

# ژنھا و بیماری ھا

مترجمین:

عبدالرحیم آبسالان  
صدیقہ پشاپور  
فرشتہ پرتو  
زہرا آبسالان  
راضیہ السادات موسوی رکن آبادی

ویرایش: عبدالرحیم آبسالان

[a.r.absalan@gmail.com](mailto:a.r.absalan@gmail.com)

سال انتشار: ۱۳۸۹

*With special thanks, for Online Publishing of Persian  
Translation, to: **Dr. Bernd Sebastian Kamps***

***Acknowledgment to:  
National Library of Medicine (NLM)***

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَا أَيُّهَا النَّاسُ إِن كُنتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنَاكُمْ مِّن نُّرَابٍ ثُمَّ مِّن نُّطْفَةٍ ثُمَّ مِّن عَلَقَةٍ ثُمَّ مِّن مِّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُخَلَّقَةٍ لَّئِيِّنَ لَكُمْ وَتَقَرُّ فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ إِلَى أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِنَبْلُوَ أَشَدَّكُمْ وَمِنْكُمْ مَّن يَتَّقَى وَمِنْكُمْ مَّن يُمِرَّدُ إِلَى أَزْدَلِ الْعُمُرِ لَكِنَّا لَا نَعْلَمُ مَن يَبْدُ عِلْمَ شَيْئًا وَتَرَى الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَتَتْ مِن كُلِّ زَوْجٍ بَهِيجٍ (۵) ذَلِكَ بِأَنَّ اللَّهَ هُوَ الْحَقُّ وَأَلَّهُ يُخَيِّ الْمَوْتَى وَأَلَّهُ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ (۶)

### سورة مبارکه حج

ای مردم! اگر در رستاخیز شک دارید، (بدانید که) ما شما را از خاک آفریدیم، سپس از نطفه، و بعد خون بسته شده، سپس از مضغه [یعنی چیزی شبیه گوشت جویده شده]، که بعضی دارای شکل و خلقت است و بعضی بدون شکل؛ تا برای شما روشن سازیم (که بر رستاخیز شما قادریم)، و جنین هایی را که بخواهیم تا مدت معینی در رحم (ماردان) قرار می دهیم؛ (و آنچه را بخواهیم ساقط می کنیم؛) بعد شما را بصورت طفل بیرون می آوریم؛ سپس هدف این است که به حد رشد و بلوغ خویش برسید. در این میان بعضی از شما می میرند؛ و بعضی آن قدر عمر می کنند که به بدترین مرحله زندگی (و پیری) می رسند؛ آنچنان که بعد از (آنکه دانش و آگاهی یافته اند) دیگر از علم و آگاهی چیزی نمی دانند. (از سوی دیگر) زمین را (در فصل زمستان) خشک و مرده می بینی، اما هنگامی که آب باران بر آن فرو می فرستیم، (زندگی در آن جاری شده و) به حرکت درمی آید و می روید؛ و از هر نوع گیاهان زیبا می رویاند (۵) این بخاطر آن است که (بدانید وجود) خداوند حق است (و حقیقت دارد)؛ و اوست که مردگان را زنده می کند؛ و توانایی انجام هر چیزی (و کاری) را داراست.

### سورة مبارکه الحج

*Humankind, if you are vacillate about resurrection, (know that) we manufactured you from soil, then semen, after that clotted blood, then levigated meat whiles some of them have a defined form and creation but others not; so know that we are able to inaugurate doomsday. However, we maintain some fetus in mother's womb for a distinctive course (and abolish the others), then you are born in the form of infant; so the objective is that you get your development and adulthood level. During this process, some individuals die while others may reach to the most beneath level of their lives (decrepitude); such after they have been full of science and knowledge now they have not anything. In the other hand, you see the earth that is dry and died (in the winter) until we irrigate it with rain and after that life is begin and run to the growth and germinate any type of beautiful plants (5).*

*This is to know that God is true and he is who resurrect all deceased and he is who could do anything (6).*

*Holly Quran, Soreh AlHaj, lections 5 and 6*

ترجمه فارسی: آیت الله ناصر مکارم شیرازی

ترجمه لاتین: عبدالرحیم آبسالان

نام کتاب: ژنها و بیماریها، *Genes and Disease*  
ناشر: *National Library of Medicine (NLM)*

نحوه انتشار: *Online, Free of charge*

سال انتشار: ۲۰۱۰ میلادی، ۱۳۸۹ هجری شمسی

مترجمین:

عبدالرحیم آبسالان، دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم  
پزشکی شهید صدوقی یزد

فرشته پرتو دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی  
ایران

صدیقه پاشاپور، کارشناس مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
راضیه السادات موسوی، دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید  
صدوقی یزد

زهرا آبسالان، دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی شاپور اهواز

صفحه آرای: عبدالرحیم آبسالان

## پیشگفتار ویراستار

اگر بخواهیم لیستی از انواع بیماریهای انسان را ثبت کنیم بی شک در بسیاری از این بیماریها ژنها نقش بسزایی دارند. فراموش نکنیم که صفات و خصوصیات ما یعنی پروتئینهای ما و پروتئینهای ما یعنی الگوهای mRNA و DNA ما که ژنهای ما در ساختار آنها تعریف شده اند.

انسان از دیرباز به فکر این بوده که با بررسی روندهای بیماری ها و تغییراتی که در بدن طی بروز یک بیماری یا حتی پیش از آن رخ می دهند کیفیت زندگی و سلامت خود را ارتقاء داده و یا حتی از بروز بیماری پیشگیری نماید. بر کسی پوشیده نیست که اولین و مهمترین نیاز انسان سلامت اوست؛ لذا در طی قرنها و بویژه در این روزگاران هزینه های مادی و معنوی بسیاری را پرداخت کرده تا فقط و فقط سالم و تندرست باشد.

با عنایت به اهمیت سلامت در زندگی انسان و با عنایت به اهمیت آشنایی محققین، دانشجویان و یا حتی اساتید گرانقدر تمامی علوم وابسته به زیست شناسی و پزشکی بود که مجموعه مترجمین این کتاب تصمیم به ترجمه آن گرفتند. لذا در این کتاب با برخی یافته های جدید در خصوص بیماریهای وابسته به ژنها و کروموزومها آشنا خواهیم شد. لازم به ذکر است تعداد بیماریهای وابسته به اختلالات ژنی و کروموزومی بسیار بسیار بیش از آن چیزی است که در این کتاب آمده و بیماریهای کاملاً شناخته شده ای مثل سندرم داون، ترنر و .... آورده نشده اند، هر چند آنها نیز وابسته به اختلالات کروموزومی می باشند اما به نظر می رسد نویسندگان کتاب بیشتر بیماریهایی را در نظر داشته اند که کمتر مورد بحث و توجه محققین بوده یا بیشتر اثر ژنها را نشان دهند تا تغییرات تعداد کروموزومی.

از طرف دیگر بسیاری از این بیماریها بصورت خطاهای متابولیسمی مادرزادی<sup>1</sup> هستند که متأسفانه امکان تشخیص دقیق آنها در کشور ما هنوز هم فراهم نشده (هرچند تلاشهایی در دست اقدام هستند) و عمده تشخیصهای آزمایشگاهی نیز از دید پزشکان با نمای بالینی بیماران مطابقت ندارد. از اینرو به نظر می رسد مطالعه این کتاب بتواند لاقلاً تعداد بیشتری از این نوع بیماریها را معرفی نموده و دستاوردهای جدید در خصوص تشخیص، درمان و یا پیشگیری آنها را به پیراپزشکان، پزشکان و سیاستگذاران نظام سلامت کشور پیشنهاد نماید.

امید است اساتید، دانشجویان و محققین گرانقدر با راهنمایی های ارزشمند خود معایب کار ما را گوشزد نموده و کمی ها و کاستی های کار ما را به بزرگی و بزرگواری خویش ببخشند.

لازم به ذکر است متأسفانه نویسندگان این کتاب مشخص نبودند و هرچه تلاش کردیم نیز نتوانستیم آدرس فرد مشخصی را بیابیم تا از او برای ترجمه کتاب کسب اجازه کنیم ولی از طرف سایت انتشار دهنده کتاب یعنی <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gnd> این اجازه به کلیه مترجمین، به هر زبان دیگری داده شده است.

---

<sup>1</sup> - Inborn errors of metabolism

در پایان جا دارد از جناب آقای دکتر Bernd Sebastian Kamps برای انتشار ترجمه فارسی این کتاب از طریق سایت Flying Publisher و [www.FreeBooks4Doctors.com](http://www.FreeBooks4Doctors.com) نیز تشکر و قدردانی نمائیم.

همچنین لازم است تا تشکر ویژه ای نیز از مسئولین سایت National Library of Medicine (NLM) بخاطر انتشار نسخه لاتین این کتاب بعمل آوریم و برای همه کسانی که در جهت گسترش علم تلاش می کنند آرزوی موفقیت داریم.

در پایان خواهشمندیم ما را از اظهار نظر های ارزشمندتان بی نصیب نفرمائید. شما می توانید از طریق پست الکترونیکی [a.r.absalan@gmail.com](mailto:a.r.absalan@gmail.com) باویراستار در ارتباط باشید.

عبدالرحیم آبسالان



در واقع محققین با استفاده از مدل های حیوانات آزمایشگاهی و کشت سلول های جانوری است که فرایندهای بیماری، بیماری زایی، تشخیص و درمان بیماریها را بررسی می نمایند. امروزه گرایش علوم پزشکی به سمت تشخیص و درمان سلولی-مولکولی موجب شده تا علوم پزشکی و سلامت مبتنی بر علوم پایه ای همچون زیست شناسی، ژنتیک مولکولی، بیوشیمی، جنین شناسی و ... باشند. از پیشرفتهای کنونی چنین به نظر می رسد در آینده ای نه چندان دور بیشتر درمانهای لاقل غیر اورژانس توسط متخصصین پزشکی مولکولی انجام شوند.



نام پاک ایندیکتا وجود  
خالق یکتا نمود از هیچ کن  
بس عناصر در بر دیگر نمود  
جملگی عالم هر دلباخته  
انجایی در دل هر جزء آن  
ذره در ذره آینه  
بین این جمع کثیر کم وجود  
جذب می شد ذره در ذره  
آدمی آمد پدید از ذره  
دو بشدتک یاخته آری چنین  
در دل هر یاخته صدها کنش  
که سری سوزن خلل افتد در آن  
جاهلان را نام عالم داده اند  
آفرین بر آفرینش که توانی  
دل پروریده بسی اسرار تو  
نگهباران مانده در پندار تو

شد سر آغاز کلامی بی حدود  
عالمی را جلد در چش یکون  
تا جهانی این چنین آید وجود  
باقی و ذره و یاخته  
گمگشانها انجم و کون و مکان  
هر یکی بر دیگری آویخته  
نیروی دیگر نمودی می نمود  
تظم در آئین آنها داشت جا  
باقی در کسیر هم شد هر کجا  
کرد پیدا راه خود را هر چنین  
می کند رخ در هزاران واکنش  
بی غرض صدها مرض کرد عیان  
حالتان بر دهگشت افتاده اند  
ما هم شیدا و شیدا که توانی  
در دل هر ذره ای رخسار تو  
یا که مجنون گشت در دبار تو

صفحه	عنوان موضوع	صفحه	عنوان بیماری به ترتیب حروف الفبای لاتین
۱	مقدمه ای بر کتاب ژنها و بیماریها	۳۵	آکوندروپلازی (Achondroplasia)
۲	پیش گفتار	۳۷	هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه (Adrenal hyperplasia, congenital)
۳	بیماریهای خون و لنف	۳۹	لوکودیستروفی فوق کلی (Adrenoleukodystrophy)
۵	سرطان ها	۴۱	کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین (Alpha-1-antitrypsin deficiency)
۶	بیماریهای چشم	۴۳	سندرم آلپورت (Alport syndrome)
۸	بیماریهای سیستم ایمنی	۴۵	بیماری آلزایمر (Alzheimer disease)
۹	گوش و بینی و گلو	۴۷	کم خونی، سلول داسی شکل (Anemia, sickle cell)
۱۱	بیماریهای اختصاصی زنان	۴۹	سندرم آنجلمن (Angelman syndrome)
۱۲	غدد و هورمونها	۵۱	آسم (Asthma)
۱۴	سیستم گوارشی	۵۳	آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia telangiectasia)
۱۶	قلب و رگهای خونی	۵۵	تسلب شرائین (Atherosclerosis)
۱۸	سیستم عصبی	۵۷	سندرم چند غده ای خود ایمنی (Autoimmune polyglandular syndrome)
۲۰	بیماریهای اختصاصی مردان	۵۹	بیماری بهترین (Best disease)
۲۱	میتوکندری و بیماریهای آن	۶۱	سرطان پستان و تخمدان (Breast and ovarian cancer)
۲۳	عضله و استخوان	۶۳	لنفوم بورکیت (Burkitt lymphoma)
۲۵	بیماریهای نوزادان	۶۵	سندرم شارکوت-ماری-تووت (Charcot-Marie-Tooth syndrome)
۲۶	بیماریهای تغذیه ای و متابولیکی	۶۷	سندرم کوکائین (Cockayne syndrome)
۲۸	بیماریهای تنفسی	۶۹	سرطان کولون (Colon cancer)
۲۹	پوست و بافت همبند	۷۱	بیماری کرون (Crohn's disease)
۳۱	توضیح ویراستار	۷۳	فیروز سیستمیک (Cystic fibrosis)
۳۲	جداول دسته بندی بیماریها	۷۵	ناشنوایی (Deafness)

صفحه	عنوان بیماری به ترتیب حروف الفبای لاتین	صفحه	عنوان بیماری به ترتیب حروف الفبای لاتین
۱۰۵	انکوژن خاکستری RAS (Harvey Ras oncogene)	۷۷	مرض قند نوع ۱ (Diabetes, type 1)
۱۰۷	هموفیلی نوع A (Hemophilia A)	۷۹	دیسپلازی دیاستروفیک (Diastrophic dysplasia)
۱۰۹	هموکروماتوز ارثی (Hereditary hemochromatosis)	۸۰	سندرم دی جورج (DiGeorge syndrome)
۱۱۱	بیماری هانتینگتون (Huntington disease)	۸۲	دیستروفی عضلانی دوشن (Duchenne muscular dystrophy)
۱۱۳	نقص ایمنی همراه با افزایش مقدار ایمنوگلوبولین IgM (Immunodeficiency with hyper-IgM)	۸۴	سندرم الیس-وان کرولد (Ellis-van Creveld syndrome)
۱۱۵	سندرم لَش-نیهان (Lesch-Nyhan syndrome)	۸۶	صرع (Epilepsy)
۱۱۷	لوسمی، میلوئید مزمن (Leukemia, chronic myeloid)	۸۸	رعشه شدید (Essential tremor)
۱۱۹	سندروم QT طولانی (Long QT syndrome)	۸۹	تب مدیترانه ای خانوادگی (Familial Mediterranean fever)
۱۲۱	سرطان ریه، سلول کوچک (Lung carcinoma, small cell)	۹۱	دیسپلازی فیبری استخوانی کننده پیشرونده (Fibrodysplasia ossificans progressiva)
۱۲۳	الگوی تاسی مردانه (Male pattern baldness)	۹۳	سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)
۱۲۴	ملانوما بدخیم (Malignant melanoma)	۹۵	آتاکسی فردریک (Friedreich's ataxia)
۱۲۶	سندرم مارفان (Marfan syndrome)	۹۷	بیماری گوشای (Gaucher disease)
۱۲۸	بیماری ادراری شربت افرا (Maple syrup urine disease)	۹۹	آب سیاه (Glaucoma)
۱۳۰	سندرم منکز (Menkes syndrome)	۱۰۱	سوء جذب گلوکز-گالاکتوز (Glucose galactose malabsorption)
۱۳۲	نئوپلازی چندگانه غدد درون ریز (Multiple endocrine neoplasia or MEN)	۱۰۳	آتروفی حلقوی کوروئید و شبکیه (Gyrate atrophy of the choroid and retina)



صفحه	عنوان بیماری به ترتیب حروف الفبای لاتین	صفحه	عنوان بیماری به ترتیب حروف الفبای لاتین
۱۶۸	بیماری جنون جوانی، شیزوفرونی (Schizophrenia)	۱۳۳	تحلیل قدرت انقباض عضله (Myotonic dystrophy)
۱۶۹	نقص ایمنی مرکب و شدید (Severe combined immunodeficiency or SCID)	۱۳۵	بیماری خواب آلودگی عمیق (Narcolepsy)
۱۷۱	آتروفی نخاعی-عضلانی (Spinal muscular atrophy)	۱۳۸	بیماری نیمن-پیک (Niemann-Pick disease)
۱۷۳	آتاکسی نخاعی - مغزی (Spinocerebellar ataxia)	۱۴۰	نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis)
۱۷۵	تعیین جنسیت (SRY: Sex determination)	۱۴۲	چاقی (Obesity)
۱۷۷	بیماری تانزی بر (Tangier disease, TD)	۱۴۴	سرطان پانکراس (Pancreatic cancer)
۱۷۹	بیماری تی ساکس (Tay-Sachs disease)	۱۴۶	بیماری پارکینسون (Parkinson disease)
۱۸۱	تالاسمی (Thalassemia)	۱۴۸	هموگلوبینوری حمله ای شبانه (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
۱۸۳	پروتئین مهارکننده تومور P53 (The p53 tumor suppressor protein)	۱۵۰	سندرم پندرد (Pendred syndrome)
۱۸۵	بیماری سفت شدن غده ای بافت (Tuberous sclerosis)	۱۵۲	فنیل کتونوری (Phenylketonuria)
۱۸۷	سندرم وون هپل-لیندووا (Von Hippel-Lindau syndrome)	۱۵۴	بیماری کلیه پر از کیست (Polycystic kidney disease)
۱۸۹	سندرم واردنبرگ (Waardenburg syndrome)	۱۵۶	پورفیریا (Porphyria)
۱۹۱	سندرم ورنر (Werner syndrome)	۱۵۹	سندرم پرادر-ویلی (Prader-Willi syndrome)
۱۹۳	سندرم ویلیامز (Williams syndrome)	۱۶۱	سرطان پروستات (Prostate cancer)
۱۹۵	بیماری ویلسون (Wilson's disease)	۱۶۳	بیماری رفسام (Refsum disease)
۱۹۷	سندرم زلوگر (Zellweger Syndrome)	۱۶۴	رتینوبلاستوما (Retinoblastoma)
۱۹۹	نقشه کروموزومی (Chromosome Map)	۱۶۶	سندرم رت (Rett syndrome)

## مقدمه ای بر کتاب ژنها و بیماریها

کتاب ژنها و بیماریها مجموعه ای از نوشتارهای علمی است که راجع به ژنها و بیماریهایی که این ژنها پدید می آورند بحث می نماید. این بیماریهای ژنتیکی بر اساس قسمتهای مختلف بدن و با توجه به قسمتی از بدن که مبتلا می شود دسته بندی شده اند. از آنجا که برخی بیماریها سیستمهای مختلف بدن را درگیر می کنند، لذا در بیش از یک بخش به آنها پرداخته شده است.

با هر بیماری ژنتیکی، جهش (های) مربوطه و نمای بالینی بیماری بحث شده ، و سایتهای اینترنتی کلیدی نیز معرفی شده اند. شما می توانید تمام نوشتارها را بصورت آنلاین مرور نموده و یک نسخه قابل چاپ در قالب PDF از هر فصل را دانلود نمایید.

شما از طریق (سایت ارائه دهنده کتاب) ژنها و بیماریها می توانید بسیاری از منابع مرتبط با موضوع را بصورت آنلاین کاوش نموده و بصورت رایگان به متن کامل مطالب دسترسی داشته باشید. برای مثال، شما می توانید نقشه ژنوم انسان را ملاحظه کنید تا جایگاه ژنهایی را که در هر بیماری نقش دارند ببینید. همچنین شما می توانید در اعضاء مختلف بدن توالی ژنی مربوط ( به آن عضو ) را بیابید. همچنین از مجموعه وسیع آخرین اطلاعات به روز، متن کامل مقالات و نوشتارها را جستجو نموده، در سایر کتابهایی که در مجموعه کتابهای موجود در NCBI وجود دارند، موضوع مورد نظرتان را جستجو نمایید.

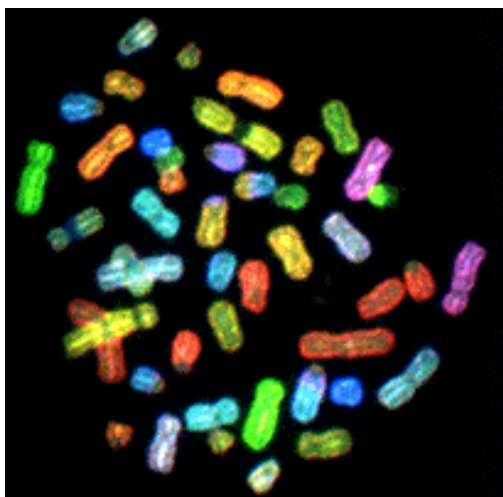
در حال حاضر بیش از ۸۰ بیماری ژنتیکی بصورت خلاصه در این کتاب آورده شده است، و بطور مستمر به محتوای کتاب ژنها و بیماریها افزوده می شود. نظرات و پیشنهادهای شما برای ما خوشایند و مفید خواهد بود. شما می توانید از طریق این آدرس پست الکترونیکی با ما در ارتباط باشید:

[info@ncbi.nlm.nih.gov](mailto:info@ncbi.nlm.nih.gov).

## ژن‌ها و بیماری‌ها

### پیش‌گفتار

توالی ژنوم انسان اولین دیدگاه ارزشمند از نحوه توارث ژنتیکی را برای ما فراهم نمود. هر چند که هنوز فرایند تعیین توالی کامل نشده است، اما ادامه روند تبیین داده‌های خام (حاصل از تعیین توالی ژنوم) ما را به توالی یک مرجع هر چه کامل‌تر ژنوم انسان رهنمون خواهد شد. این امر به نوبه خود مرجع اساسی در مطالعات زیست‌پزشکی آینده خواهد بود.



