۲.اگزون ۳.اینترون ۴.دیستروفین

۱۳۲-علت اصلی تنوع در بیان یک ژن یوکاریوتها :

۱.پردازش hnRNA ۲.پردازش mRNA ۳.پردازش tRNA ۴.پردازش DNA

۱۳۳-تغییرات لازم پس از ترجمه یک پروتئین ؟

۱.مریستولاسیون ۲.پرینیلاسیون ۳.مدیفیکشن ۴.مورد ۱و۲

۱۳٤-عامل کدام بیماری موتاسیون در mtDNA است؟

۱.بینایی لیر ۲.سندرم بلوم ۳.سندرم انجملن ۴.سندرم داون

۱۳۵-مشخصات افراد مبتلا به نقض pearson marrow pancraeas syndraome؟

۱.والدین مبتلا ندارد ۲.در زمان رشد ونمو جنین رخ می دهد ۳.از بین رفتن مغز استخوان ۴.همه موارد

۱۳٦-ژنهای مولکول mtDNA در انسان شامل ؟

۱.دو ژن کد کننده RNA ریبوزومی ۲.دو ژن کد کننده Trna مختلف

۳.کد کننده پلی پپتیدهای درگیر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو ۴. همه موارد

۱۳۷- شروع رونویسی در رشته mDNA در کجا است ؟

۱.بالا دست ژن tRNAفنیل آلانین

۲.بالا دست ژن tRNA متیل

۳.پایین دست ژن tRNA فنیل آلانین

۴.ژن کد کننده پلی پپتیدهای درگیر

۱۳۸-کدهای حاصل از نسخه برداری رشته mtDNA H

۱.کد ۲ rRNA ۲.کد ۱۴ tRNA ۳.دوازده پلی پپتید ۴.همه موارد

۱۳۹-کدهای حاصل از نسخه برداری رشته mtRNA L

۱.کدtRNA۸ ۲. یک پلی پپتید ۳.کد ۲ rRNA ۴.مورد ۱و۲

۱٤۰-کدهای ختم در mtRNA

۱.AGA ۲.AGG ۳.UGA ۴. مورد ۱و۲

۱٤۱-کدون ختم ترجمه در سیتوزول :

۱.UGA ۲.AGA ۳.AGG ۴.میتونین

۱٤۲-نقش غشای هسته در ساختمان DNA

۱.جلوگیری طویل شدن ناخواسته DNA ۲. DNA ترانس کریشن که در آن RNA تولید می شود.