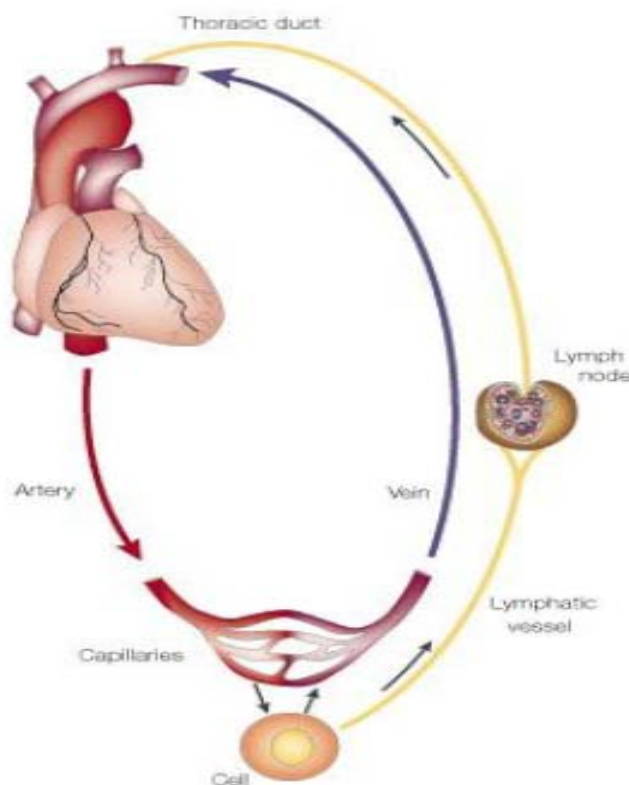
این تصویر مجموعه کاملی از کروموزوم‌های یک فرد مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) را نشان می‌دهد. روش جدیدی که رنگ آمیزی کروموزوم نام دارد این امکان را فراهم کرده که تفاوت بین کروموزوم‌ها را بتوانیم مشاهده نمائیم و می‌تواند برای نشان دادن جابجا شدن قطعات کروموزوم‌ها که بوفور در سرطان‌های انسانی رخ می‌دهد بکار رود. در مورد APL، کروموزوم ۱۳ از بین رفته، بین قطعات کروموزوم ۷ و ۱۵، و بین کروموزوم‌های ۱۱، ۱۵، ۱۷ و بین کروموزوم‌های ۹ و ۱۸ جابجایی رخ داده است. (به کروموزوم‌هایی که با بیش از یک رنگ، رنگ آمیزی شده اند دقت کنید). با تشکر از Thomas Ried از انستیتوی ملی تحقیقات ژنوم انسان، NIH، برای تهیه این عکس.

درون ۴۶ کروموزوم انسان (۲۲ جفت کروموزوم اتوزوم و ۲ کروموزوم جنسی) تقریباً ۳ بیلیون جفت باز DNA که حاوی ۳۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ ژن کد کننده پروتئین هستند، جای گرفته اند. نواحی کد کننده کمتر از ۵٪ از کل ژنوم را تشکیل می‌دهند (عملکرد مابقی قسمت‌های ژنوم کاملاً مشخص نیست) و در برخی کروموزوم‌ها چگالی و تجمع ژن‌ها در آنها بیش از سایر ژن‌هاست.

بیشتر بیماری‌های ژنتیکی که در این سایت اینترنتی معرفی شده اند ناشی از وقوع یک جهش در یک ژن هستند. با این وجود، یکی از مشکلات پیش روی ما این است که بفهمیم چگونه ژن‌هایی که الگوی پیچیده وراثتی دارند باعث بیماری می‌شوند، مثلاً بیماری‌های دیابت، آسم، سرطان و بیماری‌های روانی. در تمامی این موارد، هیچ ژنی قدرت این را ندارد که بگوید فرد

دارای این ژن دچار بیماری است یا نیست. احتمالاً قبل از آنکه بیماری بروز پیدا کند وقوع بیش از یک جهش ضرورت دارد و تعدادی از ژن‌ها ممکن است با استعداد ابتلاء فرد به یک بیماری ارتباط ظریفی داشته باشند؛ همچنین ژن‌ها ممکن است بر نوع واکنش فرد به فاکتورهای محیطی اثر بگذارند. باز کردن گره‌های این شبکه پیچیده از وقایع بی‌شک در آینده بعنوان چالشی محسوب خواهد شد و با در دست بودن توالی ژنوم انسان به میزان زیادی به حل مشکل کمک خواهد شد.

## بیماری‌های خون و لنف (Blood and Lymph Diseases)



سیستم قلبی عروقی شامل قلب، رگهای خونی (که شامل شریانها، وریدها و مویرگها می باشد) و همچنین رگهای لنفاوی است. شریانها خون اکسیژن دار (قرمز) را به مویرگها یعنی جایی که تبدلات دوطرفه بین خون و بافتها رخ می دهد می رسانند. وریدها خون فاقد اکسیژن را از بستر مویرگها جمع آوری نموده و آن را به سوی قلب باز می گردانند. رگهای لنفاوی (زرد) مایع میان بافتی را جمع آوری کرده و آن را به درون گره های لنفاوی فیلتر می کنند، سپس آن را از طریق شریان توراسیک، مجاری لنفاوی و رگهای لنفوئیدی بهم پیوسته (که در شکل نشان داده نشده) به جریان خون باز می گردانند. در ضمن، فراموش نکنیم که سیستم رگهای لنفاوی مثل سیستم عروق خونی پیوسته نیست.

تصویر و توضیحات برگرفته و با اجازه از:

Jones, N., et al. (2001) Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangogenic responses. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2; 257-267

از آنجا که سلولهای بدن انسان مستقیماً با محیط خارج بدن در تماس نمی باشند سیستم گردش خون به عنوان نوعی سیستم انتقال دهنده مواد برای این سلولها عمل می کند. دو مایع مجزا در سیستم گردش خون در جریان هستند، یعنی خون و لنف. خون اکسیژن و مواد غذایی را به سمت سلولهای بدن حمل می کند و مواد را دور می سازد. همچنین خون، هورمون ها را که فرایندهای بدن را کنترل می کنند و آنتی بادیها را که با

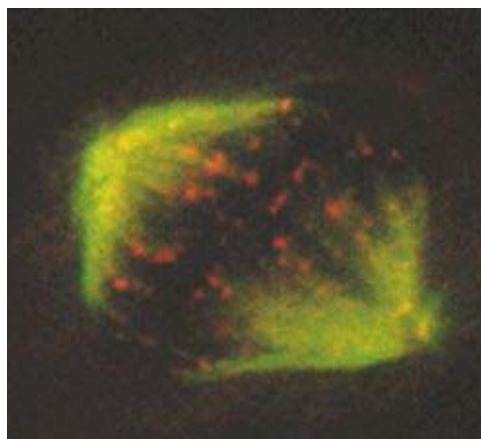
میکروارگان‌های مهاجم مبارزه می نمایند جابجا می کند. قلب، پمپی است که این سیستم انتقالی را به گردش درمی آورد. در واقع مجموعه بافت خون، قلب، و رگهای خونی سیستم گردش خون را تشکیل می دهند.

سیستم لنفاوی (یعنی لنف، گره های لنفاوی و رگهای لنفی) از طریق بازجذب مایعات اضافی و پروتئین هایی که از بافتها به جریان خون برمی گردند سیستم گردش خون را پشتیبانی می کنند و به این وسیله از تورم بافتها جلوگیری می نماید. این سیستم همچنین به عنوان نوعی سیستم دفاعی برای بدن محسوب می شود که حذف ارگان‌های بیماری زا، تولید گلبول های سفید خون و تولید آنتی بادیها را به عهده دارد.

ساختار بیوشیمیایی لنف (یعنی مایعی که در رگهای لنفاوی یافت می شود) با منشاء تولید خود لنف متفاوت است. برای مثال لنف موجود در مغز استخوان، طحال و تیموس دارای غلظت بالایی از WBC به منظور مبارزه با عوامل عفونی می باشد در حالیکه لنفی که از روده ها می آید دارای مقدار فراوانی مواد چربی است که طی فرایند هضم جذب شده است.

آسیب دیدن سیستم های لنفاوی و گردش خون بدن را نسبت به عفونت ها، بیماریها و همچنین شرایط خطرناکی مثل سرطان بیشتر حساس می سازد.

## سرطان‌ها (Cancers)



یک سلول نامیرای *HeLa cell*، که در ابتدا از یک تومور انسانی، که در حال تقسیم بود، بدست آمده است. این سلول با آنتی بادیهای آنتی توبولین (سبز) و anti-CENP-E (قرمز) رنگ شده است. CENP-E، که نوعی کینزین (Kinesin) است، به سانترومرهای کروماتیدهای خواهری جفت شده در فاز متافاز متصل می باشد.

تصویر، با اجازه و تهیه شده توسط Tim Yen و همکاران دانشگاهی ایشان، در

Fox Chase Center, PA, USA, Reproduced from Endow, SE (1993) Trends Genet. 9, 52-55.

سرطان زمانی اتفاق می افتد که تقسیم سلولی از کنترل خارج شود. معمولاً تنظیم فرایند تقسیم سلولی بسیار شدید صورت گرفته و شبکه ای از سیگنال ها را شامل می شود که با یکدیگر عمل می کنند تا مشخص کنند که چه موقع سلول می تواند تقسیم شود، چند بار این اتفاق می تواند رخ دهد و چگونه این خطاها را می توان اصلاح کرد. در واقع، جهشها در یک یا چند نقطه برجسته از این شبکه می توانند ماشه سرطان را بکشند و آغازگر سرطان باشند، که این امر به واسطه مواجهه با برخی از فاکتورهای محیطی (مثل مصرف تنباکو) یا به علت نوعی استعداد ژنتیکی و یا هر دو عامل می باشد. معمولاً، چندین فاکتور محرک سرطان قبل از اینکه فرد دچار رشد بدخیم سلولها شود، باید وجود داشته باشند: هر چند استثنایی هم وجود دارند، ولی بطور کلی هیچ یک از فاکتورها به تنهایی کافی نیستند.

مکانیسم غالب برای تظاهر سرطان ها شامل موارد زیر است: ۱- نارسایی مسیرها و روشهای اصلاح DNA، ۲- تغییر<sup>۱</sup> یک ژن طبیعی به یک ژن سرطانزا<sup>۲</sup>، ۳- اختلال عملکرد ژن سرکوب کننده تومور<sup>۳</sup>

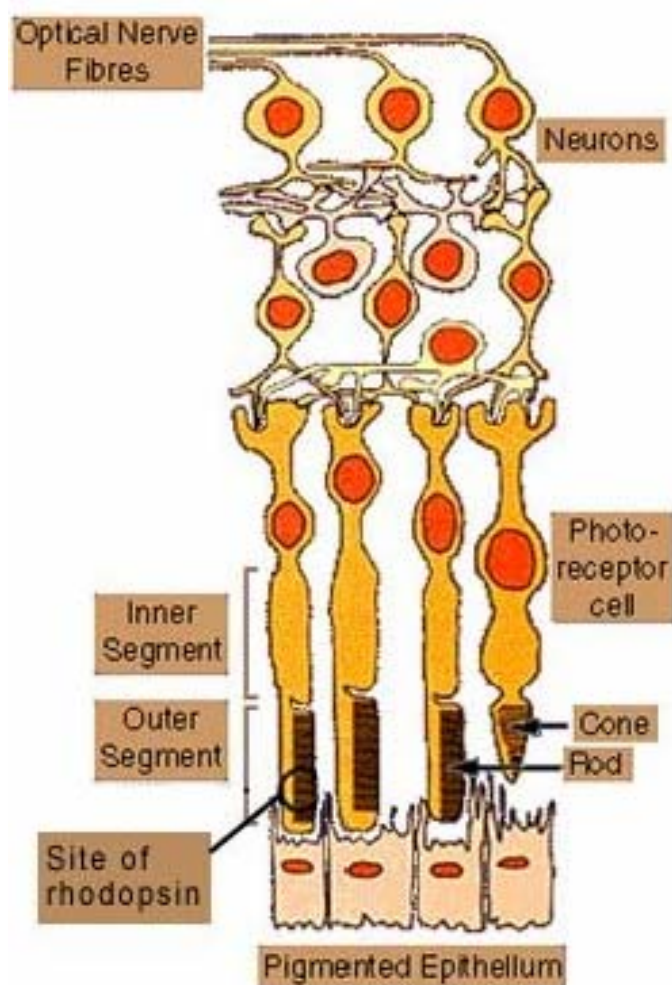
<sup>۱</sup> - transformation

<sup>۲</sup> - Oncogene

<sup>۳</sup> - tumor supressor gene



### بیماری‌های چشم (Diseases of the Eye)



در چشم، نور از طریق مردمک وارد شده، توسط قرنیه و عدسی متمرکز و معکوس می‌گردد، و سپس به شبکیه تابیده می‌شود که در پشت چشم قرار دارد. شبکیه حاوی چند لایه سلول است، که در بالا نشان داده شده‌اند. تنها مرحله حساس به نور در بینایی در قطعه بیرونی سلولهای گیرنده نور صورت می‌گیرد، و این مرحله توسط مولکول ردوپسین کاتالیز می‌گردد. نور باعث می‌شود شکل ردوپسین تغییر یابد، که این امر باعث برآه افتادن یک پیام از طریق لایه‌های سلولی می‌شود که شبکیه را می‌سازند، این فرایند نیز به نوبه خود نوعی پیام عصبی را به مغز می‌فرستد. (برگرفته و با اجازه از:

Gebhard Schertler's web page, MRC-LMB, Cambridge, UK)

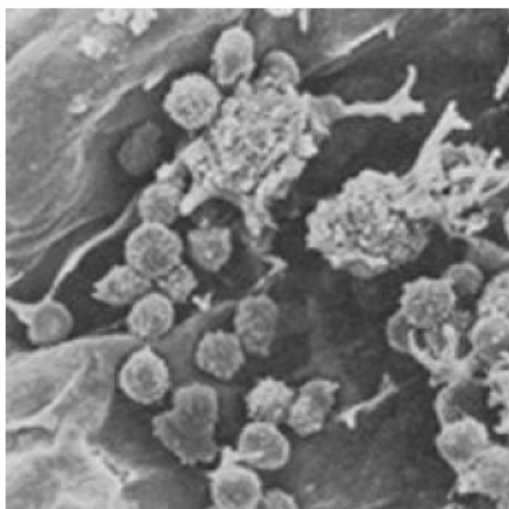
عملکرد چشمان ما آنست که به ما اجازه میدهند تا اشیاء پیرامونمان را در فاصله‌های متغیر و تحت شرایط مختلفی از نور ببینیم. این عملکرد بوسیله‌ی آرایش بسیار پیچیده لایه‌ها و ساختارهای موجود در چشم به دست می‌آید. به علاوه دو محفظه از مایع شفاف (زجاجیه و زلالیه) بافت چشم را تغذیه می‌کنند و به حفظ دائمی شکل چشم ما کمک می‌کنند.

چشم از سه لایه تشکیل شده است: یک پوشش سفید محافظت کننده خارجی که صلبیه نامیده می‌شود، یک لایه میانی (مشیمیه) که حاوی رگهای خونی تغذیه کننده چشم و یک لایه داخلی (شبکیه) که شامل اعصابی است که اطلاعات را جهت پردازش به مغز انتقال می‌دهد.

قرنیه بخش شفافی است که در ناحیه جلویی چشم قرار دارد و باعث خمیدگی پرتوهای نور میشود. عنبیه، که ناحیه انتهایی مشیمیه می‌باشد، قسمت رنگی چشم بوده و از یک بافت اسفنجی تشکیل گردیده است. مردمک (سیاه) سوراخی در عنبیه است که به نور اجازه می‌دهد تا وارد چشم شود. سپس عدسی کمک می‌کند تا پرتوهای نور بر روی گیرنده‌های نوری متمرکز گردند که اینها نیز به نوبه خود باعث جذب و تبدیل نور به سیگنالهای الکتریکی گشته و اطلاعات را منتقل میکند. عصب بینایی شامل فیبرهایی است که این سیگنالها را جهت تفسیر اجسام دیده شده به مغز انتقال می‌دهد.

با پیشرفتهای اخیر پدید آمده در تکنیکهای ژنتیک مولکولی، ژنهای جدیدی که باعث بیماری چشم میشوند به سرعت در حال شناسایی هستند، مثل بیماریهایی که در اینجا بحث خواهند شد. در بسیاری موارد این یافته‌ها این امکان را برای محققان فراهم می‌کنند تا استراتژیهای ابداع کنند که از بیماریهای ژنتیکی چشم پیشگیری نموده یا سرعت پیشرفت آنها را کند کنند.

## بیماریهای سیستم ایمنی (Diseases of the Immune System)



ریز تصویر میکروسکپ الکترونی نگاره (Scanning electron micrograph) از غده لنفاوی. سلولهای بزرگ که دارای سیتوپلاسم کشیده هستند، ماکروفاژ می باشند؛ سلولهای گرد و کوچکتر لنفوسیتها هستند. یک سلول قرمز خونی که دو طرف آن مقعر است نیز در سمت چپ دیده می شود. ریز تصویر تهیه شده توسط:

Willem van Ewijk, Dep Immunology, Erasmus University of Rotterdam, The Netherlands.

سیستم ایمنی سیستمی بسیار پیشرفته و پیچیده بوده که در عین حال وظیفه ای ساده دارد یعنی یافتن و کشتن عوامل مهاجم. اگر شخصی با نقص شدید در سیستم ایمنی متولد شود در اثر عفونت ویروسی، باکتریایی، قارچی و یا انگلی خواهد مرد. در نقص ایمنی مرکب شدید<sup>۱</sup>، فقدان یک آنزیم به این معناست که فراورده های زائد سمی که درون سلولهای سیستم ایمنی ساخته می شوند آنها را از بین برده و بنابراین سیستم ایمنی را تخریب می کنند. همچنین فقدان سلولهای سیستم ایمنی اساس بروز سندرم دی جورج<sup>۲</sup> می باشد. رشد و نمو نامناسب غده تیموس به این معنی است که تولید سلولهای T کاهش یافته است. بیشتر اختلالات ایمنی دیگر ناشی از پاسخهای ایمنی اضافی و یا نوعی حمله خودایمنی می باشد. آسم، تب مدیترانه ای خانوادگی و بیماری کورون<sup>۳</sup> (بیماری التهابی روده) همگی ناشی از واکنش بیش از حد سیستم ایمنی هستند در حالیکه سندرم چند غده ای اتوایمیون<sup>۴</sup> و بعضی از فرم های دیابت ناشی از حمله سیستم ایمنی به سلولها و ملکولهای خودی است. یکی از نقشهای کلیدی سیستم ایمنی توانایی تمایز بین عوامل مهاجم و سلولهای خودی بدن می باشد. زمانیکه بدن برای تشخیص این دو دچار مشکل می شود پاسخ به سلولها و ملکول های خودی منجر به بیماریهای خودایمنی<sup>۵</sup> می گردد.

<sup>۱</sup> - severe combined immunodeficiency

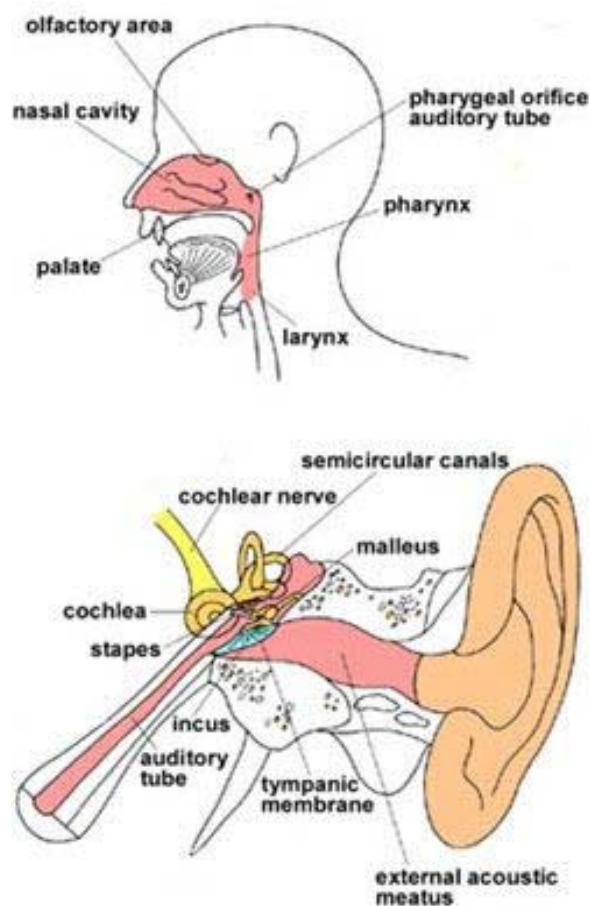
<sup>۲</sup> - DiGeorge syndrome

<sup>۳</sup> - Crohn's disease

<sup>۴</sup> - autoimmune polyglandular syndrome

<sup>۵</sup> - autoimmune diseases

## گوش و بینی و گلو (Ear, Nose, and Throat)



گوش، بینی و گلو از نظر عملکرد با یکدیگر مرتبط هستند، بنابراین اغلب اوقات بیماری‌های آنها نیز یکدیگر را متاثر می‌کنند. گوش از طریق شیپور استاش (Eustachian tube) به بینی و گلو ره دارد و در نهایت به حلق ختم می‌شود.

برگرفته و با اجازه از:

University of Maryland Medical School,  
Otolaryngology Health guide.

در داخل ساختمان‌های گوش، بینی و گلو مکانیسم‌های پیچیده و وابسته به یکدیگر وجود دارند که به فرد اجازه می‌دهند که صدا تولید کند، بشنود، تعادل خود را حفظ نماید، نفس بکشد و ببلعد. از گذشته در کارهای پزشکی، درمان بیماری‌های گوش، اتولوژی، همراه با درمان بیماری‌های چشم بوده است. با ایجاد رشته حنجره‌شناسی<sup>۱</sup>، که مطالعه گلو می‌باشد، در اواخر قرن ۱۹، رابطه گوش و گلو شناخته شد. بدین ترتیب دانش دیگری پدید آمد که آنرا گوش-حلق‌شناسی<sup>۲</sup> نامیدند.