۳.ترجمه RNA ۴. همه موارد

۱٤۳-در کدام پلاسمید میزبان موجب مرگ سلول می شود ؟

۱.تهاجمی ۲.Col ۳. تجزیه کننده ۴. همه موارد

۱٤٤- کدام پلاسمید موجب تخریب غشای پلاسمایی می شود ؟

۱.تهاجمی ۲.تجزیه کننده ۳.Col ۴. factor fitility

۱٤٥-کدام نوع پلاسمید موجب الحاق دو باکتری می شود ؟

۱.factor fitility ۲.تجزیه کننده ۳. col ۴.تهاجمی

۱٤٦-عوامل موثر در بررسی تکامل خانواده

۱.موتاسیون ۲.رانش ژنی ۳.انتخاب طبیعی ۴.همه موارد

۱٤۷-خوشه اصلی ژنهای دارای محصولات روی کدام کروموزوم قرار دارد ؟

۱.کروموزوم ۶ ۲.کروموزوم ۱ ۳.کروموزوم ۵ ۴.کروموزوم ۳

۱٤۸-نقش محصولات ژنهای پروتوانکوژنها ؟

۱.رشد ترشحی ۲.انتقال دهنده پیام سلولی ۳.پروتئین متصل شده به DNA(myc) ۴.همه موارد

۱٤۹-در کدام نوع جهش بین باز پورین و پیریمیدین جابجا می شود ؟

۱.انتقالی ۲.تقاطعی ۳.جهش بی معنی ۴.جهش غیر ردیف

۱٥۰-شرایط لازم همانند سازی DNA

۱.آنزیم DNA پلی مراز ۲.وجود قطعات DNA

۳.وجود انواع نوکلئوتید ۴.همه موارد

۱٥۱-کدام نوع DNA پلی مراز از نظر فراوانی از بقیه بیشتر ؟

۱. DNA پلی مراز I ۲.DNA پلی مراز II ۳. DNA پلی مراز III ۴.mtDNA

۱۵۲-فعالیت آنزیم DNA پلی مراز II چه زمانی شروع می شود ؟

۱.همانند سازی DNA ۲.تقسیم دوک کروموزومی ۳.ویرایش DNA ۴.همه موارد

۱۵۳-در کدام نوع DNA پلی مراز در سلولهای یوکاریوتها ویرایشگری مشاهده نمی شود ؟

۱.DNAپلی مراز آلفا

۲.DNAپلیمراز بتا

۳.DNAپلیمراز دلتا

۴.DNA پلیمراز گاما

۱۵٤-کدام DNAپلی مراز منشا میتوکندری دارد ؟

۱.DNA پلی مراز آلفا ۲. DNA پلی مراز بتا ۳. DNA پلی مراز گاما ۴. DNA پلی مراز دلتا

۱۵۵- کدام DNA پلی مراز منشا هسته ای دارد ؟

۱. DNA پلی مرازها گاما ۲. DNA پلی مرازها دلتا ۳. DNA پلی مرازها اپسیلون ۴. DNA پلی مرازها بتا

۱-گزینه ۴ صحیح است. ژنوم هر سلول شامل مواد ژنتیکی موجود در آن است که در انسان شامل DNA هسته و DNA میتوکندری است .

۲-گزینه ۴ صحیح است. ژنوم انسان دارای مقادیر زیادی دی اکسی ریبونوکلئیک اسید یا DNA است که حاوی اطلاعات ژنتیکی برای مشخص کردن تمام جوانب جنین زایی، تکامل ، رشد و متابولیسم و تولید و مثل و بسیاری از رفتارها می باشد.

۳-گزینه ۳ صحیح است. در هر سلول ژنوم هسته بصورت رشته های کروماتین بسته بندی می شود که در آن DNA ژنومی دارای نقش ساختمانی و در بعضی دیگر در تنظیم بیان ژنها نقش دارد.

۴-گزینه ۱ صحیح است. ژنها به صورت خطی در طول کروموزوم قرار دارند و در هر کروموزوم طبیعی هر ژنی یک محل معینی را اشغال می کند مه لکوس گویند.

۵- گزینه ۴ صحیح است. کروموزوم میتوکندری دو رشته ای و حلقوی که DNA میتوکندری ، ژنوم و mtDNA نام دارد.

۶-گزینه ۴ صحیح است. هر مولکول DNA با گروهی از پروتئین های کروموزومی به نام هیستونها و هتروژنها از پروتئین غیر هیستونی بنام کروماتین تشکیل می دهند.

۷-گزینه ۴ صحیح است. ۵ پروتئین عمده هیستونی در بسته بندی صحیح DNA و رشته های کروماتین نقش اساسی دارند که یک قسمت از DNA به طول ۱۴۰ جفت باز حدود دوبار مثل نخ به دور آن می پیچد و نوکلئوزوم را تشکیل می دهد.

۸-گزینه ۱ صحیح است.

۹-گزینه ۱ صحیح است. پنجمین هسته H1 به ناحیه بین نوکلئوزومی DNA واسط یا DNA Spacek متصل می شود و در آن خم ایجاد می کند.

۱۰-گزینه ۳ صحیح است کروموزوم ها در مرحله متافاز نسبتا باز و در مرحله متافاز متراکم می باشند . با این حال حتی در مرحله اینترفاز دارای فشردگی زیادی هستند.

۱۱-گزینه ۴ صحیح است. رشته های کروماتین حلقه ها و مناطق domain را بوجود می آورند که با فواصل حدود ۱۰۰ کیلو باز یا بیشتر به یک ماتریکس غیر هیستونی متصل اند و رشته ای به قطر حدود ۳۰۰ نانومتر را بوجود می آورند.

۱۲- گزینه ۴ صحیح است.

۱۳-گزینه ۴ صحیح است.