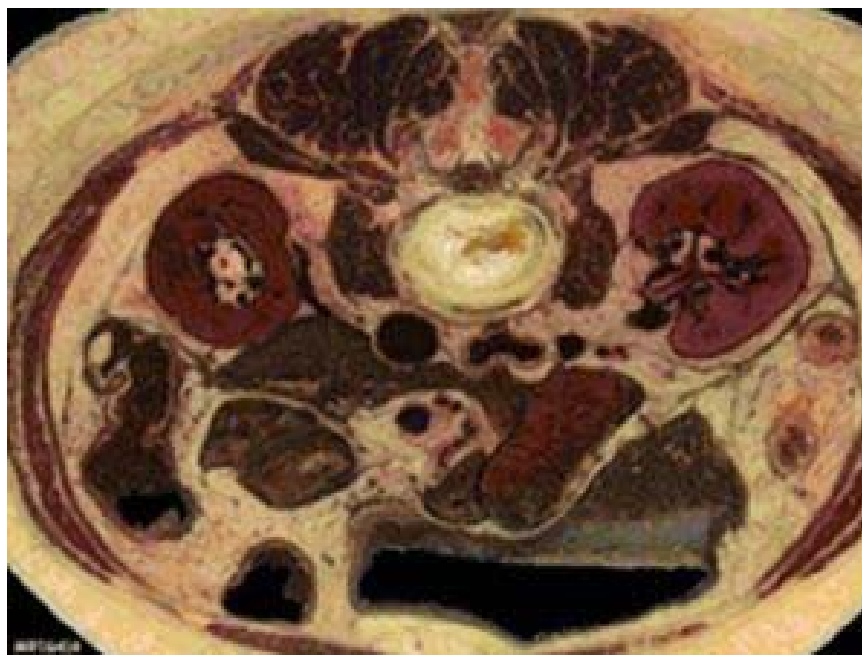
<sup>۱</sup> - laryngology

<sup>۲</sup> - otolaryngology

بسیار از مردم برای درمان عفونت‌های گوش، کاهش شنوایی و مشکلات سینوس به متخصص گوش-حلق شناس، یا همان اتولارینگولوژیست، مراجعه می‌کنند. در واقع گوش-حلق شناسی درمان بسیاری از حالت‌های مختلف بیماری، از قبیل: گیجی، جراحی پلاستیک و ترمیمی صورت، سرطان سر و گردن، از دست دادن شنوایی، مشکلات لارنکس و سینوس، دشواری‌های بلع، تومورهای اعصاب شنوایی و ایجاد صدا را در شامل می‌شود.

در زمان تشخیص بیماری‌های گوش، گلو و بینی بسیار مهم است که بیماری‌های ژنتیکی را از بیماری‌هایی که تحت تاثیر محیط هستند، افتراق دهیم. این کار معمولاً دشوار است زیرا نمای بالینی مشابه بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های تحت تاثیر محیط ممکن است توسط فاکتورهای محیطی مختلف و یا توسط ژن‌های مختلف و یا گروهی از ژن‌ها ایجاد شده باشند.

## بیماریهای اختصاصی زنان (Female-Specific Diseases)



نمایی از مقطع عرضی بدن یک زن

برگرفته از:

Visible Human Project, National Library of Medicine

تحقیقات زیست پزشکی تفاوت‌های زیست شناختی بین زنان و مردان را در تقریباً همه اعضا و سیستم‌های بدن نشان داده‌اند. همچنین تحقیقات اساس ژنتیکی و مولکولی تعدادی از تفاوت‌های مبتنی بر جنسیت<sup>۱</sup> در حالت سلامت و بیماری را مشخص ساخته‌اند، که برخی از آنها مربوط به ژنوتیپ هستند - که در زنان XX و در مردان XY است.

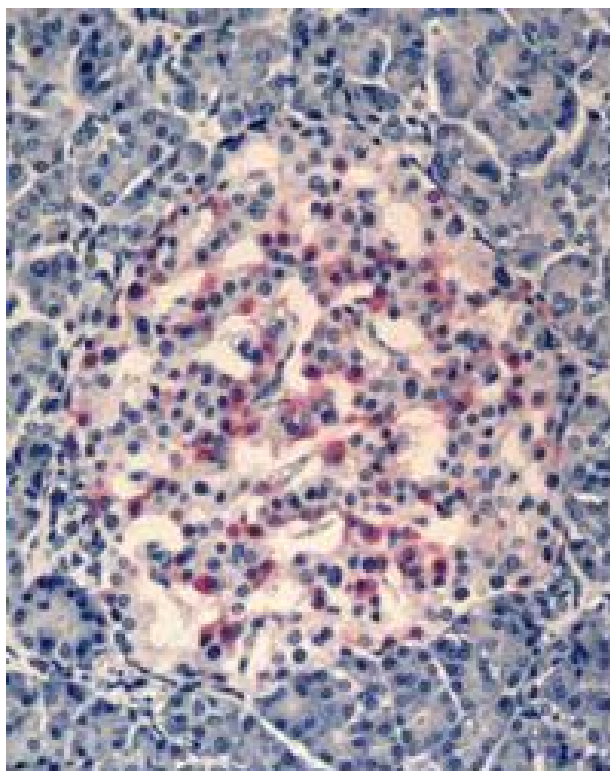
این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که تفاوت‌های بسیار زیادی در اساس بیوشیمی سلولی زنان و مردان وجود دارد که می‌تواند بر سلامت فرد تاثیر بگذارند. بسیاری از این تفاوت‌ها از تفاوت‌های رژیم هورمونی که مردان و زنان در معرض آن قرار می‌گیرند نمی‌باشند بلکه نتیجه مستقیم تفاوت‌های ژنتیکی بین دو جنس می‌باشند.

انجام مطالعات بیشتر راجع به نقش‌های نسبی ژن‌های کروموزوم جنسی احتمالاً دلایل روشنی برای توضیح برخی بیماری‌های (ژنتیکی مشترک) بین هر دو جنس یا بیماری‌های متفاوت بین آنها را مشخص سازد. درک اساس این تفاوت‌های مبتنی بر جنسیت همچنین می‌تواند برای ایجاد روش‌های جدید جهت پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها حائز اهمیت باشند.

<sup>۱</sup> - gender-based differences



### غدد و هورمون‌ها (Glands and Hormones)



پانکراس هورمون‌های انسولین، گلوکاگن و سوماتواستاتین را تولید می‌کند. این هورمون‌ها در گروهی از سلول‌ها ساخته می‌شوند که تحت عنوان جزایر لانگرهانس می‌باشند. یکی از این جزایر در شکل بالا نشان داده شده است. بطور میانگین پانکراس انسان حدود یک میلیون جزیره دارد، که هر کدام از آنها متشکل از چهار نوع سلول هستند. در واقع بطور اختصاصی سلول‌های آلفا هورمون گلوکاگن و سلول‌های بتا انسولین می‌سازند، که این دو هورمون با همدیگر مسئول کنترل متابولیسم قند هستند؛ سلول‌های دلتا نیز سوماتواستاتین می‌سازند، که هورمون رشد، انسولین، گلوکاگن و ترکیبات فعال دیگری که اثر فیزیولوژیک دارند را مهار می‌نماید. برگرفته و با اجازه از:

Brown Medical School Slide Collection.

سیستم درون ریز<sup>۱</sup> مجموعه‌ای پیچیده از غدد تولیدکننده هورمون است که اعمال اساسی بدن مثل متابولیسم، رشد و تمایز جنسی را کنترل می‌کند. غدد درون ریز بدن عبارتند از: غدد صنوبری، هیپوفیز، تیروئید و پاراتیروئید، تیموس، فوق کلیه‌ها، پانکراس، تخمدان (در خانم‌ها) و بیضه‌ها (در آقایان). هورمون‌ها ملکول‌های پیام دهنده شیمیایی هستند که توسط غدد درون ریز تولید شده و مستقیماً به درون خون ترشح میشوند. آنها به درون خون می‌روند تا به بافت‌ها و اندام‌های دورتر یعنی جایی که بتوانند به جایگاه‌های سلولی ویژه که گیرنده نامیده میشوند اتصال یابند. هورمون‌ها با اتصال به گیرنده‌ها، پاسخ‌های مختلفی را در بافت‌هایی که حاوی گیرنده برای آنها هستند القاء می‌کنند.

<sup>۱</sup> - endocrine system

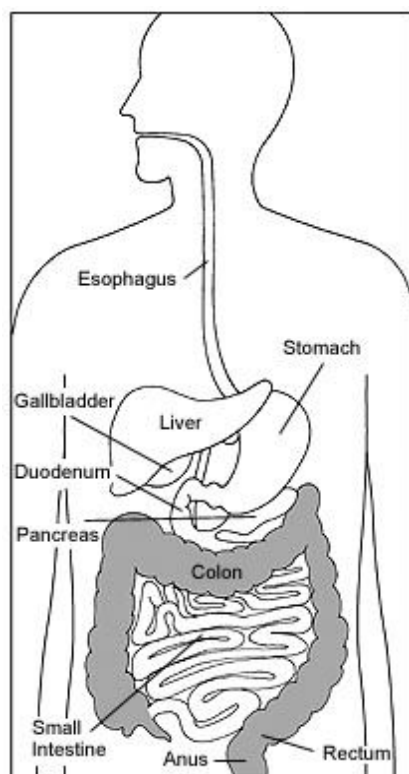
علاوه بر اندام‌های درون ریز اصلی بسیاری دیگر از سلول‌ها در بدن هورمون ترشح می‌کنند. سلول‌های عضلانی در دهلیز قلب و سلول‌های اپیتلیال موجود در معده و روده کوچک مثالهایی از آنچه هستند که گاهی سیستم درون ریز پراکنده<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. اگر اصطلاح هورمون‌ها را بطور وسیع برای تمام پیام‌های شیمیایی مترشحه تعریف کنیم بنابراین بطور بالقوه تمام سلول‌ها میتوانند بخشی از سیستم درون ریز محسوب گردند.

پیشرفت در علم ژنتیک ملکولی منجر به درک وسیعی از مکانیزم‌های اختلالات درون ریز ارثی خاص خواهد شد. در این بخش از کتاب ژن‌ها و بیماری‌ها بر بیماری‌هایی که برای آنها نقص ژنی اولیه شناسایی شده یا اخیراً شناسایی شده اند متمرکز می‌باشد.

---

<sup>۱</sup> - "diffuse" endocrine system

## سیستم گوارشی (The Digestive System)



گوارش فرایند تبدیل غذا به سوخت برای تامین انرژی و حفظ ساختار بدن است. مسیر گوارش مجموعه ای از اندام های میان تهی چسبیده به مجرای طولانی و پیچ خورده از دهان تا مخرج است. داخل این مجرا آستری است که مخاط نامیده می شود. داخل دهان، معده و روده کوچک، مخاط دارای غدد کوچکی است که برای کمک به هضم غذا آنزیم ها را تولید می کنند. همچنین دو ارگان گوارشی توپر، یعنی کبد و پانکراس نیز آنزیم هایی تولید می کنند که از طریق مجراهای کوچک به روده ریخته می شوند.

در طول پروسه گوارش، غذا از گلو پایین رفته، از مری عبور کرده، وارد معده می شود، یعنی جایی که شکسته شدن غذا ادامه می یابد. غذای نیمه هضم شده از داخل مجرای کوتاهی که دئودنوم یا دوازدهه<sup>۱</sup> نامیده می شود و قسمت اول روده کوچک است، عبور می کند. همچنین ژژنوم<sup>۲</sup> و ایلئوم<sup>۳</sup> قسمت هایی از روده کوچک هستند. کبد، کیسه صفرا و پانکراس آنزیم ها و موادی که به هضم کمک می کنند، را تولید می نمایند. زمانی که روند هضم کامل شد، مواد زائد حاصله به سمت قولون<sup>۴</sup> پایین می روند. قولون و

<sup>۱</sup> - duodenum

<sup>۲</sup> - jejunum

<sup>۳</sup> - ileum

<sup>۴</sup> - colon

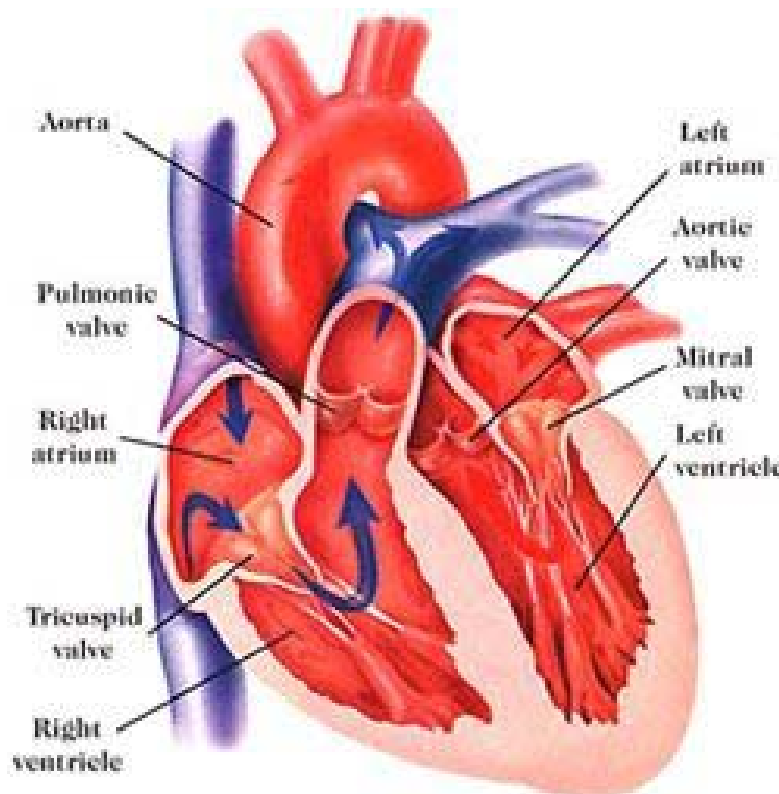
راست روده<sup>۱</sup> قسمت هایی از سیستم گوارش بدن هستند که مواد مغذی غذا را برمی دارند و مواد زائد را ذخیره می کنند تا اینکه از بدن دفع گردند. قولون و راست روده با یکدیگر یک مجرای طویل و عضلانی را که روده بزرگ نامیده می شود، تشکیل می دهند.

سلامت سیستم گوارش شما با شیوه زندگیتان بسیار مرتبط است - مثلاً غذایی که می خورید، مقدار فعالیت بدنی که دارید، سطح احساس امنیت و فشار روحی که در روز دارید. با این وجود، برخی از بیماری های گوارشی، از قبیل آنهایی که در اینجا بحث می شود، به نظر می رسد ارثی بوده یا ریشه گرفته از عفونت باشند. برای سایر بیماری ها دلیل شناخته شده ای وجود ندارد.

---

<sup>۱</sup> - rectum

### قلب و رگهای خونی (The Heart and Blood Vessels)



آناتومی قلب انسان

برگرفته و با اجازه از:

Department of Cardiothoracic Surgery, USC.

اکسیژن برای زندگی حیاتی است زیرا سوخت مورد نیاز تمام عملکردهای بدن را تامین می‌کند. نقش قلب پمپاژ خون سرشار از اکسیژن به تمام سلولهای بدن می‌باشد. رگهای خونی، شبکه‌ای بهم پیوسته شامل شریانچه‌ها، شریانها، مویرگها، وریدچه‌ها و وریدها هستند که مسیری فراهم می‌کنند تا خون در آن حرکت کند. شریانها گذرگاهی برای مبادله خون می‌باشند و بزرگترین آنها آئورت است. آئورت از قلب منشعب شده و به تعداد زیادی شریانهای کوچکتر تقسیم می‌گردد که دیواره‌های ماهیچه‌ای دارند و قطر دایره‌ای آنها طوری تنظیم شده که جریان خون به ناحیه خاصی از بدن را افزایش یا کاهش میدهند. مویرگ‌ها دیواره‌های نازک دارند؛ اینها رگهایی با انشعابات بسیار زیادند که بافتها را تغذیه کرده و مواد زائد را جمع‌آوری می‌نمایند تا برای دفع به ششها، کبد و کلیه برگردانند. مویرگها به وریدچه‌هایی می‌رسند که مواد زائد را به وریدهای بزرگی که به قلب راه می‌یابند برگردانند. وریدها خون بدون اکسیژن را به ششها حمل می‌کنند تا اکسیژن بیشتری بگیرد و دوباره به قلب برگردد.

چهار نوع بیماری ماهیچه قلب شایع شامل پرفشاری خون، بیماری عروق کرونر قلب، سکته قلبی و بیماری رماتیسم قلبی می‌باشند. سایر فرم‌ها شامل اختلال ضربان قلب<sup>۱</sup>، بیماریهای مربوط به شریانها،

<sup>۱</sup> - arrhythmias

شریانچه‌ها و مویرگ‌ها، نقص‌های مادرزادی، بیماری‌های مربوط به دریچه‌های قلبی، اختلالات گردش خون ریوی و اختلالات وریدها و عروق لنفی می‌باشند. بعضی از این اختلالات نتیجه تولید بیش از حد سلولهای رگهای خونی<sup>۱</sup> است در حالیکه سایر موارد ناشی از ناهنجاریهای ماهیچه‌ای می‌باشد. مابقی بیماریهای قلبی ناشی از التهاب عروق خونی یا تشکیل ذرات چربی تحت عنوان پلاک<sup>۲</sup> می‌باشند.

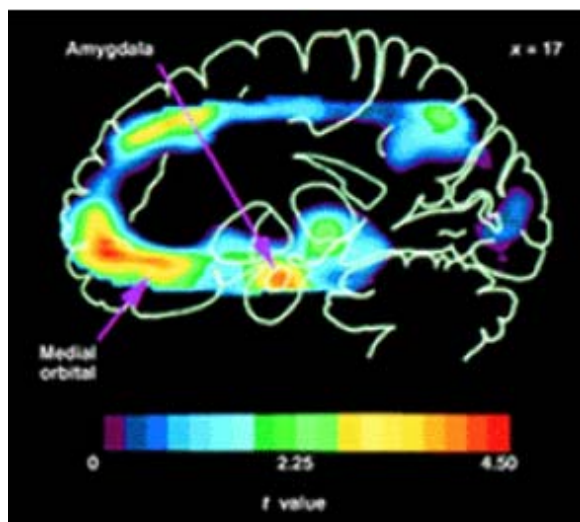
---

<sup>۱</sup> - the over production of blood vessel cells

<sup>۲</sup> - plaque



### سیستم عصبی (Nervous System)



یکی از عمده ترین زمینه هایی که ژنتیک مولکولی نقش مهمی را در آینده آن بازی خواهد کرد، بیماری های پیچیده ای نظیر شیذوفرنی و افسردگی است. شکل فوق مناطقی که جریان خون در آنها افزایش یافته (نقاط قرمز) در آمیگدال سمت چپ و کورتکس اوربیتال میانی را در فردی مبتلا به افسردگی فامیلی ماثور نشان می دهد. اساس مولکولی این بیماری و بیماریهای مثل آن برای مطالعات آینده هنوز بعنوان چالشی بزرگ محسوب می گردند.

برگرفته و با اجازه از:

Andreasen, NC (1997) Science 275, 1586-1593.

مغز و سیستم عصبی شبکه پیچیده ای از سیگنال های الکتریکی ایجاد می کنند که مسئول هماهنگ کردن عضلات، حسهای پیکری، گفتار، حافظه، تفکر و احساسات است.

بیماری های متعددی که مستقیماً سیستم عصبی را متاثر می کنند نوعی مؤلفه ژنتیکی دارند: برخی از آنها ناشی از جهش در یک ژن است و برخی دیگر نیز ثابت شده که دارای چندین حالت پیچیده توارث هستند.

با توجه به دانش ژرف ما از پاتورنز بیماری های تخریب کننده اعصاب<sup>۱</sup>، نیاز است تا در رابطه با جنبه های عام این بیماریها کار کنیم: پلاک های مغز در بیماریهای آلزایمر و اجسام انکلوزیونی که در بیماری پارکینسون یافت می شوند و شامل حداقل یک ترکیب عمومی هستند، در حالیکه در بیماری هانتینگتون،

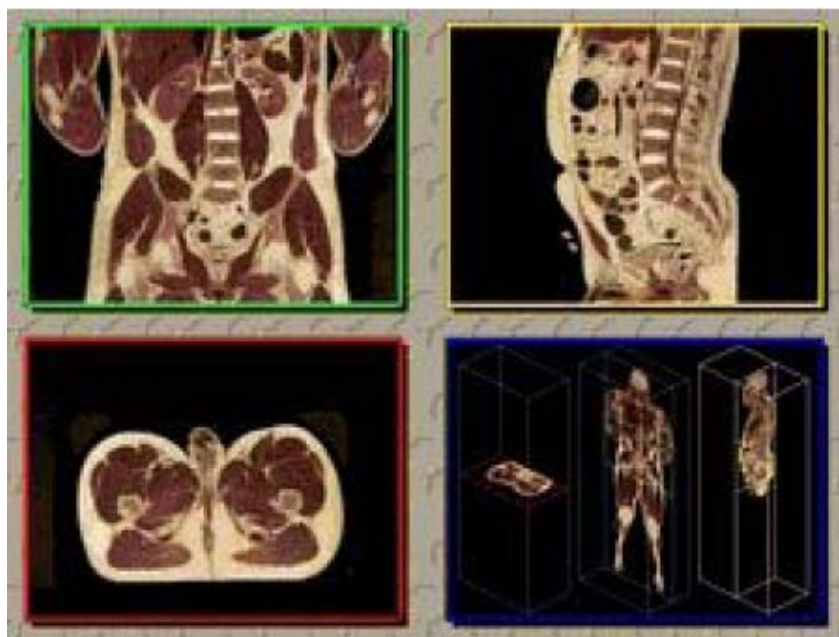
<sup>۱</sup> - neurodegenerative disorders

سندروم X شکننده و آتروفی مغزی-نخاعی که همگی ناشی از بیماری‌های حاصل از "جهش پویا"<sup>۱</sup> هستند و در آنها نوعی گسترده شدن توالی تکرار شونده DNA مشاهده می‌شود. فرایند آپتوز، و همچنین وقایع انتقال پیام‌های داخل سلولی، نیز به عنوان مکانیسم‌های مولکولی دیگر دخیل در چندین بیماری تخریب کننده عصبی مطرح هستند. همچنین بیوستز میلین و تنظیم نقل و انتقال کلسترول به ترتیب در بیماری‌های دندان شارکوت - ماری و نیمن پیک دیده می‌شود.