۱۴- گزینه ۱ صحیح است. کمتر از ۱۰ درصد DNA ژنوم انسان از ژن تشکیل شده است و بقیه ژنوم با اینکه پروتئینی را کد نمی کنند ولی بقیه برای حفظ و فعالیت ژنوم اهمیت دارند.

۱۵-گزینه ۱ صحیح است. سه چهارم ژنوم حاوی DNA یکتا یا تک کپی هستند یعنی تنها یک نسخه از توالی نوکلئوتیدهای آن در ژنوم هاپلوئید وجود دارد . باقیمانده ژنوم حاوی کلاسهای متعددی از DNA تکراری است.

۱۶-گزینه ۴ صحیح است.

۱۷-گزینه ۱ صحیح است . ابجایی و نقل و انتقال بعضی از توالی های تکراری علت بسیاری از جهش ها در بیماری وراثتی است.

۱۸-گزینه ۴ صحیح است.

۱۹-گزینه ۱ صحیح است. پروتئین های هیستونی عامل اصلی متراکم نمودن DNA موجب می شود که حدود ۲ متر دپلکس DNA در هسته هریک از سلولهای سوماتیک بصورت کروماتین و کروموزوم جایگزین شود.

۲۰-گزینه ۴ صحیح است.

۲۱-گزینه ۱ صحیح است.

۲۲-گزینه ۱ صحیح است .

۲۳-گزینه ۲ صحیح است.

۲۴-گزینه ۱ صحیح است. نمونه دیگر هتروکرماتین موقت کروموزوم X غیر فعال و در سلول پستانداران مونث که در سلولهای سوماتیک قسمت اعظم آن هتروکروماتینه و غیر فعال است.

۲۵-گزینه ۱ صحیح است.

۲۶-گزینه ۱ صحیح است.کروموزوم X در زمان اوونژاز حالت تراکم خارج و به صورت X غیرکروماتین در اوول ها ظاهر می شوند و در دو هسته اول حیات رویال نسخه برداری فعال داشته باشد.

۲۷-گزینه ۴ صحیح است. هر کروموزوم قبل همانند سازی به صورت رشته کروماتین حاوی مولکول DNA دو رشته ای و بعد همانند سازی در مرحله S بصورت دو رشته کروماتین بهم چسبیده و موازی در می آیند. و با میکروسکوپ قابل رویت نیست .

۲۸- گزینه ۴ صحیح است.

۲۹-گزینه ۴ صحیح است.

۳۰-گزینه ۱ صحیح است. منطقه سانترومر و اطراف آن که حاوی هتروکروماتین دائمی و در اواخر مرحله S همانند سازی می کند.

۳۱-گزینه ۱ صحیح است. در انتهای هر مولکول DNA یا کروموزوم توالیهای کوتاه تکرار شده غنی از TG وجود دارد.

۳۲-گزینه ۱ صحیح است. در انسان تلومرها دارای تعداد متغیری از توالی تکرار شده ' ۳ TTA GGG ———— ' ۵ می باشد و هر تلومر از چندین کیلو باز تشکیل شده است.

۳۳- گزینه ۱ صحیح است.

۳۴-گزینه ۴ صحیح است.

۳۵-گزینه ۱ صحیح است.

۳۶-گزینه ۱ صحیح است.

۳۷-گزینه ۴ صحیح است.

۳۸-گزینه ۱ صحیح است. بازوی کوچک Acrocentric در بررسی کروموزوم دیده نمی شود و به صورت یک ماهواره و دور از سانترومر و در کروموزوم های متافاز دیده می شود.

۳۹-گزینه ۱ صحیح است.

۴۰-گزینه ۱ صحیح است.

۴۱-گزینه ۲ صحیح است.

۴۲-گزینه ۱ صحیح است. تعیین yدر جنسیت مربوط به یکی از ژنهای آن به نام TDF است که در منطقه ای از کروموزوم به نام SRY قرار دارد.

۴۳-گزینه ۴ صحیح است. ژن TDF تا هفته ششم جنین فعال نمی شود و به دلیل تفاوت جنسی ظاهری بین جنین های مونث و مذکر بعد از هفته ۶ آغاز می شود .

۴۴- گزینه ۱ صحیح است. این مناطق محل طبیعی کراسینگ اور بین کروموزوم x و y است . وقوع کراسینگ اور در این مناطق برای جدائی صحیح کروموزوم جنسی ضروری است.

۴۵-گزینه ۱ صحیح است. از گستره متافازی رنگ آمیزی شده عکس گرفته و سپس عکس هر یک از کروموزوم ها روی کارت مخصوص چسبانده می شود.

۴۶-گزینه ۱ صحیح است. کوچکترین یا کوتاهترین مرحله که طی آن محتوای ژنتیکی سلول در مرحله s دو برابر به دو قسمت مساوی تقسیم می شود.

۴۷- مرحله ۲ صحیح است. مجموعه مراحل S و G۱و G۲اینترفاز گویند.

۴۸-گزینه ۴ صحیح است. یکی از حساسترین نقاط بررسی دقت سنتز DNA و تجمع و اتصال شبکه میکروتوپول کارامد برای تسهیل حرکت کروموزوم ها

۴۹-گزینه ۱ صحیح است.

۵۰-گزینه ۱ صحیح است.

۵۱-گزینه ۱ صحیح است.

۵۲-گزینه ۴ صحیح است.

۵۳- گزینه ۱ صحیح است.

۵۴-گزینه ۱ صحیح است.

۵۵- گزینه ۲ صحیح است.

۵۶-گزینه ۲ صحیح است.

۵۷-گزینه ۱ صحیح است.

۵۸-گزینه ۱ صحیح است.

۵۹-گزینه ۱ صحیح است.

۶۰-گزینه ۲ صحیح است.

۶۱-گزینه ۴ صحیح است.

۶۲-گزینه ۴ صحیح است. در سلول ژرمینال بر اثر اشتباه در تتقسیم سلولی رخ می دهد.

۶۳-گزینه ۳ صحیح است. تولید مثل جنسی که هر کدام تنها ۲۳ عدد کروموزوم دارند شامل یکی از هر نوع اوتوزوم و یکی کروموزوم جنسی Xو Y

۶۴-گزینه ۱ صحیح است. میوز I تقسیم کاهشی نامیده می شود . در این تاقسیم در چی جفت شدن کروموزوم های همتا در پروفاز و جداشدن آنهعا در آنافاز میوز I تعداد کروموزوم از دیپلوئید به حالت هاپلوئید در می آید.

۶۵-گزینه ۱ صحیح است. در این فرایند قطعات همتای DNA بین کروماتید همتا باهم مبادله تا هیچ یک از گامتهای تولید شده میوز سبیه هم نباشد تا تنوع ژنتیکی بیشتری رخ دهد.

۶۶- گزینه ۴ صحیح است. کراسینگ اور در به هم پیچیدگی و درگیری فیزیکی دو کروموزوم همتا تا مرحله متافاز I و تفکیک صحیح آنها در انافاز I

۶۷-گزینه ۱ صحیح است.

۶۸- گزینه ۲ صحیح است.

۶۹- گزینه ۳ صحیح است. در زیگوتن کروموزوم های همتا در طول خود نقطه به نقطه با هم جفت می شوند. پدیده سیناپس دقیق و توالی DNA که مسئول یک عمل است در طول کروموزوم در کنار هم قرار می دهند.

۷۰-گزینه ۱ صحیح است. در این مرحله کروموزوم همتا در طول خود بوسیله یک ساختمان رویانی شکل بنام کمپکس سیناپسی به هم متصل می شوند.

۷۱-گزینه ۳ صحیح است.

۷۲- گزینه ۳ صحیح است . دراین مرحله سیناپس بین کروموزوم همتا کامل می شود و هر جفت از کروموزوم همتا بصورت یک بی والانت ظاهر می شود که به آن تتراد نیز می گویند.

۷۳-گزینه ۱ صحیح است. در این مرحله دو جز بی والانت شروع به جدا شدن از همدیگر می کنند اما چهار کروماتید هر بی والانت در نقطه ای بهم قرار می گیرند و کیاسما بوجود می آید.

۷۴-گزینه ۱ صحیح است.

۷۵- گزینه ۱ صحیح است.

۷۶-گزینه ۱ صحیح است. در متافاز I تترادها در استوای سلول مستقر به طوریکه سانترومر همولوگ به طرف قطبین می رود.