---

<sup>۱</sup> - dynamic mutation

### بیماری‌های اختصاصی مردان (Male-Specific Diseases)



تصویری اصلی تهیه شده با نرم افزار جستجوگر ظاهرکننده اجزاء بدن انسان (مرد شفاف)، برگرفته از پروژه انسان شفاف، کتابخانه ملی طب.

کدام نوع مکانیسم‌های زیست شناختی در پس تشکیل ژنهای مختلف نهفته اند؟ اکنون برخی دانشمندان اظهار می دارند که اعضاء بدن مرد و زن به نحوی از یکدیگر تمایز می یابند که برآمده از کروموزومها می باشد، نه هورمون‌ها، و معتقداند که هر عضوی در بدن- و نه فقط اعضایی که مربوط به تولید مثل هستند- ظرفیت این را دارد که بر اساس نوع جنسیت فرد به یک محرک پاسخ دهد. برای مثال، نمودهای اختصاصی یا مختص به جنس زیست شناختی انسان در پوست، استخوان، قلب و مغز قابل مشاهده اند، و شواهدی نیز در این خصوص بدست آمده اند. بعلاوه بسیاری از بیماری‌ها در زنان و مردان با جلوه های متفاوت بروز می یابند.

پژوهشگران در حال کار برای شناسایی و درک تفاوت‌های مربوط به علت، پیشگیری، درمان و تاثیر بیماری‌ها و شرایطی هستند که صرفاً مربوط به جنس مرد یا جنس زن می باشند، یا بیماری‌هایی که مرد و زن را به شکلهای متفاوت مبتلا می نمایند- که در همه این موارد تاکید بر جنسیت<sup>۱</sup> و جنس<sup>۲</sup> فرد بعنوان متغیرهای کلیدی می باشد. چنین تفاوت‌هایی می توانند اثری قابل توجه بر روند پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها در هر دو جنس مرد و زن بگذارد.

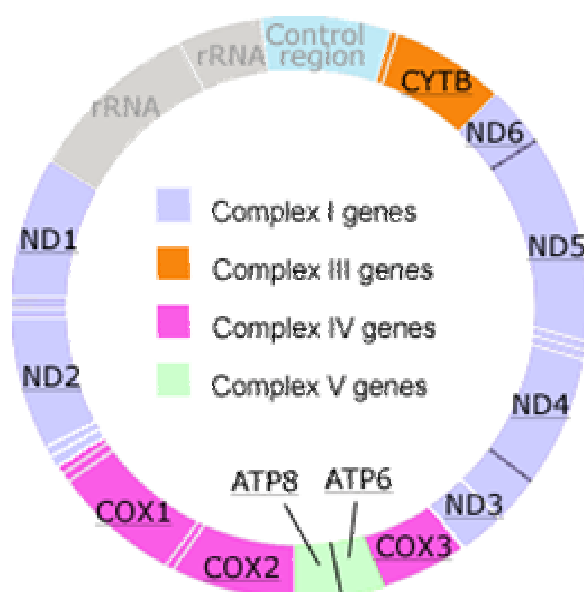
<sup>۱</sup> - gender

<sup>۲</sup> - sex

### میتوکندری و بیماری‌های آن (Mitochondria and Disease)

بیش از چند بلیون سال پیش، باکتری‌هایی که قادر بودند در مسیر متابولیسمی خود از اکسیژن استفاده کنند، در سلول‌هایی که نمی توانستند از اکسیژن استفاده کنند، کولونیزه شدند. این برقراری ارتباط بسیار موفقیت آمیز بود- باکتری‌ها از حفاظت سلول برخوردار شده بودند، و سلول‌ها از افزایش تولید انرژی با استفاده از متابولیسم هوازی بهره مند گردیده بودند. به مرور زمان باکتری‌ها تبدیل به چیزی گشتند که امروزه ما به آنها می گوئیم میتوکندری. در واقع میتوکندری‌ها را که در همه سلول‌های بدن انسان یافت می شوند "نیروگاه سلول" می گویند زیرا در آنجاست که ATP ساخته می شود.

از آنجا که میتوکندری‌ها منشاء باکتریایی دارند، تنها ارگانیسم‌هایی هستند (به جز هسته سلول) که حاوی



DNA می باشند. ژنوم میتوکندریایی از چند جهت با ژنوم هسته سلول فرق دارد- ژنوم میتوکندری خیلی کوچکتر است، فقط ۳۷ ژن را کد می کند و حلقوی شکل می باشد. تنها ۱۳ ژن میتوکندریایی پروتئین کد می کنند و مابقی ژن‌ها برای ساخت RNAها می باشند.

میتوکندری‌ها در زنجیره تنفسی قرار گرفته اند که زنجیره ای متشکل از پروتئین‌ها مرکب است (پروتئین‌های مرکب I تا V) که در غشاء داخلی میتوکندری به ترتیب قرار گرفته اند. برخی از زیرواحدهای پروتئینی که کمپلکس‌های پروتئینی را تشکیل می دهند توسط DNA میتوکندریایی (mtDNA) کد می شوند، مابقی پروتئین‌ها توسط DNA هسته سلول کد می شوند. کمپلکس‌های I، III و IV از خلال غشاء میتوکندری پروتون‌ها را پمپ می نمایند و ATP در اثر جریان یافتن پروتون‌ها به پشت غشاء، بوسیله کمپلکس V که نوعی ATPase است، ساخته می شود.

نقص‌های DNA میتوکندریایی<sup>۱</sup> (mtDNA)

ژنوم میتوکندریایی حاوی ژن‌هایی است که کمپلکس‌های پروتئینی زنجیره تنفسی را کد می نماید. روی علائم ژنی کلیک کنید تا اطلاعات بیشتری کسب نمایید.

ناحیه کنترل: ناحیه ای است که کد کننده نمی باشد و فرایند ترجمه و همانند سازی ژنوم میتوکندریایی را تنظیم می کند.

RNA: rRNA ریبوزومی

خطوط سفید: ژن‌های RNA ناقل

بصورت مادرزادی به ارث می رسند. در دوره باروری، میتوکندری‌های اسپرم از بین می روند در حالیکه میتوکندری‌های سلول تخم حفظ می شوند. بنابراین، DNA میتوکندری‌های یک فرد شبیه به مادرش می

<sup>1</sup> - mitochondrial DNA (mtDNA)

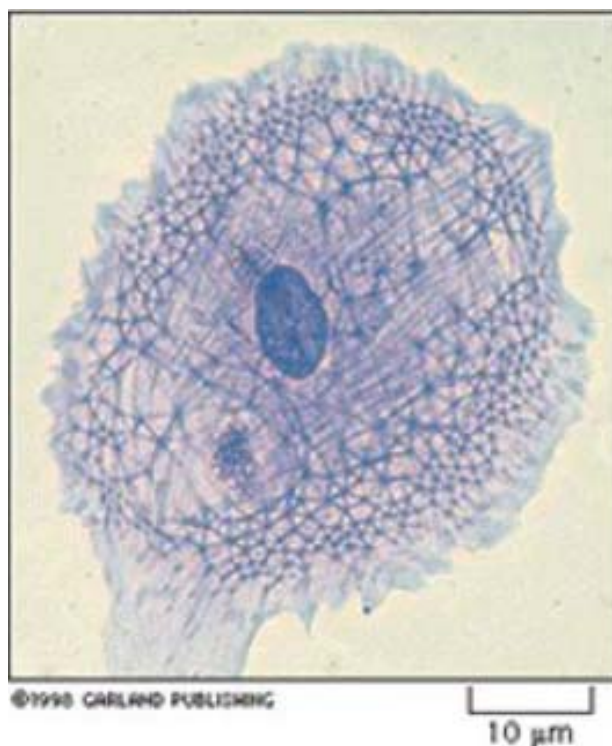
باشند. به این شکل، بیماریهای میتوکندریایی می توانند هم مردان و هم زنان را مبتلا نمایند، اما فقط توسط زنان به فرزندانشان انتقال می یابند.

بطور طبیعی سلولها حاوی هزاران کپی از DNA میتوکندریایی هستند که همگی یکسان اند. چنانچه جهشی در DNA میتوکندریایی رخ دهد یا به ارث برسد، سلولها حاوی هر دو نوع DNA طبیعی و جهش یافته خواهند بود. این حالت مرکب (DNA میتوکندریایی طبیعی و جهش یافته) را اصطلاحاً هتروپلاسمی<sup>۱</sup> می گویند. برای اینکه علائم بیماری بوقوع پیوندد، یک حداقل تعداد DNAهای میتوکندریایی جهش یافته باید در سلول موجود باشند- این حالت را می گویند اثر آستانه. هنگامیکه تعداد کپی های جهش یافته DNA میتوکندریایی بیش از حد آستانه باشند، ابتدا بافتهایی که بیشترین وابستگی به مصرف انرژی را دارند (مثل سیستم عصبی و عضلانی) تحت تاثیر قرار می گیرند و به همین دلیل است که بیماریهای میتوکندریایی علائم نورلوزیک و مشکلات حرکتی را به همراه دارند.

---

<sup>1</sup> heteroplasmy

## عضله و استخوان (Muscle and Bone)



یک سلول فیبروبلاست کشت داده شده (سلول بافت همبند) که با رنگ آبی کوماسی رنگ آمیزی شده است، این رنگ نوعی رنگ عمومی برای پروتئین‌هاست. بسیاری از ساختارهای رشته ای، که در کنار یکدیگر تشکیل اسکلت سلولی را می دهند، را می توان ملاحظه نمود. قسمت تخم مرغی شکل مرکزی هسته می باشد. (برگرفته، و با اجازه، از:

Alberts et al. (1998) Essential Cell Biology, Garland Publishing Inc.)

اسکلت تکیه گاهی است که ماهیچه ها از طریق رباطها به آنها می چسبند و نیرو اعمال می شود. چند بیماری وجود دارند که به دلیل نقص در ژنهایی که برای تشکیل و عملکرد ماهیچه ها و بافتهای همبند حائز اهمیت اند به وجود می آیند. (بافت همبند واژه ی گسترده ای است که شامل استخوانها، غضروف و رباطها می شود).

بروز نقص در فیبریلین<sup>۱</sup> - که انوعی از پروتئینهای بافت همبند می باشند که در ساخت بافت قوی و دارای قدرت انعطاف پذیری حائز اهمیت است- باعث سندرم مارفان<sup>۲</sup> می شود در حالیکه دیسپلازی دیستروفیک ناشی از نقص ناقل گروه سولفات است که این ناقل در بافت غضروف یافت می شود.

<sup>۱</sup> - Fibrillin

<sup>۲</sup> - Marfan syndrome



دو بیماری که نشات گرفته از نقص در خود سلولهای عضلانی هستند عبارتند از: تحلیل عضلانی دوشن<sup>۱</sup> (DMD) و تحلیل قدرت انقباض عضله<sup>۲</sup>. DM نوعی بیماری ناشی از ((جهشی پویا<sup>۳</sup>)) است، که مشابه بیماری هانتینگتون می باشد، یعنی گسترده شدن یک توالی نوکلئوتیدی تکراری، اما در مورد این بیماری نوعی ژن پروتئین کیناز عضلانی نقش دارد.

DMD بیماری است که ناشی از نقصی در پروتئین اسکلت سلولی، بنام دیستروفین<sup>۴</sup> است که برای حفظ ساختار سلولی اهمیت دارد.

در حالیکه ژن سندرم الیس وان کرولد<sup>۵</sup> تعیین جایگاه شده است انتظار داریم که عملکرد پروتئین آن نیز به درک اساس مولکولی این بیماری کمک کند.

<sup>۱</sup> - Duchenne muscular dystrophy (DMD)

<sup>۲</sup> - Myotonic dystrophy (DM)

<sup>۳</sup> - dynamic mutation

<sup>۴</sup> - dystrophin

<sup>۵</sup> - Ellis-van Creveld syndrome

### بیماری‌های نوزادان (Neonatal Diseases)

ژنوم انسانی را اغلب به عنوان نوعی الگوی اولیه<sup>۱</sup> می‌خوانند که دارای تمامی اطلاعات و تجهیزاتی است که برای پدیدار شدن یک انسان با مشخصات عمومی و کامل ضروری می‌باشد. عبارت ژنوم بطور کلی اشاره دارد به مجموعه DNA و مولکولهای پروتئین متصل به آن که در یک ارگانیسم یا سلول وجود دارند. ژنوم انسانی دارای ۲۳ جفت کروموزوم است- که بصورت بسته بندی های نخ مانند ژن‌ها و سایر انواع DNA ها شکل یافته اند- و هر کدام از والدین یکی از این جفت کروموزومها را به فرزند خود اهدا می‌کند.

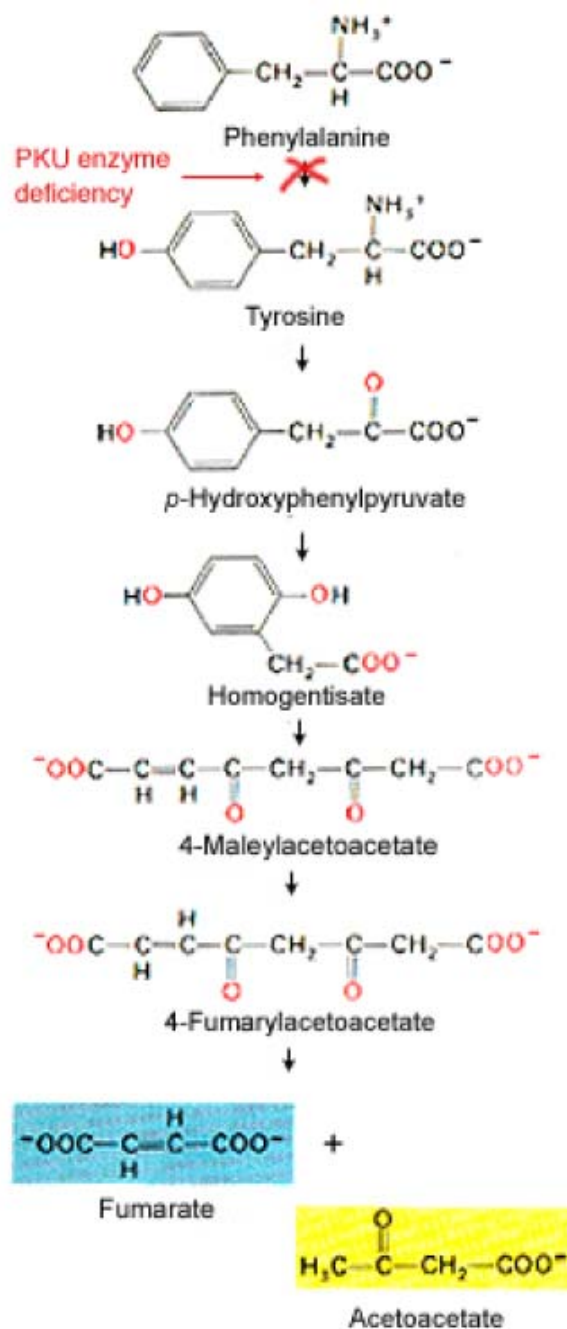
در حقیقت یک ژن نوعی توالی خاص از DNA است و درواقع واحد عملکردی توارث می‌باشد. بسیاری از ژن‌ها دارای اطلاعاتی هستند که برای ساخت یک پروتئین یا مولکول های تامین کننده نیازهای ضروری سلول لازم اند. بنابراین تغییرات هرچند ناچیز در ژن‌ها منجر به تغییرات نا چیز در پروتئین می‌گردند. اگر چه بعضی از بیماری‌های انسانی ناشی از تغییر در یک ژن منفرد از یک کروموزوم می‌باشد اما بسیاری از این بیماری‌ها حاصل تغییر در ژنهای متعدد و مسیرهای درگیر کننده پروتئینهای مختلف اند.

همانند عوامل محیطی، گمان می‌شود ژنهای بیشماری فرایندهای ضروری پیچیده و منسجم تکامل جنینی را کنترل نمایند. هنگامیکه یکی یا چندتا از این فرایندها دچار مشکل می‌شود می‌تواند منتج به زاده شدن فردی گردد که دچار نواقص و تغییرات ژنتیکی است. مطالعات دانشمندان، و بویژه آندسته از مطالعاتی که روی موجودات مدل کار می‌کنند، اطلاعاتی راجع به فرایندهای تنظیمی دخیل در تکامل انسان بدست می‌دهند و مسیرهای حیاتی که تغییرات ژنتیکی از آنها ناشی می‌گردند را مشخص می‌سازند. این اطلاعات فقط از مطالعات انسانی به دست نمی‌آیند بلکه از موجودات مدل دیگر مثل موش یا مخمر هم بدست می‌آیند که در نهایت جلوه گاهی روشن از این موضوع را به ما عطا می‌کنند که چگونه ژنهای کلیدی در سیستمهای پیچیده عمل می‌نمایند.

---

<sup>1</sup> - blueprint

# بیماری‌های تغذیه ای و متابولسمی (Nutritional and Metabolic Diseases)



آمینواسیدهای مازاد به منظور تولید انرژی تجزیه می گردند. اولین مرحله در مسیر تجزیه فنیل آلانین و تیروزین نیاز به آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز دارد. افرادی که فاقد این آنزیم هستند مبتلا به فنیل کتونوری (PKU) می شوند که یک نوع خطای متابولسمی مادرزادی است [مطلب اصلاح شده ای از بیوشیمی Stryer, L (سال ۱۹۹۸) ویراست سوم، با اجازه از W.H, Freeman and Co]

متابولیسم عبارت است از توانایی بدن برای کسب انرژی و ساخت مولکولهای مورد نیازش از چربیها، کربوهیدراتها و پروتئینهایی که می خوریم با استفاده از واکنشهای آنزیمی که به یاری مواد معدنی و ویتامینها صورت می گیرد.

این تعریف کلی شبکه پیچیده واکنشهای کاتالیز شده با آنزیمها را که در سلولها رخ می دهند از نظر دور داشته است. اگرچه این مطلب مختصری که مورد بحث قرار می گیرد به بیماریهایی اختصاص دارد که در اثر بروز خطا<sup>۱</sup> در فرایندهای متابولیکی هستند، لذا حقیقت این است که به میزان قابل توجهی نسبت به این خطاها در درون سیستم تحمل وجود دارد: اغلب اوقات بروز یک جهش در یک آنزیم اصلاً به این معنی نیست که افراد دچار نوعی بیماری خواهند شد. تعدادی از آنزیمهای دیگر نیز ممکن است برای تغییر دادن یک نوع مولکول با یکدیگر رقابت نمایند و برای انواع واسطه های متابولیکی ممکن است بیش از یک مسیر برای حصول همان نتیجه نهایی وجود داشته باشد. بیماری موقعی رخ می دهد که یک آنزیم حیاتی ناکارآمد شود، یا اینکه یک مکانیسم کنترل مسیر متابولیسمی دچار مشکل گردد.

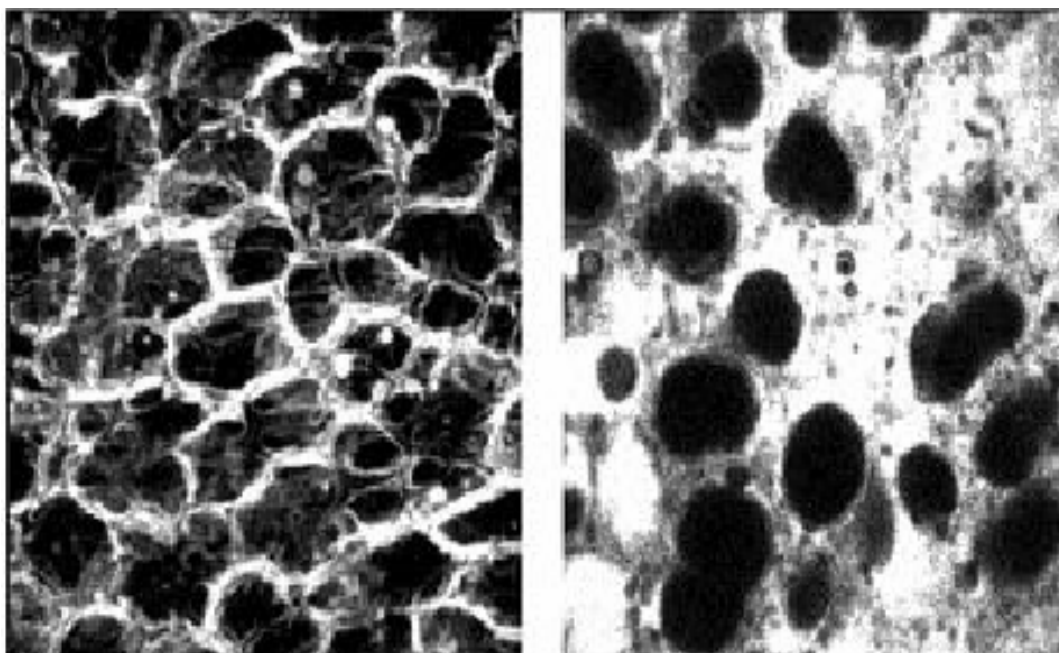
در اینجا ما بیماریهای متابولیسمی را بیشتر مورد بحث قرار داده ایم که برای آنها ژنی کشف شده، کلون شده و نقشه آن تعیین گردیده است. بسیاری از این بیماریها، خطاهای مادرزادی<sup>۲</sup> هستند: یعنی صفات موروثی که ناشی از بروز جهش در یک آنزیم مسیر متابولیسمی می باشند؛ مابقی بیماریها ناشی از بروز جهشهایی هستند که در پروتئینهای تنظیم کننده و مکانیسمهای نقل و انتقال می باشند.