۷۷- گزینه ۲ صحیح است. در نرحله آتافاز I دو عضو بی والانت از هم جدا می شوند و هر جفت کروماتید بر اثر کراسینگ اور دیگر که خواهری نباشد توسط دوک تقسیم و به طرف قطبین کشیده که به آن جدا شدن صحیح کروموزومی می گویند.

۷۸-گزینه ۱ صحیح است. در این مرحله هر کروموزوم از دو کروماتید تشکیل واز نظر محتوای ژنتیکی دیپلوئید است.

۷۹-گزینه ۱ صحیح است. مرحله آنافاز I پرخطاترین مرحله میوز مثلا ممکن است دو کروموزوم همتا به طرف یکی از قطبین بروند . به این فرایند عدم جدا شدن صحیح کروموزومی می گویند.

۸۰-گزینه ۱ صحیح است.

۸۱-گزینه ۴ صحیح است.

۸۲-گزینه ۴ صحیح است.

۸۳-گزینه ۱ صحیح است. میوز II دارای چهار مرحله پروفاز، متافاز ، آنافاز و تلوفاز است. محصول نهایی آن چهار سلول هاپلوئید است که هریک حاوی ۲۳ کروموزوم است.

۸۴-گزینه ۴ صحیح است.

۸۵-گزینه ۴ صحیح است.

۸۶-گزینه ۴ صحیح است.

۸۷-گزینه ۱ صحیح است. سلولهای ژرمینال اولیه در طی ششمین هفته تکامل جنینی از آندودرم گیسه زرده به نواحی تناسلی منتقل و با مشارکت سلولهای سوماتیک گنادهای اولیه را تشکیل می دهد.

۸۸-گزینه ۱ صحیح است. میوز در افراد مونث یکبار در اوایل جنینی و در تعداد معدودی از سلولها شروع می شود.

۸۹-گزینه ۱ صحیح است. میوز در افراد مذکر پس از بلوغ نسی در بسیاری از اسپرماتوسیت ها شروع و در سرتاسر طندگی یک فرد ادامه دارد.

۹۰-گزینه ۱ صحیح است. آخرین محصول تقسیمات میتوزی سلولهای ژرمینال اسپرماتوسیت اولیه که پس از میوز I دو اسپر ماتوسیت ثانویه تولید می کند.

۹۱-گزینه ۴ صحیح است. اووگونی ها سلولهایی در بافت قشری تخمدان هستند که بعد از ۳۰ روز تقسیم میتوزی از سلول ژرمینال اولیه بوجود می آید و حدود سومین ماه تکامل جنینی اووگونی جنینی شروع به تکامل و اووسیت اولیه را تولید می کند.

۹۲-گزینه ۴ صحیح است.

۹۳-گزینه ۱ صحیح است.

۹۴-گزینه ۴ صحیح است.

۹۵-گزینه ۱ صحیح است. در ناهناری کروموزومی آنیوپلوئیدی تعداد کروموزوم ها از حالت طبیعی کمتر یا بیشتر و همیشه با اختلال نمو فیزیکی یا مغزی یا هر دو همراه است.

۹۶-گزینه ۱ صحیح است.

۹۷-گزینه ۱ صحیح است. آنیوپلوئیدی شایع ترین و از لحاظ بالینی مهمترین نوع اختلال کروموزومی در انسان است و در ۳ تا ۴ درصد از تمام حاملگی های شناخته شده رخ می دهد.

۹۸-گزینه ۴ صحیح است.

۹۹- گزینه ۱ صحیح است. شایع ترین تری زومی در نوزادان تازه متولد شده تری زومی ۲۱ است و ۹۵ درصد بیماران ۴۷ کروموزوم دارد.

۱۰۰-گزینه ۱ صحیح است. تنها مونوزومی کامل برای کروموزوم X در سندرم ترنر دیده می شود و مونوزومی کامل هریک از کروموزوم های اتوزوم مشاهده شده است.

۱۰۱-گزینه ۱ صحیح است. اگر در طی میوز I اشتباه رخ دهد گامت ۲۴ کروموزومی حاوی اعضای پدری و مادری کروموزوم های درگیر می باشد . اگر عدم دائی در میوز II رخ دهد گامت ۲۴حاوی دو گپی از کروموزوم پدری یا مادری خواهد بود.

۱۰۲-گزینه ۴ صحیح است.

۱۰۳-گزینه ۱ صحیح است.

۱۰۴-گزینه ۴ صحیح است. حذف غیر از موارد ذکر شده تفکیک میوزی یک جابجائی یا واژگونی متعادل

۱۰۵-گزینه ۴ صحیح است. تفکیک نواری با قتدرت تفکیک بالا و همچنین FISH می توان حذفهایی را آشکار سازند که در گستره معمولی دیده نمی شود. برای قابل تشخیص سینوژنتیکی حذف بوسیله نواربندی با قدرت تفکیک بالا یک حذف باید حداقل ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ کیلو باز باشد. اما حذفهای کوچکتر را می توان با استفاده از پروب اختصاصی مورد نظر شناسایی کرد.

۱۰۶-گروموزوم ۱ صحیح است.

۱۰۷-گزینه ۳ صحیح است.

۱۰۸-گزینه ۴ صحیح است.

۱۰۹-گزینه ۱ صحیح است. شایع ترین ایزوکروموزوم ایزوکروموزوم بازوی بلند کروموزوم X است که به صورت i(xq) نوشته می شود.

۱۱۰-گزینه ۱ صحیح است. واژگونی در نوع پاراسنتریک ، کروموزوم های نوترکیب نامتعادل یا سانترومر ندارند یا دی سنتریک هستند منجر به تولید نوزاد زنده نمی شود. خطر اینکه یک حامل واژگونی پاراسنتریک یک بچه زنده با کاریوتایپ غیر طبیعی بدنیا آورد بسیار پائین است.

۱۱۱-گزینه ۱ صحیح است.

۱۱۲- گزینه ۱ صحیح است.

۱۱۳-گزینه ۱ صحیح است. موزائیسم کروموزومی ممکن است تعدادی یا ساختمانی باشد که نوع تعدادی آن شایع است.

۱۱۴-گزینه ۴ صحیح است.

۱۱۵- گزینه ۱ صحیح است.

۱۱۶-گزینه ۴ صحیح است.

۱۱۷-گزینه ۴ صحیح است.

۱۱۸-گزینه ۴ صحیح است.

۱۱۹-گزینه ۱ صحیح است.

۱۲۰-گزینه ۲ صحیح است.

۱۲۱-گزینه ۱ صحیح است. اکثر ناهنجاری اتوزومی را می توان در زمان تولد تشخیص داد اما اکثر X بجز سندرم ترنر تا بلوغ قابل تشخیص نیستند.

۱۲۲-گزینه ۱ صحیح است.

۱۲۳-گزینه ۱ صحیح است. اکثر مولکولهای کامل دیپلوئید یا کاریوتایپ xxو ۴۶ هستند اما مولهای ناقص تریپلوئید هستند.

۱۲۴- گزینه ۴ صحیح است. سندرم بلوم توسط نقص در DNA هلیکاز ایجاد و منجر به افزایش قابل توجه نوترکیبی سوماتیکی و مبادله بین کروماتیدهای خواهری و حتی نوترکیبی می شود.

۱۲۵-گزینه ۱ صحیح است. ICF با نقص ایمنی بدشکلی چهره و ناپایداری سانترومر مشخص می شود .بوسیله نقض در یکی از متیل ترانسفرازهای AND ایجاد می شود که برای ایجاد و نگهداری الگوهای طبیعی متیلاسیون DNA در ژنوم می باشد.

۱۲۶-گزینه ۴ صحیح است. حذف بخشی از اینگونه ژنها از منطقه ۱۳-q۱۱ ۱۵ کروموزوم ۱۵ و انتقال چنین کروموزومی از مادر موجب ابتلا فرزند به سندرم انجملن می شود البته در مواقعی سندرم PW و انجملن حاصل حذف بخشی از کروموزوم ۱۵ نمی باشد بلکه حاصل دایزومی تک والدینی است.

۱۲۷-گزینه ۱ صحیح است. ناحیه '۳حاوی غلظت پلی آدنیلاسیون است که توسط آنزیمهایی که دم پلی A را بهmRNA متصل می کند شناخته می شود.