---

<sup>۱</sup> - Error

<sup>۲</sup> - Inborn errors

### بیماری‌های تنفسی (Respiratory Diseases)

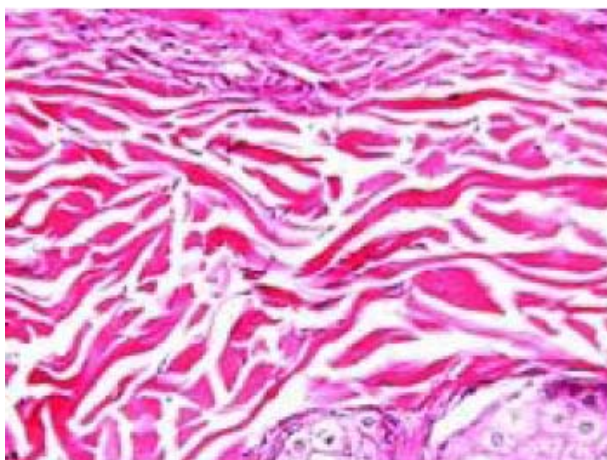


تصویر کونفوکال لیزری از آئولولهای نرمال (چپ) و دچار ادم، یا آبگرفته (راست)، ششهای رت. مایع ادم بصورت سفید رنگ، دیواره آئولولها خاکستری و کیسه‌های هوایی سیاه رنگ اند (Gagic and Lee، انتشار نیافته). برگرفته، و با اجازه از وب سایت:

Rolf D Hubmayer, M.D., Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN

سیستم تنفسی دارای نقش حیاتی در انتقال و تحویل اکسیژن به بدن (یعنی سوخت تمام بدن) می باشد. همچنین این سیستم  $CO_2$  را دفع می کند، مواد زائد سمی را حذف نموده، دمای بدن را تنظیم و بین اسید و باز خون (pH) تعادل برقرار می نماید. ششها بزرگترین جزء سیستم تنفسی هستند و هر دو عمل تنفسی و غیرتنفسی را انجام میدهند. عملکرد تنفسی شامل تبادلات گازی است که همان انتقال اکسیژن از هوا به خون و حذف  $CO_2$  از خون می باشد. عملکردهای غیرتنفسی ششها مکانیکی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی است. همچنین ششها نوعی سیستم دفاعی در برابر عوامل باکتریایی، ویروسی و دیگر عوامل عفونی فراهم می سازند، تولیدات متابولیکی زائد مختلف را حذف، جریان آب، یونها و پروتئینهای بزرگ و عبور اینها از ساختارهای سلولی را کنترل می کنند و انواع هورمون های ضروری و عناصر شیمیایی را تولید می نمایند که دارای نقشهای زیستی مهم می باشند. بیماریهای تنفسی به دلایل زیادی رخ میدهند از جمله تنفس مواد سمی، تصادفات و سبک زندگی نادرست مثل سیگار کشیدن. عوامل عفونی، فاکتورهای ژنتیکی و هر چیز دیگری که بر روی نمو ششها موثر باشد چه مستقیم و چه غیر مستقیم می تواند منجر به بروز بیماریهای تنفسی گردد.

## پوست و بافت همبند (Skin and Connective Tissue)



لایه درم پوست، که در بالا نشان داده شده است، یک لایه سلولی است- که عمدتاً فیبروبلاست بوده- و زیر اپیدرم را می پوشاند. این دو لایه، پوست را تشکیل می دهند. لایه درم مسئول تنظیم دما (Thermoregulation) و تامین مواد مغذی لایه اپیدرم می باشد. فیبروبلاستها موادی مثل کلاژن و الاستین را ترشح می کنند که قابلیت ارتجاع پوست را ایجاد و حفظ می نمایند. لایه درم از بافت پیوندی است و از این لایه است که لایه اپیدرم تشکیل می شود. برگرفته و با اجازه از وب سایت:

David Hawkins, Ph.D, Exercise Biology Program, UC Davis.

پوست بزرگترین عضو در بدن هم از لحاظ وزنی و هم از لحاظ مساحت سطحی است و محیط درونی بدن را از محیط بیرون جدا می کند. پوست نقش های مختلفی دارد. پوست بعنوان کانالی برای ارتباط با دنیای بیرون بدن است؛ پوست از فرایند از دست رفتن آب بدن جلوگیری می کند؛ از سلولهای رنگدانه دار ویژه ای که ملانوسیت ها نامیده می شود بهره می برد تا از بدن در برابر تابش اشعه فرا بنفش محافظت نماید؛ در هوموستاز کلسیم از طریق مشارکت دادن منابع بدن برای تامین ویتامین D دخالت دارد؛ و به تنظیم دما و متابولیسم بدن کمک می کند.

بافت های ارتجاعی از قبیل پوست نیازمند چارچوب ساختاری ارتجاعی و محکمی هستند. این چارچوب ماتریکس خارجی سلولی<sup>۱</sup> یا بافت همبند نامیده می شود. در جهت های مختلف بافت های همبند- بافت چربی (سلولهای چربی)، غضروف، استخوان، رباطها و زردپی ها- نیز زیر پوست یافت می شوند که برای شکل دهی و عملکرد پوست نقشی کلیدی دارند. همه بافتهای همبند از سه دسته اصلی از مولکولهای حیاتی تشکیل شده اند که عبارتند از؛ پروتئین های ساختاری (الاستین و کلاژن)، پروتئین های تخصص یافته (فیبریلین، فیبرونکتین و لامینین) و پروتئوگلیکانها.

<sup>۱</sup> - extracellular matrix

بعضی از بیماری‌های پوست و بافت همبند از قبیل آنچه در این بخش از کتاب ژن‌ها و بیماری‌ها بحث می‌شود بطور مطلق در اثر وراثت ژنتیکی هستند، در حالیکه در سایر بیماری‌ها اختلالات ژنی خاصی بعنوان علت اصلی آنها مطرح نمی‌باشند. بسیاری از جنبه‌های ظاهری بیماری‌های پوستی و اختلالات بافت همبند با همدیگر و با سایر اختلالات همپوشانی دارند بطوریکه برخی‌ها گمان می‌کنند این بیماری‌ها علت ژنتیکی یکسانی دارند.

## توضیح ویراستار در مورد ساختاربندی کتاب

با عنایت به اینکه ساختاربندی اصل کتاب (زبان لاتین) به گونه **دسته بندی موضوعی** است و نوشتارهای مربوط به یک بیماری ممکن است بیش از یک بار و متناسب با موضوع باشد، مثلاً سرطان پستان هم در بخش بیماریهای اختصاصی زنان، هم در بخش سرطان و هم در بخش غدد و هورمونها تکرار شده است، لذا در ویرایش فارسی آن، این تکرارها حذف و فقط یکبار متن آنرا خواهیم آورد. اما جهت حفظ ماهیت علمی و موضوعی کتاب در ذیل دسته بندی بیماریها متناسب با موضوع هر فصل در جدولی آمده است.

لازم به ذکر است در این ویرایش بر اساس **ترتیب حروف الفبای لاتین** از هر بیماری اسم برده و آنرا معرفی می نمائیم.

شماره	نام بیماری	جزء دسته بیماریهای
۱	Achondroplasia	بیماریهای عضله و استخوان، بیماریهای نوزادان
۲	Adrenal hyperplasia	غدد و هورمونها
۳	Adrenoleukodystrophy	غدد و هورمونها، سیستم عصبی، بیماریهای تغذیه ای و عصبی
۴	Alpha-1-antitrypsin deficiency	بیماریهای تنفسی
۵	Alport syndrome	بیماریهای اختصاصی مردان
۶	Alzheimer disease	سیستم عصبی
۷	Anemia, sickle cell	بیماریهای خون و لنف
۸	Angelman syndrome	بیماریهای نوزادان، سیستم عصبی
۹	Asthma	بیماریهای سیستم ایمنی، بیماریهای تنفسی
۱۰	Ataxia telangiectasia	قلب و عروق خونی، بیماریهای سیستم ایمنی، سیستم عصبی
۱۱	Atherosclerosis	قلب و عروق خونی
۱۲	Autoimmune polyglandular syndrome	غدد و هورمونها، بیماریهای سیستم ایمنی
۱۳	Best disease	بیماریهای چشم
۱۴	Breast and ovarian cancers	سرطانها، بیماریهای اختصاصی زنان، غدد و هورمونها
۱۵	Burkitt lymphoma	بیماریهای خون و لنف، سرطانها، بیماریهای سیستم ایمنی
۱۶	Cancers	
۱۷	Charcot-Marie-Tooth syndrome	عضله و استخوان، سیستم عصبی
۱۸	Cockayne syndrome	غدد و هورمونها، عضله و استخوان، بیماریهای نوزادان، سیستم عصبی
۱۹	Colon cancer	سیستم گوارشی، سرطانها
۲۰	Crohn's disease	سیستم گوارشی



شماره	نام بیماری	جزء دسته بیماری‌های
۲۱	Cystic fibrosis	سیستم گوارشی، بیماری‌های نوزادان، بیماری‌های تنفسی
۲۲	Deafness	گوش، بینی و گلو، سیستم عصبی
۲۳	Diabetes, type 1	سیستم گوارشی، غدد و هورمونها، بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک
۲۴	Diastrophic dysplasia	پوست و بافت همبند، غدد و هورمونها، عضله و استخوان
۲۵	DiGeorge syndrome	بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های نوزادان
۲۶	Duchenne muscular dystrophy	عضله و استخوان، سیستم عصبی
۲۷	Ellis-van Creveld syndrome	عضله و استخوان، پوست و بافت همبند
۲۸	Epilepsy	سیستم عصبی
۲۹	Essential tremor	سیستم عصبی
۳۰	Familial Mediterranean fever	سیستم عصبی
۳۱	Fibrodysplasia ossificans progressiva	عضله و استخوان
۳۲	Fragile X syndrome	بیماری‌های نوزادان، سیستم عصبی
۳۳	Friedreich's ataxia	سیستم عصبی
۳۴	Gaucher disease	سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، بیماری‌های خون و لنف
۳۵	Glaucoma	بیماری‌های چشم
۳۶	Glucose galactose malabsorption	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سیستم گوارشی
۳۷	Gyrate atrophy of the choroid and retina	بیماری‌های چشم
۳۸	Harvey Ras oncogene	سرطانها
۳۹	Hemophilia	بیماری‌های خون و لنف
۴۰	Hereditary hemochromatosis	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک،
۴۱	Huntington disease	سیستم عصبی،
۴۲	Immunodeficiency with hyper-IgM	بیماری‌های سیستم ایمنی
۴۳	Lesch-Nyhan syndrome	سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک
۴۴	Leukemia, chronic myeloid	بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های خون و لنف، سرطانها
۴۵	Long QT syndrome	قلب و عروق خونی
۴۶	Lung carcinoma, small cell	بیماری‌های تنفسی، سرطانها
۴۷	Male pattern baldness	بیماری‌های اختصاصی مردان، پوست و بافت همبند
۴۸	Malignant melanoma	پوست و بافت همبند، سرطانها
۴۹	Marfan syndrome	عضله و استخوان، بیماری‌های نوزادان، پوست و بافت همبند
۵۰	Maple syrup urine disease	سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک

شماره	نام بیماری	جزء دسته بیماری‌های
۵۱	Menkes syndrome	سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، پوست و بافت همبند
۵۲	Multiple endocrine neoplasia	غدد و هورمون‌ها، سرطان‌ها
۵۳	Myotonic dystrophy	عضله و استخوان، سیستم عصبی،
۵۴	Narcolepsy	سیستم عصبی
۵۵	Niemann–Pick disease	سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، بیماری‌های خون و لنف
۵۶	Neurofibromatosis	سیستم عصبی، سرطان‌ها، گوش، بینی و گلو
۵۷	Obesity	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک
۵۸	Pancreatic cancer	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سرطان‌ها، سیستم گوارشی
۵۹	Parkinson disease	سیستم عصبی
۶۰	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	بیماری‌های خون و لنف
۶۱	Pendred syndrome	گوش، بینی و گلو، غدد و هورمون‌ها
۶۲	Phenylketonuria	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سیستم عصبی،
۶۳	Polycystic kidney disease	سرطان‌ها
۶۴	Porphyria	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، پوست و بافت همبند، بیماری‌های خون و لنف
۶۵	Prader-Willi syndrome	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، بیماری‌های نوزادان، سیستم عصبی
۶۶	Prostate cancer	سرطان‌ها، بیماری‌های اختصاصی مردان
۶۷	Refsum disease	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سیستم عصبی
۶۸	Retinoblastoma	سرطان‌ها، بیماری‌های چشم
۶۹	Rett syndrome	بیماری‌های اختصاصی زنان، سیستم عصبی
۷۰	Schizophrenia	
۷۱	Severe combined immunodeficiency	بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های نوزادان
۷۲	Spinal muscular atrophy	سیستم عصبی
۷۳	Spinocerebellar ataxia	سیستم عصبی
۷۴	SRY: Sex determination	سیستم عصبی
۷۵	Tangier disease	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سیستم عصبی
۷۶	Tay-Sachs disease	بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک، سیستم عصبی
۷۷	Thalassemia	بیماری‌های خون و لنف
۷۸	The p53 tumor suppressor protein	سرطان‌ها
۷۹	Tuberous sclerosis	سیستم عصبی، سرطان‌ها
۸۰	Von Hippel-Lindau syndrome	قلب و عروق خونی، سیستم عصبی، سرطان‌ها

شماره	نام بیماری	جزء دسته بیماری‌های
۸۱	<b>Waardenburg syndrome</b>	بیماری‌های نوزادان
۸۲	<b>Werner syndrome</b>	بیماری‌های نوزادان
۸۳	<b>Williams syndrome</b>	قلب و عروق خونی، بیماری‌های نوزادان، سیستم عصبی
۸۴	<b>Wilson's disease</b>	سیستم گوارشی، سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک
۸۵	<b>Zellweger syndrome</b>	سیستم گوارشی، بیماری‌های نوزادان، سیستم عصبی، بیماری‌های تغذیه ای و متابولیک
۸۶	<b>Chromosome Map</b>	

### آکندروپلازی (Achondroplasia)

آکندروپلازی یک واژه یونانی به معنای عدم تشکیل غضروف<sup>۱</sup> می باشد و یکی از معمولترین علل کوتولگی می باشد. ظاهر این افراد کوتاه قد، بازوها و پاهای این افراد به طور تناسب نداشته و سری بزرگ دارند. ویژگی ظاهری صورت این افراد شامل پیشانی برجسته<sup>۲</sup> و پل بینی پهن<sup>۳</sup> می باشد.

همچنین این عارضه می تواند بصورت یک صفت اتوزومال غالب به ارث برسد، که ۸۰٪ موارد ناشی از جهشهای تک گیری<sup>۴</sup> است که به تازگی رخ داده اند. جهشها در ژن کد کننده گیرنده ی ۳ فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR3)<sup>۵</sup> رخ می دهند که روی کروموزوم ۴ قرار دارد. بطور عمده، یک جهش نقطه ای باعث جایگزینی آرژنین به جای گلیسینی می شود (G380R) که در ناحیه گذرنده از غشاء گیرنده قرار دارد.

اکنون شواهد روبه رشدی وجود دارند مبنی بر اینکه جهش های FGF3R منجر به کسب نوعی عملکرد جدید برای این گیرنده می شوند. چنین فرض شده است که عملکرد طبیعی FGF3R کاهش سرعت تشکیل استخوانها از طریق ممانعت از تقسیم و تزايد سلولهای کندروسیت، یعنی سلولهایی که غضروف تولید می کنند، می باشد.

بروز جهش در FGF3R فعالیت آنرا شدیداً افزایش داده و این امر منجر به محدود شدن شدید رشد استخوانی می شود.

این تئوری با استفاده از موشهای مدلی که ژن آنها غیر فعال شده است<sup>۶</sup> و گیرنده ندارند، و در نتیجه تنظیم منفی تشکیل استخوان در آنها وجود ندارد تأیید شده است. نتیجه اینکه موشی دارای استخوانهای دراز بیش از حد بلند و ستون فقرات کشیده که در نتیجه دم آن بلند خواهد بود ایجاد می شود. مدل‌های موش آکندروپلاستی ابزاری مفید برای طراحی درمانهای احتمالی خواهند بود.



آکندروپلازی: این دختر کوتاهی نامتناسبی در اندامش دارد که بیشتر در قسمت فوقانی دستها و پاها مشخص است (کوتاهی ریشه مانند). او همچنین پیشانی برجسته (پیشامدگی پیشانی) و پل بینی پهن دارد. با تشکر از:

Bamshad, White; Medical Genetics  
2<sup>nd</sup> Edition © 1999, with permission  
from Elsevier.

<sup>۶</sup> - knock-out mouse model

<sup>۱</sup> - without cartilage formation

<sup>۲</sup> - prominent forehead

<sup>۳</sup> - flattened bridge of the nose

<sup>۴</sup> - sporadic mutations

<sup>۵</sup> - fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=20452381&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=20452381&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

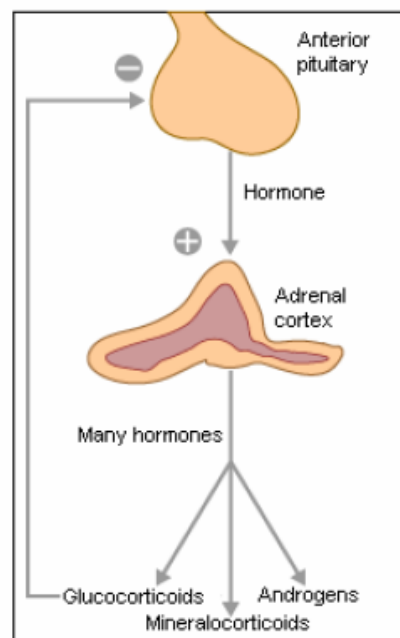
OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

GeneReviews [[www.genetests.org/profiles/achondroplasia](http://www.genetests.org/profiles/achondroplasia)] a medical genetics resource

## هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه

## (Adrenal hyperplasia, congenital)



غشاء خارجی غده فوق کلیه تحریک شده است (+) تا هورمونهای بسیاری که اثرات بسیار وسیعی بر بدن می‌گذارند را تولید نماید. یکی از اثرات هورمون گلوکوکورتیکوئیدی کورتیزول تنظیم این فرایند تولید است. چنانچه غلظت هورمونها کافی باشد، کورتیزول این اطلاعات را به هیپوفیز پیشین رسانده و تحریک بیشتر غده فوق کلیه را مهار (-) می‌نماید. جهت کسب اطلاعات بیشتر [اینجا را کلیک کنید](#).

## هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه (CAH)

نوعی بیماری ژنتیکی است که روی غدد فوق کلیه اثر می‌گذارد و تولید چند هورمون مهم را متوقف می‌نماید.

روی هر کلیه یک غده فوق کلیه قرار گرفته است. بخش خارجی کورتکس غده، سه نوع هورمون را ترشح می‌کند که ممکن است در هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه تولید نشوند. اینها عبارتند از:

-کورتیکواستروئیدها، مثل کورتیزول که در پاسخ بدن به بیماری و یا صدمات و شرایط حاد حائز اهمیت اند.

-مینرالوکورتیکوئیدها، مثل آلدسترون که میزان آب و نمک در بدن را تنظیم می‌کنند.

-آندروژنها مثل تستوسترون که خودشان اصلاً هورمونهای جنسی هستند.

علت عمده هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز<sup>۱</sup> می‌باشد. ژن این آنزیم، روی کروموزوم ۶ قرار گرفته است. دو کپی از این ژن موجود است که ناشی از فرایند دوتایی شدن<sup>۲</sup> می‌باشد و این فرایند صدها هزار سال پیش رخ داده. یکی از ژنهایی که CYP21 نامیده می‌شود ژنی فعال می‌باشد. در حالیکه ژن دیگری که CYP21P نامیده می‌شود ژنی غیر فعال است. نقص آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز نوعی حالت ویژه است زیرا (در این بیماری) اغلب جهشها ناشی از انتقال اطلاعات ژنتیکی بین ژنهای غیر فعال و فعال است.

جهشهای مختلف ۲۱ هیدروکسیلاز منجر به غلظت های متفاوت آنزیم می‌گردد. ماحصل این حالت این است که گستره این بیماری بسیار وسیع خواهد بود. در غیاب ۲۱ هیدروکسیلاز فرد مبتلا

<sup>1</sup> - the enzyme 21-hydroxylase

<sup>2</sup> - duplication

از دوران زندگی جنینی شروع شود. یک جنین مبتلا می‌تواند مقادیر بالایی از آندروژنها را سنتز کند. این عارضه ممکن است منجر به تولد دختری شود که دستگاه تناسلی خارجی عضلانی شکلی داشته باشد. در پسران این حالت منجر به تکامل زودرس جنسی می‌گردد.

هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه قابل درمان نیست اما میتوان با جایگزینی هورمون‌های از دست رفته آن را بهبود بخشید. در شرایط ویژه لازم است که هنگام بروز استرس به فرد کورتیزول بیشتری داده شود. نوعی موش مدل که فاقد آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز است برای آزمایش کردن انواع درمانها مناسب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

قادر به ساخت کورتیزول و آلدسترون نخواهد بود. در این شرایط غده فوق کلیه تلاش می‌کند تا تولید تمام هورمونهایش افزایش یابد و به این حالت پاسخ دهد، لذا تعداد سلولهای آن افزایش خواهد یافت که به این پدیده هیپرپلازی غده فوق کلیه گفته می‌شود. اکنون دیگر ترشح سایر هورمونها، مثل آندروژنها نیز به شکل پاتولوژیک سنتزشان افزایش می‌یابد.