۱۲۸-گزینه ۴ صحیح است.

۱۲۹-گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۰-گزینه ۴ صحیح است. الگوبرداری از توالی نوکلئوتید یک ژن در DNA و انتقال آن به رشته RNA که قابلیت انتقال به سیتوپلاسم راذ دارد.

۱۳۱-گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۲- گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۳- گزینه ۴ صحیح است.

۱۳۴گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۵-گزینه ۴ صحیح است. این بیماری به علت موتاسیون در mtDNA به وجود می آید.

۱۳۶- گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۷-گزینه ۱ صحیح است.

۱۳۸- گزینه ۴ صحیح است.

۱۳۹- گزینه ۴ صحیح است.

۱۴۰- گزینه ۴ صحیح است.

۱۴۱-گزینه ۱ صحیح است.

۱۴۲- گزینه ۴ صحیح است. جلوگیری از طویل شدن ناخواسته DNA زمانیکه سایتواسکلتون حرکت می کند و نیز از تغییرات شیمیایی که در سیتوپلاسم رهخ می دهد جلوگیریث می کند.

۱۴۳- گزینه ۱ صحیح است. در پلاسمید تهاجمی میزبان خودرا پاتوژن کرده و توکسین تولید و موجب مرگ سلول می شود.

۱۴۴- گزینه ۳ صحیح است. ژنهای تولید باکتریوسین موجب تخریب غشای پلاسمایی یا DND و RNA می گردد این ترکیبات سلولهای مجاور را هضم و تخریب می کند.

۱۴۵-گزینه ۱ صحیح است.

۱۴۶- گزینه ۴ صحیح است. علاوه بر عوامل ذکر شده میزان رخداد این کراسینگ اورهای نابرابر در نظر گرفته می شود.

۱۴۷- گزینه ۱ صحیح است. خوشه اصلی این ژن روی کروموزوم ۶ و خوشه کوچک آن روی کروموزوم ۱ قرار دارد.

۱۴۸- گزینه ۴ صحیح است.

۱۴۹-گزینه ۱ صحیح است در جهش تقاطعی جانشینی صورت می گیرد.

۱۵۰-گزینه ۴ صحیح است. آنزیم DNA پلی مراز I اولین بار توسط کونبرگ در باکتری کولی شناسایی شد

۱۵۱-گزینه ۱ صحیح است. از نظر فراوانی و تعداد از بقیه بیشتر است.

۱۵۲-گزینه ۱ صحیح است.

۱۵۳-گزینه ۱ صحیح است. RNA را به کار می گیرد و در مضاعف شدن DNA هسته ای دخالت دارد.

۱۵۴-گزینه ۲ صحیح است.

۱۵۵- گزینه ۳ صحیح است.

منابع :

۱-پور اسماعیلی،ف.قیاسوند،ن.موفق،الف.یاسایی.ژنتیک بالینی.

۲-خالصی،ک.ژنتیک عمومی .دانشکده علوم کشاورزی و منابع طبیعی

۳-صمدانی،ع.شکوهی،م.ژنتیک عمومی.۱۷۸صفحه.

۴-کدخدایان،ژنتیک عمومی.

۵-کدخدایان، ژنتیک عمومی

۶-مهربان،م.جمشیدی،ج.ولیان،ص.خانواده ژنی، ساختمان، سازمان دهی و تکامل

8- Fazeli Z, Vallian S. Phylogenetic relationship analysis of Iranians and other world populations using allele frequencies at 12 polymorphic markers. Molecular biology reports. 2012;39(12):11187-99.

9-Rebollo R, Romanish MT, Mager DL. Transposable elements: an abundant and natural source of regulatory sequences for host genes. Annual review of genetics. 2012;46:21-42.

10-Sonnhammer EL, Koonin EV. Orthology, paralogy and proposed classification for paralog subtypes. TRENDS in Genetics. 2002;18(12):619-20

11-Vinogradov SN, Hoogewijs D, Bailly X, Mizuguchi K, Dewilde S, Moens L, et al. A model of globin evolution. Gene. 2007;398(1):132-42.