اما به دلیل نقص آنزیمی مقادیر کورتیزول و آلدسترون هنوز افزایش نیافته است. کمبود کورتیزول باعث کاهش غلظت قند خون می‌شود. کمبود آلدسترون میتواند باعث بروز حملات دفع کننده نمک<sup>۱</sup> گردد که نمک بدن به مقدار بسیار زیاد و در نهایت آب بدن از دست خواهد رفت. اثرات هایپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه میتواند

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503195&org=1] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

MEDLINEplus [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000411.htm] Medical encyclopedia from the National Library of Medicine, NIH  
GeneReviews [www.geneclinics.org/profiles/cah] a medical genetics resource

<sup>۱</sup> - salt wasting crisis

نسبت به ALD بیشتر نموده و حرکت ما را بسوی درمانهای مؤثر شتاب می دهد.



مقطعی از مغز که با رنگ آمیزی میلین (Myelin-stained section) در عارضه آدرنولوکودیستروفي تهیه شده است و تجمع اسیدهای چرب بلند زنجیره را نشان می دهد [با تشکر از Kevin Roth and Robert Schmidh, Washington University, St. Louis, MO, USA, برای تهیه این تصویر].

### لوکودیستروفي فوق کلی

#### (Adrenoleukodystrophy)

آدرنولوکودیستروفي (ALD) نوعی بیماری متابولسمی ارثی نادر است که پسر جوانی بنام Lorenzo Odone را گرفتار کرده و داستان او در سال ۱۹۹۳ در فیلم روغن لورنزو<sup>۱</sup> به نمایش درآمد. در این بیماری پوشش چربی (صفحه میلین) روی رشته های عصبی مغز از بین رفته و غده فوق کلیوی<sup>۲</sup> تخریب شده که این وقایع منجر به ناتوانیهای عصبی پیشرونده و مرگ می شود.

در افراد مبتلا به ALD مقادیر بسیار زیادی اسیدهای چرب اشباع با زنجیره خیلی بلند در مغز و کورتکس فوق کلیه تجمع می یابند، زیرا اسیدهای چرب بطور طبیعی توسط آنزیم ویژه ای شکسته نشده و تجمع یافته اند. هنگامیکه ژن ALD در سال ۱۹۹۳ کشف گردید، جالب بود که پروتئین مربوط به این بیماری در حقیقت عضوی از خانواده پروتئینهای ناقل است، نه یک آنزیم. اینکه چگونه پروتئین ناقل بر عملکرد آنزیم اثر می گذارد، و در اثر آن، چگونه مقادیر زیادی اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند باعث از بین رفتن میلین روی رشته های عصبی می شوند هنوز یک معمای حل نشده است.

اخیراً تمام ناقلین هم خانواده پروتئین ALD در مخمر *Saccharomyces cerevisiae* شناخته شده اند و یک مدل موش نیز برای بیماری نوع انسانی طراحی و ایجاد گردیده است. این موفقیتها و سایر دستاوردهای زیست مولکولی درک ما را

<sup>۱</sup> - Lorenzo's oil

<sup>۲</sup> - Adrenal



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=7262393&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=7262393&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/adrenolu\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/adrenolu_doc.htm)] from The National Institute of Neurological

Disorders and Stroke, NIH

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/x-ald/](http://www.geneclinics.org/profiles/x-ald/)] a medical genetics resource

## کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین

## (Alpha-1-antitrypsin deficiency)

آلفا-۱-آنتی تریپسین (AAT) پروتئینی است که بدن را از آسیب دیدن توسط سلول های ایمنی خود فرد محافظت می کند. نقص این پروتئین ریه و گاهی اوقات کبد را مستعد آسیب پذیری می نماید. ریه از کیسه های نازکی ساخته شده است که نایژه نامیده می شوند این نایژه ها هوا را محبوس می کنند و اکسیژن از طریق دیواره آنها وارد جریان خون می شود.

گلبولهای سفید آنزیمی از خود آزاد می کنند که الاستاز<sup>۱</sup> نامیده می شود و آنزیمی قوی برای مقابله با عفونتهاست. ولی همچنین این آنزیم می تواند به بافتهای معمولی نیز حمله کند. اگر آنزیم الاستاز بطور کنترل نشده به اطراف نایژه ها آزاد شود، می تواند دیواره آنها و بافتهای دربرگیرنده آنها را تخریب نموده، لذا فضاهایی ایجاد می شوند که هوا در آنها به دام افتاده و نمی تواند به خون انتقال یابد. این نوع تجمع هوا در ریه ها را آمفیزم<sup>۲</sup> می گویند که باعث کوتاه شدن تنفس ها می گردد.

آلفا-۱-آنتی تریپسین الاستاز اطراف بافتهای طبیعی را مهار می کند. کمبود این پروتئین در اثر جهش در ژن SERPINA1 که روی کروموزوم ۱۴ قرار دارد، ایجاد می شود. این ژن نسخه های (آلل) بسیار مختلفی دارد که مقادیر متفاوتی از AAT را می سازند. آلل M مقادیر طبیعی از پروتئین AAT را می سازد، آلل S مقادیر نسبتاً کمی و آلل Z مقادیر بسیار کمی از آن را می سازند.

آلل ها بصورت هم غالبی<sup>۳</sup> به ارث می رسند- یعنی شخص دارای آللهای MZ مقادیری از پروتئین

AAT دارند که چیزی بیناین افرادی است که آللهای MM یا ZZ را دارا می باشند.

افرادی که حداقل دارای یک آلل طبیعی (MZ یا MS) یا دو کپی از S (یعنی SS) باشند معمولاً مقادیر کافی از AAT می سازند بطوریکه از ریه های آنها محافظت می کند اما خطر بروز بیماریهای ریه در آنها بالاست. این خطر بالاخص زمانی زیادتیر می شود که آنها سیگاری باشند. افرادی که آلل Z را از هر کدام از والدین به ارث ببرند (ZZ) به مقدار بسیار بسیار کمی AAT دارند و تحت خطر بسیار بیشتری برای ابتلا به آمفیزم و بیماری کبدی هستند.

بیش از ۷۰ نوع جهش شناخته شده وجود دارند که در ژن SERPINA1 رخ می دهند. یک جهش شایع که آلل Z را می سازد ناشی از تعویض آمینو اسید های پروتئین است- یعنی در موقعیت ۳۴۲ لیزین جانشین گلوتامیک اسید شده است (Glu342Lys). لذا پروتئین AAT حاصله بطور مناسبی تا نمی خورد. این امر باعث مهار ترشح این پروتئین از کبد (که محل سنتز AAT است) به جریان خون (که AAT را به ریه ها منتقل می کند) می شود. تجمع کمپلکسهای AAT می تواند به کبد آسیب برساند در حالیکه فقدان AAT باعث مهار نشدن فرایند تخریب ریه ها می گردد.

درمان کمبود AAT شامل درمان استاندارد آمفیزم است (یعنی استفاده از گشادکننده های برنشها<sup>۴</sup>، کاربرد بدون وقفه آنتی بیوتیکها در موارد عفونت) و به همان شکل استفاده از درمان تصحیح غلظت AAT با بکاربردن خود پروتئین. بعلاوه ژن درمانی<sup>۵</sup> جهت جایگزینی ژن ناقص SERPINA1

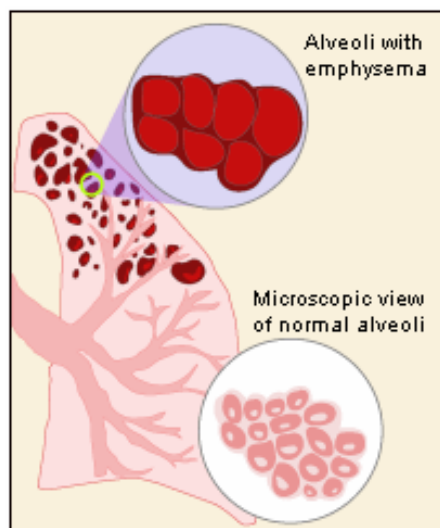
<sup>۴</sup> - bronchodilators

<sup>۵</sup> - Gene therapy

<sup>۱</sup> - elastase

<sup>۲</sup> - emphysema

<sup>۳</sup> - codominant



در عارضه کمبود AAT، غشاء بافت ریه‌ها (نایژه‌ها) تخریب می‌شود. نتیجه این واقعه به دام افتادن هوا است که به این حالت آمفیزم گفته می‌شود. بافت آسیب دیده ریه‌ها دیگر نمی‌تواند اکسیژن را به جریان خون انتقال دهد.

با استفاده یک نسخه کارآمد و فعال از ژن در حال حاضر مورد بررسی و پژوهش است.

به هر حال، مهمترین بخش درمان کمبود AAT اجتناب از مصرف سیگار است. در صورتی که افراد مبتلا سیگاری نباشند شانس بروز عارضه آمفیزم در آنها خیلی کمتر است. سیگار کشیدن نه تنها عامل محرکی برای ریه‌ها محسوب می‌شود و موجب کشیده شدن گلبولهای سفید سلول خون به ریه‌ها می‌گردد (و بنابراین آنزیم الاستاز نوتروفیلها در آن محل ریخته می‌شود)، بلکه از عملکرد صحیح AAT نیز که در آنجا موجود است ممانعت می‌نماید.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=21361198&all=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=21361198&all=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Patient information [<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/antitryp.htm>] from National Heart, Lung and Blood Institute, NIH

MEDLINEplus [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000120.htm>] Medical encyclopedia from the National Library of Medicine, NIH

Alpha-1 Association [<http://www.alpha1.org/>] Information and patient support

### سندرم آلپورت (Alport syndrome)

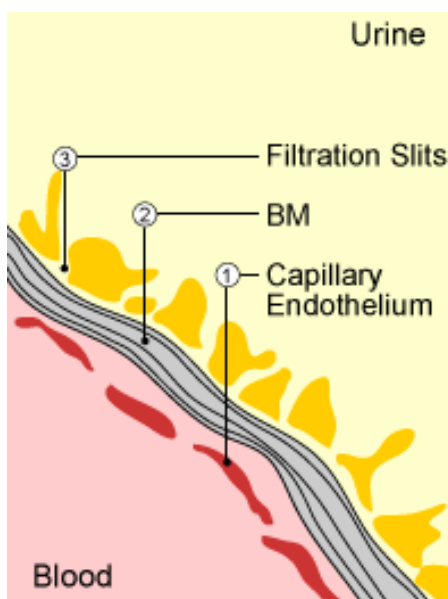
سندرم آلپورت (AS) نوعی بیماری ژنتیکی است که در آن جهش کلاژن بر روی کلیه‌ها، گوش‌ها و چشم‌ها تاثیر می‌گذارد. این سندرم به خاطر دکتر آلپورت چنین نامگذاری شد که در سال ۱۹۲۷ یک خانواده بریتانیایی را شرح داد که اغلب اعضاء خانواده آنها مبتلا به بیماری کلیوی و ناشنوایی بودند. او شرح داده بود که مردان بیمار خانواده به دلیل مشکلات کلیویشان می‌میرند در حالیکه خانم‌ها کمتر مبتلا می‌شدند و تا سنین کهولت زنده می‌ماندند.

اکنون مشخص شده است که بیشتر موارد AS به دلیل جهش در ژن COL4A5 کلاژن می‌باشد. این ژن زنجیر آلفا-۵ کلاژن نوع ۴ را کد می‌نماید و روی کروموزوم X قرار گرفته است. به دلیل اینکه خانم‌ها دو کروموزوم X دارند (XX) خانم‌های مبتلا معمولاً یک نسخه طبیعی و یک نسخه غیر طبیعی از ژن را دارا می‌باشند. اما مردان فقط یک نسخه کروموزوم X دارند (XY). لذا اگر جهش COL 4A5 را به ارث ببرند این نسخه غیر طبیعی ژن تنها نسخه ای است که دارند و اثرات آن شدیدتر می‌باشد. کلاژن نوع IV در غشاهای پایه (BM)<sup>۱</sup> یافت می‌شود که سدهایی انتخابی بین سلول‌ها می‌باشند. در کلیه، غشای پایه گلومرول، فرآورده‌های دفعی را به ادرار فیلتر می‌کند در حالیکه مولکول‌های مفید را در جریان خون نگه می‌دارد.

در سندرم آلپورت، کلاژن غیر طبیعی این عملکرد فیلتراسیون را مختل می‌کند و منجر به

از دست رفتن پروتئین‌ها و گلبول‌های قرمز خون به ادرار می‌گردد. عارضه خون در ادرار (هماچوری) یک علامت عمومی در همه ی انواع AS می‌باشد. در گوش، کلاژن غیر طبیعی در ناحیه حلزونی منجر به ناشنوایی پیشرونده می‌شود که ابتدا توانایی شنیدن صداهای بلند از دست می‌رود. همچنین کلاژن غیر طبیعی می‌تواند روی عدسی چشم تاثیر بگذارد.

در حال حاضر، نارسایی کلیوی ناشی از AS به وسیله ی دیالیز یا برای در برخی افراد با پیوند کلیوی درمان می‌شود. با این وجود ژن درمانی ممکن است یک روز درمانی برای AS را با جایگزین کردن ژن COL4A5 معیوب فراهم آورد.



**سد فیلتراسیون در کلیه:** برای ورود ادرار مولکول‌های دفعی عبور می‌کنند از طریق: ۱- شکاف‌های بین لایه های رگ‌های خونی ۲-غشاء پایه و ۳- نواحی بین سلول‌های اپیتلیال. در سندرم آلپورت غشاء پایه از حالت طبیعی تغییر یافته است بطوریکه به پروتئین‌ها و گلبول‌های قرمز خونی اجازه می‌دهد که وارد ادرار شوند.

<sup>1</sup> - basement membranes

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=461675&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=461675&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM [[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=301050](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=301050)] catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

National Kidney Foundation

[<http://www.kidney.org/general/atoz/content/alportsyn.html>] further information

GeneReviews [[www.geneclinics.org/profiles/alport](http://www.geneclinics.org/profiles/alport)] a medical genetics resource

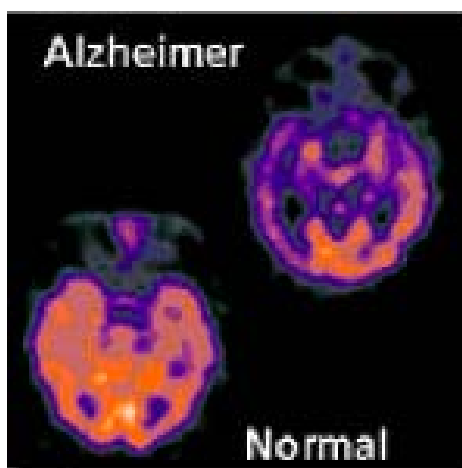
### بیماری آلزایمر (Alzheimer disease)

بیماری آلزایمر (AD) چهارمین علت مرگ در بالغین است. شانس بروز این بیماری با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد. آلزایمر به طور معمول در زنان ۲ برابر مردان است، و این نکته شایان ذکر است که رئیس جمهور اسبق آمریکا، دونالد ریگان، نیز از این بیماری رنج می‌برد. برخی از علائمی که بوفور در این بیماری‌دیده می‌شوند عبارتند از: نوعی ناتوانی پیشرونده در بیدآوری وقایع و رخدادها، و همچنین گذشته خود، شناخت دوستان و افراد خانواده.

بیماری آلزایمر تمایل دارد در خانواده‌ها گسترش یابد؛ اخیراً محققین معتقد شده‌اند که بروز جهش در چهار ژن واقع بر کروموزوم‌های ۱، ۱۴، ۱۹ و ۲۱ در این بیماری نقش دارد. بهترین انواع شناخته شده، PS1 (یا AD3) روی کروموزوم ۱۴ و PS2 (یا AD4) روی کروموزوم ۱ است. مشخصه این بیماری ایجاد ضایعاتی از سلول‌های قطعه قطعه شده مغز است که توسط پروتئین‌های خانواده آمیلوئید<sup>۱</sup> احاطه شده‌اند. جالب توجه اینکه، این ضایعات و پروتئین‌های متصل به آنها ساختارهای یافت شده در سندروم داون خیلی مرتبط و شبیه است. شبکه در هم پیچیده‌ای از رشته‌های ساخته شده از نوعی پروتئین مربوط به (خانواده) پروتئین‌های اسکلت سلولی نیز در نمونه‌های تهیه شده از بافت مغز افراد مبتلا به آلزایمر بدست آمده است.

اخیراً، دانشمندان ارتباط بین جایگاه ژنی (بویژه جهش کروموزوم ۲۱) و این که فاکتورهای

محیطی چگونه می‌توانند حساسیت افراد به بیماری آلزایمر را تحت تاثیر قرار دهند، بررسی نموده‌اند. همچنین اخیراً با استفاده از موش مدل بیماری، آنزیمی که ممکن است مسئول افزایش تولید آمیلوئید با مشخصات یافته شده در بیماری آلزایمر باشد را شناسایی کرده‌اند. اگر راهی برای تنظیم این آنزیم پیدا شود، از این پس ممکن است بیماری آلزایمر را در برخی افراد کند و یا متوقف نمود.



اسکن مغزی یک فرد بالغ طبیعی و یک بیمار مبتلا به آلزایمر.

تصویر تهیه شده توسط:

Keith Johnson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

<sup>۱</sup> - amyloid

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506163&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506163&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

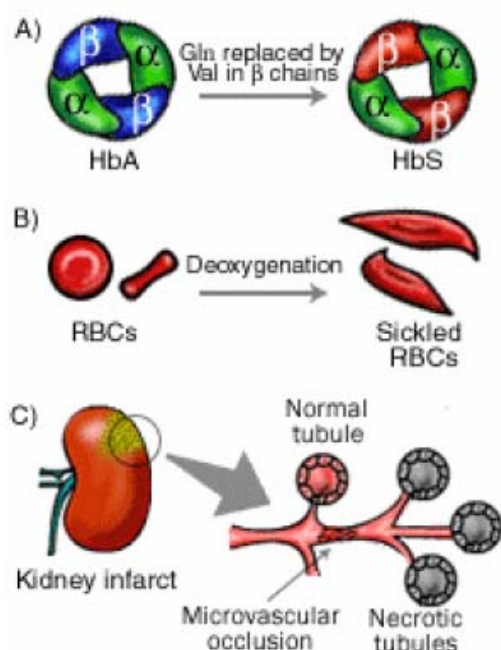
## مراجع شبکه اینترنت

Alzheimer's Association [[www.alz.org/](http://www.alz.org/)] or call 1-800-272-3900  
Alzheimer's Disease Education and Referral Center [[www.alzheimers.org/](http://www.alzheimers.org/)] a service of the National Institute on Aging, National Institutes of Health  
GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/alzheimer/](http://www.geneclinics.org/profiles/alzheimer/)] a medical genetics resource  
MEDLINEplus [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/alzheimersdisease.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/alzheimersdisease.html)] links on Alzheimer's disease compiled by the National Library of Medicine

باعث ایجاد درد و در نهایت آسیب به اعضاء بدن می گردند.

کم خونی، سلول داسی شکل

(Anemia, sickle cell)



(A) هموگلوبین از چهار زنجیره تشکیل شده است: ۲ زنجیره آلفا و ۲ زنجیره بتا. در کم خونی سلول داسی شکل، نوعی جهش نقطه ای باعث می شود آمینواسید والین (Val) جایگزین گلوتامین (Gln) در زنجیره های بتای HbA گردد، که این امر منجر به ایجاد هموگلوبین غیرطبیعی S یا همان HbS می شود. (B) در شرایط خاصی، مثلاً سطح پائین اکسیژن، گلبولهای قرمز دارای HbS به شکل داس مانند درمی آیند. (C) این سلولهای داسی شکل شده می توانند عروق خونی را مسدود نموده و انسداد عروق کوچک را ایجاد کنند که می تواند موجب نکروز (مرگ) بافت گردد.

گمان می شود، هنوز هم درمان مناسبی برای کم خونی سلول داسی شکل موجود نبوده و فقط استفاده

کم خونی سلول داسی شکل شایعترین بیماری خونی ارثی در ایالات متحده آمریکا است، که چیزی حدود ۷۲۰۰۰ آمریکایی یا ۱ نفر از هر ۵۰۰ نفر آمریکایی آفریقایی تبار را دچار ساخته است. کم خونی سلول داسی شکل با بروز حالاتهای درد، کم خونی همولیتیک مزمن و عفونتهای شدید مشخص می شود که معمولاً از دوران کودکی آغاز می گردند.

کم خونی سلول داسی شکل نوعی بیماری اتوزوم مغلوب است که در اثر جهشی نقطه ای در ژن هموگلوبین بتا (*HBB*)<sup>۱</sup> که روی کروموزوم 11p15.4 یافت می شود، حادث می گردد. میزان شیوع این بیماری در سرتاسر جهان متفاوت است، اما بیشترین شیوع آن در نواحی است که میزان بروز مالاریا بالا است، زیرا ناقلین کم خونی داسی شکل به بیماری مالاریا تا حدودی مقاوم اند. حدود ۸٪ از آمریکایی های آفریقایی تبار ناقل این بیماری هستند. وقوع جهش در ژن *HBB* منجر به تولید هموگلوبینی (Hb) می گردد که شکل آن غیر طبیعی است و به آن HbS می گویند. هموگلوبین پروتئین ناقل اکسیژن بوده و رنگ قرمز گلبولهای قرمز به خاطر همین ماده است. افراد هموزیگوت برای HbS در شرایط خاصی، مثل غلظت اکسیژن کم یا غلظت بالای هموگلوبین، HbS های غیرطبیعی با یکدیگر تجمع یافته، منجر به از شکل افتادن و به شکل داسی شدن گلبول می شوند. این گلبولهای از شکل افتاده و غیر قابل انعطاف توسط عروق خونی کوچک به دام افتاده و باعث انسداد عروق می گردند، که این امر

<sup>۱</sup> - hemoglobin beta



کم خونی سلول داسی شکل مورد استفاده قرار می‌گیرد.

از ترکیبات مایع، داروهای از بین برنده درد<sup>۱</sup>، آنتی بیوتیک‌ها و تزریق فراورده های خونی به بیمار به منظور درمان علائم و عوارض ثانویه مورد استفاده می‌باشد. نشان داده شده است داروی هیدروکسی اوره<sup>۲</sup> که نوعی داروی ضدسرطان می‌باشد، می‌تواند جهت پیشگیری از بروز حملات دردناک مؤثر واقع شود. داروی هیدروکسی اوره تولید هموگلوبین جنینی (HbF)<sup>۳</sup> - یعنی هموگلوبینی که بطور طبیعی در جنین یا نوزاد یافت می‌شود - را تحریک می‌کند، که وقتی در افراد مبتلا به کم خونی سلول داسی شکل این حالت وجود داشته باشد از بروز داسی شکل شدن سلول‌ها پیشگیری می‌شود. نوعی موش مدل بیماری سلول داسی شکل نیز طراحی شده است و به منظور سنجش میزان تاثیر درمان‌های جدید برای

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504349&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504349&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

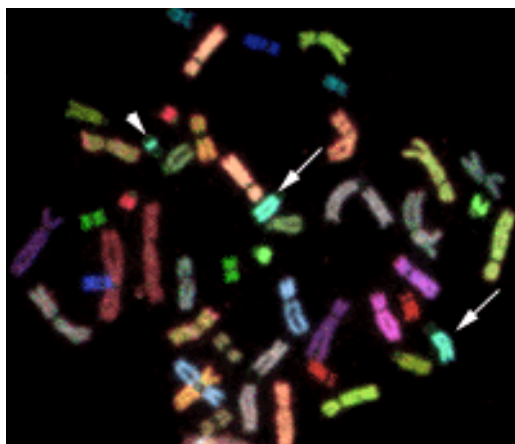
Fact Sheet [[http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA\\_WhatIs.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA_WhatIs.html)] from the National Heart, Lung and Blood Institute, NIH  
SCDAA [[www.sicklecelldisease.org](http://www.sicklecelldisease.org)] Sickle Cell Disease Association of America

<sup>1</sup> - painkillers

<sup>2</sup> - Hydroxyurea

<sup>3</sup> - fetal Hb (HbF)

در نوعی موش مدل بیماری AS، حیوانات مبتلا نسبت به هم‌نوعان غیر مبتلای خود مقدار خیلی کمی UBE3A به ارث برده‌اند. با این وجود، این تفاوت در مقدار ژن UBE3A فقط در هیپوکامپ و منچه جانور مبتلا مشاهده می‌شود، نه همه مغز آن. این مدل حیوانی و سایر روشهای مولکولی به ما کمک می‌کنند تا راجع به نحوه بیان متفاوت ژن UBE3A مادری و پدری مطالب بیشتری بیاموزیم.



روشهای رنگ آمیزی کروموزوم مثل روش M-FISH باعث رنگ شدن ۲۴ جفت از کروموزومهای انسان با رنگهای مختلف می‌گردد. این روش باعث می‌شود تا قطعه (جدا شده) (سر پیکان) بصورت یک تکه اضافی از کروموزوم ۱۵ مشخص گردد، چراکه این قطعه همان رنگ سبز مایل به آبی را مثل دو کپی دیگر کروموزوم ۱۵ دارد. این تکنیک می‌تواند در تشخیص اختلالات ژنتیکی که ناشی از تغییرات کروموزومی هستند و تشخیص آنها با روشهای معمولی بسیار دشوار است، کمک کننده باشد.

برگرفته و با اجازه از:

Uhrig, S. et.al. (1999) Multiplex-Fish for pre- and postnatal diagnostic applications. Am J Hum Genet. Aug; 65(2): 448-62, published by the University of Chicago Press, copyright 1999 by the American Society for Human Genetics. All rights reserved.

## سندرم آنجلمن (Angelman syndrome)

سندرم آنجلمن (AS) نوعی اختلال عصبی ژنتیکی<sup>۱</sup> غیر معمول است که با علائم عقب ماندگی ذهنی<sup>۲</sup>، طرز راه رفتن غیرطبیعی<sup>۳</sup>، نارسایی گفتار، تشنج، و رفتار شادمانی نامتناسب که بصورت خنده بیش از حد، ملاحظت چهره، و تحریک پذیری بروز می‌نماید. طرز راه رفتن نامتناسب و خنده این افراد باعث شده که برخی مردم این سندرم را "سندرم عروسک خیمه شب بازی شاد" (Happy puppet syndrome) بنامند.

اساس ژنتیکی AS بسیار پیچیده است، اما اکثر موارد در اثر حذف قطعه 15q11-q13 از کروموزوم ۱۵ مادری است. هنگامیکه ناحیه مشابه این قطعه از کروموزوم پدری حذف شود، نوعی اختلال کاملاً متفاوت تحت عنوان سندرم پرادر-ویلی حاصل می‌شود. این پدیده - یعنی هنگامیکه بیان ماده ژنتیکی به این بستگی داشته باشد که از مادر یا پدر به ارث رسیده باشد - را تحت عنوان نشان گذاری ژنتیکی<sup>۴</sup> می‌گویند.

ژن آنزیم یوبی کوئیتین لیگاز (UBE3A)<sup>۵</sup> روی ناحیه AS کروموزوم یافت می‌شود. این ژن آنزیمی را کد می‌کند که بخشی کلیدی در سیستم تخریب پروتئین درون سلول است. گمان می‌شود AS موقعی رخ می‌دهد که بروز جهش در ژن UBE3A فرایند تخریب پروتئین را در طی فرایند تشکیل مغز بهم بزند.

<sup>۱</sup> - neurogenetic disorder

<sup>۲</sup> - mental retardation

<sup>۳</sup> - abnormal gait

<sup>۴</sup> - genomic imprinting

<sup>۵</sup> - ubiquitin ligase gene (UBE3A)

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507799&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507799&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Angelman Syndrome Foundation [<http://www.angelman.org/>] provides information, education and support

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/angelman/](http://www.geneclinics.org/profiles/angelman/)] a medical genetics resource

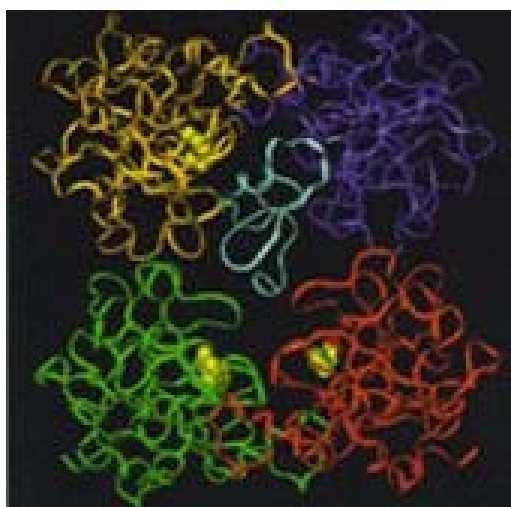
### آسم (Asthma)

آسم بیماری است که بیش از ۵٪ جمعیت ایالات متحده را که شامل کودکان نیز می باشد درگیر می نماید. آسم نوعی اختلال التهابی مزمن مسیرهای هوایی است که با سرفه، نفسهای کوتاه و سفتی قفسه سینه<sup>۱</sup> مشخص می شود.

انواعی از عوامل محرک می توانند حملات آسمی را ایجاد یا شدیدتر کنند که شامل عفونتهای تنفسی ویروسی، ورزش و یا مواجه با عوامل محرکی مثل دود تنباکو می باشند. علائم فیزیولوژیکی آسم، تنگی مجاری تنفسی به دلیل ادم<sup>۲</sup> (مایعی که در فضای میان بافتی جمع میشود) و هجوم سلولهای التهابی به درون دیواره های مجاری هوایی است. آسم به عنوان نوعی بیماری ارثی پیچیده شناخته شده است. این بدان معناست که شماری از ژنها وجود دارند که با حساسیت فرد نسبت به این بیماری مرتبط هستند و در مورد آسم کروموزوم های ۵ و ۶ و ۱۱ و ۱۴ و ۱۲ نقش دارند. سایر نقشهای مرتبط این ژنها در استعداد ایجاد آسم مشخص نیست ولی یکی از محتمل ترین مواردی که جای کار دارد کروموزوم شماره ۵ می باشد. هرچند ژنی که عامل ایجاد آسم باشد روی این کروموزوم به طور اختصاصی شناسایی نشده ولی مشخص شده گردیده که این ناحیه غنی از ژنهایی است که کدکننده ملکول های کلیدی در آندسته از پاسخهای التهابی هستند که در آسم دیده می شوند و شامل سیتوکینها، فاکتورهای رشد و گیرنده های فاکتورهای رشد می باشند. مطالعه روی ژنهای اختصاصی آسم در حال انجام اند. تلاش های بین المللی که انسان در این زمینه انجام داده است شامل طراحی موجودات مدل مثل موش می باشد که دارای

ساختار کروموزومی مشابه با کروموزوم ۵ انسان اما روی کروموزوم های ۱۱، ۱۳، ۱۸، هستند.

انجام مطالعات ژنی بیشتر در این زمینه (و سایر زمینه های) ژنوم انسان، ژنهای ویژه ای را مشخص خواهد نمود که در بروز آسم نقش داشته و شاید مسیرهای زیست شناختی مرتبطی را مشهود نماید که نقشی در بیماری زایی آسم دارند.



تریپتاز نوعی آنزیم است که در سلولهای ماست (mast cells)، که نوعی گلبول سفیداند و برای مبارزه با عفونتها نقش دارند یافت می شود. ممکن است این آنزیم نقشی در بروز آسم یا سایر اختلالات التهابی داشته باشد. برگرفته و با اجازه از:

Pereira, RJ, B, et al. (1998) Nature 392, 30-311.

<sup>۱</sup> - chest tightness  
<sup>۲</sup> - edema

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4501969&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4501969&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Global initiative for asthma [[www.ginasthma.com:80/](http://www.ginasthma.com:80/)] a project conducted in collaboration with the National Heart, Blood and Lung Institute, NIH, and the World Health Organization  
 National Heart, Blood and Lung Institute  
 [[www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/index.htm#asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/index.htm#asthma)] information on asthma

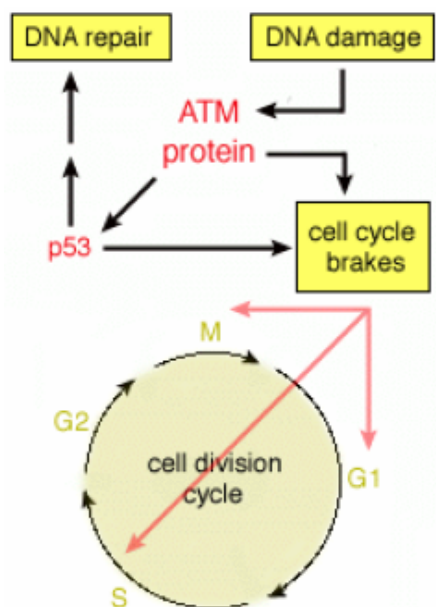
MEDLINEplus [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/asthma.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/asthma.html)] links on asthma compiled by the National Library of Medicine

## آتاکسی تلانژکتازی

## (Ataxia telangiectasia)

معمولاً اولین نشانه های آتاکسی تلانژکتازی (A-) در دومین سال تولد به صورت عدم تعادل و سخن گفتن مبهم<sup>۱</sup> نمایان میشوند. این بیماری نوعی عارضه پیشرونده و مخرب با تخریب بافت مغزی، نقص ایمنی، حساسیت به اشعه (حساسیت به تشعشعات انرژی مانند اشعه X) و استعداد ابتلاء به سرطان مشخص می شود. قبلاً در سال ۱۹۸۸ ژن مسئول A-T روی کروموزوم ۱۱ تعیین جایگاه شده بود، اما فرایندهای شناسایی بعد از کشف اولیه، به سختی انجام شد؛ حدود ۷ سال طول کشید تا ژن ATM انسانی کلون گردید. علایم مختلف مشاهده شده در A-T حاکی از نقش مهم ATM است که چندین پاسخ سلولی برای (ترمیم) آسیبهای DNA را القا می کند. هنگامیکه ژن ATM جهش یابد این شبکه های انتقال پیام (داخل سلولی) آسیب می بینند و بنابراین سلول نمیتواند بطور صحیح میزان آسیب سلولی را به حداقل برساند.

برخی از مسیرهای انتقال پیام وابسته به ATM<sup>۲</sup> در مخمر یافت شده اند. از آنجا که به نظر میرسد این مسیرها در طول تکامل حفظ شده باشند احتمالاً بعنوان پاسخهای ترمیمی هنگام آسیب DNA نقش محوری داشته باشند. پروژه های تحقیقاتی برای یافتن درمانی موثر برای افراد مبتلا به A-T احتمالاً از طریق تنظیم و کنترل قدرت ژنتیکی مخمر امکانپذیر باشد و این امر شرایطی فراهم می کند که بتوان مطالعات سریع تر و باقاعده تری بر مسیرهایی که در جهشهای ATM نقش دارند، انجام شوند.



پروتئین ATM پاسخهای سلولی هنگام آسیب دیدن DNA را واسطه گری می کند، بویژه آن پاسخهایی را که گذر از هرمرحله چرخه سلولی را کنترل می نمایند.

<sup>۱</sup> - slurred speech

<sup>۲</sup> - ATM-dependent signaling pathways

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502267&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502267&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

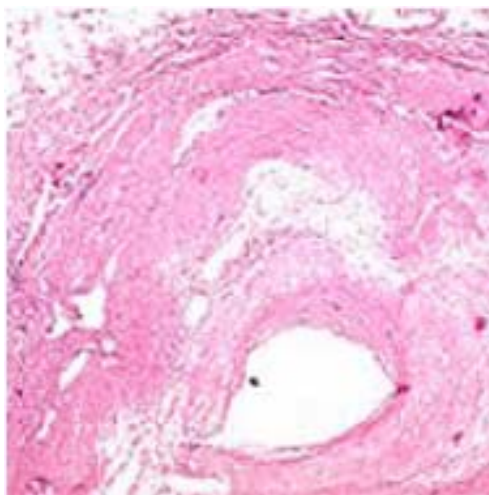
### مراجع شبکه اینترنت

The A-T Children's Project [[www.atcp.org/](http://www.atcp.org/)] support and research information

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/ataxia-telangiectasia/](http://www.geneclinics.org/profiles/ataxia-telangiectasia/)] a medical genetics resource

### تسلب شرایین (Atherosclerosis)

آترواسکلروز بیماری است که می‌تواند افراد را در هر سنی مبتلا کند، هرچند تهدید آن تا زمانی که فرد به سن چهل یا پنجاه سال نرسیده باشد، بارز نمی‌گردد. این بیماری با نازک شدن شریان‌ها مشخص می‌گردد که ناشی از پلاک‌های غنی از کلسترول موجود در سلول‌های سیستم ایمنی است. فاکتورهای خطر اصلی برای آترواسکلروز، که می‌تواند ژنتیکی و یا محیطی باشند عبارتند از: افزایش غلظت کلسترول و تری‌گلیسرید خون، فشار خون بالا و مصرف سیگار.



سایز لومن شریان‌ها به طور قابل توجهی توسط پلاک‌های غنی از کلسترول کاهش یافته‌اند.

با تشکر، به خاطر تصویر، از:

Mark Boguski, NCBI, NIH, USA.

پروتئین به نام آپولیپوپروتئین E، که میتواند به اشکال بسیار متفاوت یافت شود، توسط ژنی واقع بر کروموزوم ۱۹ کد می‌گردد. این پروتئین برای برداشت کلسترول اضافی از خون اهمیت دارد، چنین کاری را با انتقال کلسترول روی گیرنده‌های سطح سلول‌های کبدی انجام می‌دهد. بروز نقص در آپولیپوپروتئین E اغلب منجر به ناتوانی در باند شدن به گیرنده‌ها می‌شود که منجر به افزایش کلسترول خون فرد و در نتیجه خطر بروز آترواسکلروز می‌شود.

امروزه، بحث اینکه چگونه شکل‌های جهش یافته متنوع آپولیپوپروتئین E بر بدن اثر می‌گذارند مورد توجه می‌باشد. بعنوان مثال، بسیاری از درمان‌های پیشنهاد شده در فاز تحقیقات تجربی خود باقی مانده‌اند. با این حال موش‌های آزمایشگاهی بعنوان مدل‌های بیماری انسان مفید می‌باشند، و هنوز انجام تحقیقات بسیاری، قبل از اینکه مکانیسم‌هایی که غلظت لیپوپروتئین‌ها، منجمله لیپوپروتئین E، در خون را تنظیم می‌نمایند درک کنیم، مورد نیاز است.



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557325&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557325&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

National Heart, Blood and Lung Institute [[www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/index.htm)] cardiovascular information

American Heart Association [[amhrt.org/](http://amhrt.org/)] information on heart disease and stroke

شناسایی یک درمان مناسب برای بیماری را آسانتر نموده و درک عمومی ما را نسبت به مکانیزم‌هایی که سایر بیماری‌های خودایمنی را ایجاد می‌کنند افزایش دهد.

### سندرم چند غده ای خود ایمنی

#### **(Autoimmune polyglandular syndrome)**

سیستم درون ریز مسئول رهاسازی هورمون‌ها به درون خون یا لنف می‌باشد. نقص در سیستم غدد درون ریز می‌تواند به علت عفونت، سکت و یا توموری باشد که تمام یا بخش عمده ای از غده را تخریب می‌کند؛ با این وجود فعالیت یک عضو درون ریز اغلب به دنبال یک واکنش خود ایمنی که در نهایت منجر به تخریب نسبی یا کامل غده می‌گردد دچار عارضه می‌شود.

آن نوع بیماری خودایمنی که بریک عضو اثر بگذارد معمولاً منجر به تخریب سایر غدد نیز می‌شود که این امر منجر به نارسایی چند غده درون ریز می‌گردد.

سندرم چند غده ای خود ایمنی نوع I (Aps1) که APECED نیز خوانده می‌شود (نوعی اختلال نادر و از نوع اتوزومال مغلوب است که جایگاه آن روی کروموزوم ۲۱ انسان یافت شده است. اواخر سال ۱۹۹۷ محققان گزارش دادند که یک ژن جدید را شناسایی کرده اند که آنها آن را AIRE (تنظیم کننده بیماری اتوایمون)<sup>۱</sup> نامیده اند. جستجوهای انجام شده در پایگاه داده های ژنی معلوم کرد که فراورده پروتئینی این ژن یک فاکتور رونویسی است یعنی پروتئینی است که در تنظیم بیان ژن نقش دارد. محققان نشان دادند که جهش در این ژن منجر به بیماری زایی APS1 می‌شود.

شناسایی ژنی که در بیماری APS1 دچار نقص است اولین گام به سوی ایجاد آزمایشاتی است که از بعد ژنتیکی می‌تواند بیماری را تشخیص دهد. تحقیقات بیشتر روی این ژن و عملکرد آن می‌تواند

<sup>1</sup> - autoimmune regulator

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557325&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557325&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

National Heart, Blood and Lung Institute [[www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/index.htm)] cardiovascular information

American Heart Association [[amhrt.org/](http://amhrt.org/)] information on heart disease and stroke

### بیماری بهترین (Best disease)

بیماری بهترین، که تحت عنوان دیستروپی زرده تخم مرغی شکل ماکولار نوع ۲ (VMD2)<sup>۱</sup> نیز شناخته می‌شود، نوعی عارضه ارثی است که در قفقازی‌های ساکن اروپا بیشتر رخ می‌دهد. افراد مبتلا به بیماری بهترین معمولاً به نوعی کم‌کم از دست دادن قدرت بینایی دچار می‌شوند که از ابتدای سنین جوانی آنها آغاز می‌شود، اگر چه تعداد علائم بیماری که فرد نشان می‌دهد و شدت این علائم در افراد مختلف بسیار متغیر است.

بیماری بهترین نوعی بیماری اتوزوم غالب است؛ به عبارت دیگر بروز یک جهش در یکی از کپی‌های ژن VMD2 که روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد ممکن است منجر به ایجاد بیماری شود. افراد مبتلا به بیماری بهترین قبل از مرحله از دست دادن بینایی دچار تجمع توده‌ای از چربی می‌شوند که مثل زرده تخم مرغ است (ویتلین یعنی زرده تخم مرغ) که این ماده در نواحی از شبکیه چشم تجمع می‌یابد که ناحیه اصلی بینایی است. جالب اینجاست که تخریب شدن این توده علاوه بر تشکیل آن که همراه با کم‌کم از دست دادن قدرت بینایی است مشخصه بارز بیماری بهترین است.

در مورد فراورده پروتئینی ژن VMD2 دانسته‌های ما ناچیز اند، اگر چه به نظر می‌رسد عملکرد این پروتئین محدود به نواحی از چشم است که تحت عنوان اپیتلیوم رنگدانه شبکیه شناخته می‌شود. این تفکر نیز وجود دارد که پروتئینی که توسط ژن VMD2 کد می‌شود ممکن است در برداشت یا پردازش یا هر دو این عملکردهای ترکیبیات گیرنده‌های نوری نقش داشته باشند. تعیین و شناسایی

عملکرد پروتئین VMD2 و بوجود آوردن مدل حیوانی گام‌های مهمی در جهت درک و کسب شناخت بهتر بیماری بهترین است.



عکس چشمی که از یک بیمار مبتلا به بیماری بهترین تهیه شده است. توده ماده شبیه چربی را در نواحی ماکولار مشاهده کنید. برگرفته و با اجازه از:

Marquardt A. et al. (1988) Human Molecular Genetics 7(9): 1517-25.

<sup>۱</sup> - Vitelliform Macular Dystrophy type 2 (VMD2)

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4759310&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4759310&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Foundation Fighting Blindness [[www.blindness.org/](http://www.blindness.org/)] searching for treatments and cures for retinal degenerative diseases

## سرطان پستان و تخمدان

## (Breast and ovarian cancer)

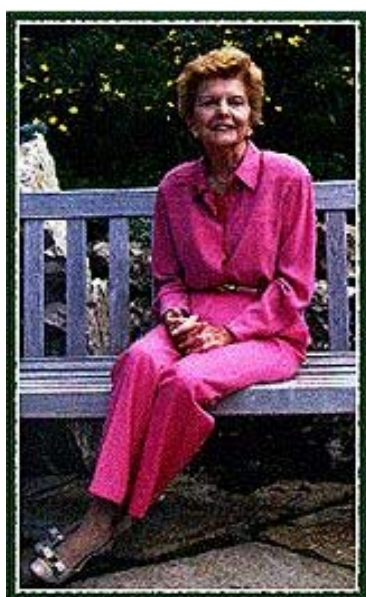
سرطان پستان دومین علت عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان آمریکایی است و برآورد می شود در سال ۱۹۹۷ در ایالات متحده ۴۴۱۹۰ نفر در اثر ابتلاء به آن جان خود را از دست داده اند (۲۹۰ مرد و ۴۳۹۰۰ زن). سرطان تخمدان با اینکه ۴٪ کل سرطان های زنان را شامل می شود اما نسبت به سرطان پستان میزان مرگ ناشی از آن کمتر است. در برخی بیماران مبتلا به هر دو نوع سرطان، از جنبه ژنتیکی، بین این دو نوع ارتباط واضحی وجود دارد.

در سال ۱۹۹۴ دو ژن مستعدکننده ابتلا به سرطان پستان شناسایی شدند: BRCA1 که روی کروموزوم ۱۷ و BRCA2 که روی کروموزوم ۱۳ جای دارند. چنانچه فردی دچار جهش در یکی از ژنهای BRCA1 یا BRCA2 باشد شانس تشخیص ابتلا به سرطان پستان یا تخمدان در این فرد و در طول زندگی اش بیشتر از سایرین خواهد بود. تا همین اواخر عملکرد این دو ژن مشخص نبود تا اینکه طی مطالعات انجام شده روی پروتئینی در مخمر که هم خانواده با این دو ژن بود نقش طبیعی آنها را معلوم ساختند: در واقع این دو ژن در ترمیم شکستگی های DNA دو رشته ای در اثر تابش اشعه نقش دارند. احتمال داده می شود وقوع جهش در BRCA1 یا BRCA2 این مکانیسم های ترمیمی را از کار بیاندازد که در نتیجه منجر به خطاهای بیشتری در همانند سازی DNA شده و نهایتاً منجر به رشد سرطانی شود.

تا کنون بهترین راه کاهش میزان مرگ ناشی از این نوع سرطان تشخیص زود هنگام توصیه شده است (و در حال حاضر غربالگری عمومی جمعیت

برای تشخیص جهشهای BRCA1 یا BRCA2 توصیه نمی شود).

به هر حال، استراتژی های جدید برای پیدا کردن دارو های ضد سرطان دائماً در حال گسترش هستند. یکی از اهمیت دستاوردهای اخیر تحت عنوان "غربالگری کشنده مصنوعی"<sup>۱</sup> است که بدنبال اهداف دارویی جدید در موجوداتی مثل مخمر و مگس میوه<sup>۲</sup> می باشد.



"آری در مسیر مبارزه با سرطان پستان آنچه که ما را همدل و متحد می نماید این است که همه ما به منظور درمان، آموزش، تحقیق و افزایش دسترسی به درمان کار می کنیم."

تصویر و بخشی از سخنان Betty Ford که قبلاً خودش بیماری مبتلا به سرطان پستان بود و اکنون یکی از فعالان و حامیان گسترش پژوهش و آموزش در زمینه سرطان پستان است.

<sup>۱</sup> - synthetic lethal screening

<sup>۲</sup> - Fruit flies

همچنین آندسته از مطالعات اخیراً انجام شده در مخمر به شناسایی عملکرد BRCA1 و BRCA2 کمک کرده و گمان می‌شود داروهایی که در موجودات ساده تر بخوبی جواب بدهند در مورد انسان نیز قابل استفاده می‌باشند.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6552299&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6552299&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

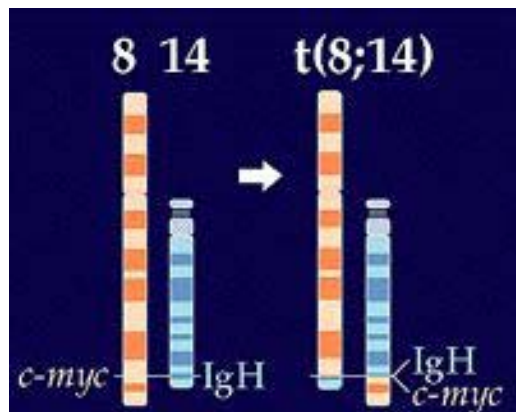
CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH  
 Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania  
 GeneReviews [[www.geneclinics.org/profiles/brca1/index.html](http://www.geneclinics.org/profiles/brca1/index.html)] a medical genetics resource

### لنفوم بورکیت (Burkitt lymphoma)

لنفوم بورکیت نوع نادری از سرطان است که غالباً کودکان آفریقای مرکزی را مبتلا می نماید، اما این بیماری در مناطق دیگر نیز گزارش شده است. نوعی از این بیماری که در آفریقا مشاهده می شود به نظر می رسد که با عفونت به ویروس اپشتاین - بار<sup>۱</sup> در ارتباط می باشد، اگرچه مکانیسم بیماریزایی آن روشن نیست.

لنفوم بورکیت ناشی از جابجایی های کروموزومی<sup>۲</sup> است که ژن MYC را درگیر می کند. جابجایی های کروموزومی یعنی شکسته شدن یک کروموزوم و متصل شدن آن به قسمت هایی دیگر از سایر کروموزوم ها. این (پدیده)، الگوی بیان MYC را تغییر می دهد که بدین طریق عملکرد عادی این ژن در کنترل رشد و تکثیر سلولی برهم می خورد.

هنوز مطمئن نیستیم که علت ترانس لوکاسیون کروموزوم چیست. با این وجود، مطالعه بر روی مدلهای آزمایشگاهی از قبیل موش، ما را به درک بهتری از چگونگی ایجاد ترانس لوکاسیون رهنمون گشته و امید است که مشخص کند چگونه این فرایند با لنفوم بورکیت و سایر سرطان ها از قبیل لوسمی مرتبط می باشد.



در لنفوم بورکیت، MYC که به طور طبیعی بر روی کروموزوم ۸ یافت می شود، به کروموزوم ۱۴ منتقل می گردد. این پدیده، تحت عنوان ترانس لوکاسیون شناخته شده و می تواند مشخص کننده نوعی سرطان باشد.

با تشکر، به خاطر تصویر، از:

Gregory Schuler, NCBI, NLM, NIH

<sup>۱</sup> - Epstein-Barr virus

<sup>۲</sup> - chromosome translocations



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=12962935&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=12962935&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH

American Cancer Society [[www.cancer.org/](http://www.cancer.org/)] research and patient support

Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania

## سندرم شارکوت-ماری-تووت

**(Charcot-Marie-Tooth syndrome)**

بیماری شارکوت-ماری-تووت (CMT) به افتخار سه نفر کاشف آن که در اواخر قرن برای اولین بار این بیماری را کشف کردند به این صورت نامگذاری شده است. این بیماری شایعترین نوروپاتی محیطی ارثی<sup>۱</sup> در جهان است، که با تخریب آهسته پیشرونده<sup>۲</sup> عضلات پا، ساق پا، دست، ساعد و انگشتان پا همراه است. تظاهرات تمامی علائم بالینی CMT معمولاً تا سن ۳۰ سالگی بطور کامل رخ می‌دهند. با این حال، بیماری CMT نوعی بیماری کشنده محسوب نمی‌شود و بیماری نمی‌تواند بر فعالیتها و رفع نیازمندیهای زندگی طبیعی فرد اثر بگذارد.

CMT از نظر ژنتیکی نوعی بیماری ناهمگن است که در آن بروز جهشهایی در ژنهای مختلف می‌تواند علائم بالینی مشابهی ایجاد کند. در CMT فقط ژنهای مختلف درگیر نیستند بلکه الگوهای مختلف توارث<sup>۳</sup> نیز وجود دارند.

یکی از شایعترین شکلهای CMT نوع 1A است. نقشه ژن CMT نوع 1A روی کروموزوم ۱۷ تعیین گردیده و گمان می‌کنند که پروتئینی (بنام PMP22) را کد می‌کند که اطراف عصبهای میلین دار را می‌پوشاند؛ همانطور که می‌دانیم میلین صفحه‌ای از چربی است که برای هدایت جریان اعصاب ضروری است.

سایر انواع CMT شامل نوع 1B، اتوزوم مغلوب و وابسته به X هستند.

پروتئینهای مشابهی که بیماری CMT در نوع 1A و 1B دخیل هستند در بیماری دیگری که سندرم دژنرین-سوتاس (DSS)<sup>۴</sup> نام دارد نیز نقش دارند؛ در این بیماری نیز علائم بالینی مشابهی وجود دارند اما خیلی شدیدتراند. تحقیقات در زمینه فهم فرایند بیماریزایی CMT با استفاده از مدهای حیوانی بیماری می‌تواند دیدگاهی نسبت به بیماری DSS به ما بدهد و ممکن است به درمان هردو بیماری بیانجامد.

<sup>۱</sup> - peripheral neuropathy

<sup>۲</sup> - slowly progressive degeneration

<sup>۳</sup> - different patterns of inheritance

<sup>۴</sup> - Dejerine-Sottas Syndrome (DSS)

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505907&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505907&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Charcot-Marie-Tooth Association [[www.charcot-marie-tooth.org/](http://www.charcot-marie-tooth.org/)] patient support, education and research

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/cmt/](http://www.geneclinics.org/profiles/cmt/)] a medical genetics resource

### سندرم کوکائین (Cockayne syndrome)

ادوارد آلفرد کوکائین (۱۸۸۰-۱۹۵۶) که این بیماری به افتخار او نامگذاری شده است یک پزشک لندن بود که به طور اختصاصی روی بیماریهای ارثی کودکان کار می کرد.

سندرم کوکائین نوعی اختلال نادر و ارثی است که افراد مبتلا به نور خورشید حساس هستند، قد کوتاهی دارند و ظاهری با بلوغ نابهنگام دارند. در شکل کلاسیک سندرم کوکائین (نوع ۱) علایم آن پیشرونده اند و به طور مشخص پس از سن یک سالگی ظهور می یابد. شکل اولیه یا مادرزادی سندرم کوکائین (نوع ۲) از هنگام تولد شروع می شود. جالب اینکه برخلاف بیماریهای ناشی از اختلال در ترمیم DNA سندرم کوکائین با ابتلا به سرطان ارتباط ندارد. بعد از مواجهه با اشعه X (که در نور خورشید یافت می شود)، در افراد مبتلا به سندرم کوکائین ممکن است نوع خاصی از فرایند ترمیم DNA به نام ترمیم همراه با رونویسی<sup>۱</sup> دیگر ادامه نیابد. این نوع ترمیم DNA به حالت پرشی رخ می دهد و دقیقاً همان موقعی این ترمیم انجام می شود که DNA ای که پروتئینها را کد می کند در حال نسخه برداری است. تا کنون مشخص شده است که در سندرم کوکائین دو ژن دارای نقص هستند، که عبارتند از: CSA و CSB. ژن CSA روی کروموزوم ۵ یافت شده است. هر دو ژن پروتئینهایی را کد می نمایند که با اجزای ماشین رونویسی و پروتئینهای ترمیم DNA تعامل دارند.

همچنین ایشرشیاکلی، که نوعی باکتری است، دستخوش فرایند ترمیم همراه با رونویسی می شود و اخیراً هم مخمری کشف شده که ژن همتای csb را داراست.

این مکانیسمهای شبیه به مکانیسمهای موجود در انسان برای مطالعه فرایندهای مولکولی دخیل در فرایند ترمیم همراه با رونویسی ارزشمند نیستند زیرا می توانیم، به عوض اینها از تکنیکهای زنتیک مولکولی بسیار قوی استفاده نمائیم. داشتن درک صحیحی از مکانیسم های دخیل در این فرایند به روشن شدن پاتوژنز بیماری کمک خواهد نمود و ممکن است منجر به شناسایی (مولکولهای) اهداف دارویی گردد.



افرادی که از سندرم کوکائین رنج می برند دچار چند نوع اختلال سیستمیک هستند که به دلیل نقص سلول در تعمیر DNA ای است که در حال نسخه برداری بوده. عکس تهیه شده توسط D. Atherton.

و برگرفته و با اجازه از:

Lehmann, A.R. (1995) Trends Biochem. Sci. 20, 402-405.

<sup>1</sup> - transcription-coupled repair

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557467&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557467&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

هنوز واضح نیست که چرا وقوع جهش در ژنهایی که برای تمام بافتها کاملاً ضروری هستند می‌تواند باعث ایجاد سرطان کولون شوند. با این وجود مطالعات انجام شده روی ژنهای مشابه در موجوداتی مثل موش و مخمر آجیو به شناخت بیشتر ما از مکانیسم تعمیر DNA<sup>۱</sup> و نقشی که فاکتورهای محیطی می‌توانند در ایجاد سرطان کولون بازی کنند کمک می‌نمایند.



آندسته از ژنهای انسانی که در برخی انواع سرطانهای کولون جهش یافته‌اند مشابه ژنهای آنزیمهایی هستند که در مسیر تعمیر ناجور جفت شدن DNA یا بعبارتی DNA mismatch repair در باکتری E.Coli نقش دارند (تصویر بالا) که این موضوع در مورد مخمر و موش نیز چنین است.

### سرطان کولون (Colon cancer)

جامعه سرطان آمریکا تخمین زده که ۹۳۸۰۰ مورد جدید از سرطان کولون در سال ۲۰۰۰ در ایالات متحده شناسایی شده که ۴۷۷۰۰ مورد آن منجر به مرگ گشته است بطور معمول تمام انواع سرطان کولون زمانی رخ میدهند که فرایند تقسیم سلولی، که روندی شدیداً تنظیم شده است، کنترل خارج شود. هر چند فاکتورهای محیطی میتوانند بطور خاص با شانس ابتلا فرد به سرطان مرتبط باشند (مثلاً سیگار کشیدن، رژیم غذایی و فعالیت فرد) اما اکثر سرطانها اساس ژنتیکی نیز دارند.

درواقع می‌توان گفت صدها ژن و پروتئین در پایش فرایند تقسیم سلولی و همانندسازی DNA دخیل‌اند، جهش در یک یا تعداد بیشتری از این ژن‌ها یا پروتئین‌ها گاهی می‌تواند منجر به رشد سرطانی کنترل نشده سلول گردد.

سرطان کولون یکی از شایعترین سندرم‌های سرطانی ارثی شناخته شده می‌باشد. برخی از ژنهایی که در سرطان کلورکتال نقش دارند عبارتند از *MSH2* و *MSH6* که هر دو روی کروموزوم شماره ۲ و *MLH1* روی کروموزوم ۳ قرار گرفته است. بطور طبیعی فراورده‌های پروتئینی این ژن‌ها به تعمیر خطاهای ایجاد شده هنگام همانندسازی DNA کمک می‌کنند. اگر پروتئینهای *MSH2*، *MSH6* و *MLH1* جهش یافته باشند و بنابر این به خوبی کار نکنند خطاهای رونویسی تصحیح نخواهند شد همین امر منجر به آسیب DNA و در این مورد سرطان کولون می‌گردد.

<sup>۱</sup> - DNA repair

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557761&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557761&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

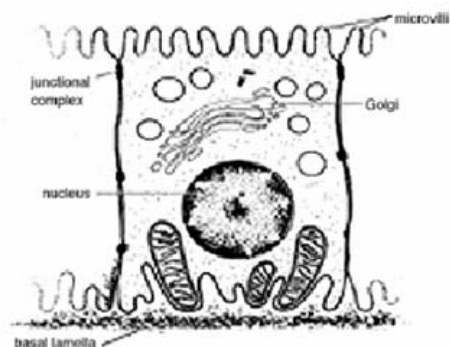
CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH

American Cancer Society [[www.cancer.org](http://www.cancer.org)] research and patient support

Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania

که عملکردهای وابسته به اینترلوکین ۴ در بیماران مبتلا به IBD تغییر می‌یابد.

از آنجا که برخی فاکتورهای ژنتیکی در بیماری کرون نقش دارند ممکن است این فاکتورها در مستعد شدن افراد برای ابتلاء به کولیت زخم دهنده نیز نقش داشته باشند. انجام پژوهشهایی در زمینه بیماری کرون می‌تواند به شناخت هر چه بیشتر هر دو نوع بیماری IBD کمک نماید.



سلولهای اپیتلیال روده را پوشانده و یکی از چند نوع سلول پوشاننده روده هستند که در کولیت زخم دهنده یا بیماری کرون آسیب می‌بینند.

### بیماری کرون (Crohn's disease)

بیماریهای التهابی روده (IBD)<sup>۱</sup> یک گروه از بیماریهای مزمن هستند که باعث التهاب یا بروز زخم در روده های کوچک و بزرگ می‌گردند. اغلب اوقات، IBD را بصورت کولیت زخم دهنده<sup>۲</sup> یا بیماری کرون دسته بندی می‌نمایند. در حالیکه کولیت زخم دهنده، لایه پوشاننده داخلی کولون و رکتوم را درگیر مینماید، بیماری کرون به لایه های داخلی تر دیواره روده ای نیز گسترش می‌یابد. این حالت نوعی وضعیت بیماری مزمن بوده و ممکن است بعد از گذشت دوره های زمانی مختلفی از زندگی فرد درمان یابد.

حدود ۲۰٪ از موارد بیماری کرون در افراد یک خانواده رخ می‌دهند. این بیماری نوعی صفت مرکب<sup>۳</sup> است، و مفهوم صفت مرکب این است که ژنهای متعددی در جایگاههای متفاوت روی ژنوم ممکن است با بروز این بیماری مرتبط باشند. اخیراً یک جایگاه محتمل برای این بیماری روی کروموزوم ۱۶ تعیین نقشه<sup>۴</sup> شده است. ژنهای کاندیدی که در این ناحیه یافت شده اند شامل چند ژن اند که در پاسخ التهابی نقش دارند و عبارت اند از: CD19، که در عملکرد لنفوسیت B نقش دارد؛ سیالوفورین، که در فرایند اتصال گلبولهای سفید به سطح نقش دارد؛ دسته اینتگرین CD11؛ که در اتصال سلولهای میکروبی نقش دارد؛ و گیرنده اینترلوکین ۴، و جالب است بدانید

<sup>۱</sup> - Inflammatory bowel disease (IBD)

<sup>۲</sup> - ulcerative colitis

<sup>۳</sup> - complex trait

<sup>۴</sup> - mapping



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11545912&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11545912&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

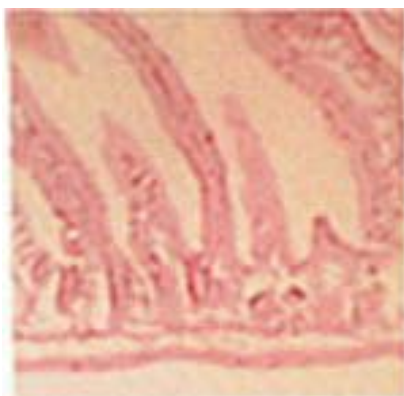
Fact sheet [[www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/crohns/crohns.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/crohns/crohns.htm)] from the National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH

The Crohn's disease web page [[www.healingwell.com/ibd/](http://www.healingwell.com/ibd/)] information and links

MEDLINEplus [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/crohnsdisease.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/crohnsdisease.html)] links on Crohn's disease compiled by the National Library of Medicine

### فیروز سیستیک (Cystic fibrosis)

امروزه، فیروز کیسه ای (CF) شایعترین بیماری مهلك ژنتیکی در ایالات متحده است. این بیماری موجب می شود بدن ماده لزج، ضخیم و چسبناکی تولید کند که ریه ها را می بندد و موجب عفونت شده و پانکراس را نیز مسدود می کند، لذا آنزیم های گوارشی را از رسیدن به روده (یعنی جایی که برای هضم غذا لازم هستند) باز می دارد.



ساختن موشهای مدل بیماری نوع انسانی. بیان یک ژن سیستیک فیروزیس (CFTR) در روده یک موش. یک نوع ردیاب آنتی سنس انسانی برای نشان دادن بیان CFTR در دوازدهه موش بکار رفته است.

برگرفته و با اجازه از:

Manson, A.L et al. (1997) EMBO J. 16, 4238-4249.

عارضه فیروز کیسه ای ناشی از یک نقص ژنی است، که این ژن نوعی ناقل کلراید را کد می نماید. این ناقل در سطح سلول های اپیتلیال ریه ها و ارگانهای دیگر قرار دارد. صدها جهش در این ژن یافت شده است که نتیجه همه ی آن ها اختلال در انتقال کلراید و انتقال ثانویه سدیم توسط سلول های اپیتلیال می باشد. در نتیجه مقدار سدیم کلراید (نمک) در ترشحات بدن فرد افزایش می یابد. شدت علائم بیماری فیروز کیسه ای مستقیماً مرتبط است با اثرات مشخص هر نوع جهش خاصی که فرد مبتلا آنرا به ارث برده است.

از زمان کشف ژن CFTR در سال ۱۹۸۹ تحقیقات در زمینه عارضه CF با سرعت افزایش یافتند. در سال ۱۹۹۰ دانشمندان به طور موفقیت آمیزی ژن طبیعی را کلون کردند و در محیط آزمایشگاه آنرا به سلولهای مبتلا به CF وارد نمودند، که این امر باعث شد تا مکانیسم ناقص انتقال کلراید در این سلولها تصحیح شود.

این تکنیک (ژن درمانی) در تعداد محدودی از بیماران مبتلا به CF مورد آزمایش قرار گرفت. اما به هر حال این روش آنچنان که در ابتدا مورد انتظار بود چندان هم موفقیت آمیز از آب در نیامد. لذا انجام

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6995996&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6995996&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/cystfib.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/cystfib.htm)] from the National Heart, Lung and Blood Institute, NIH

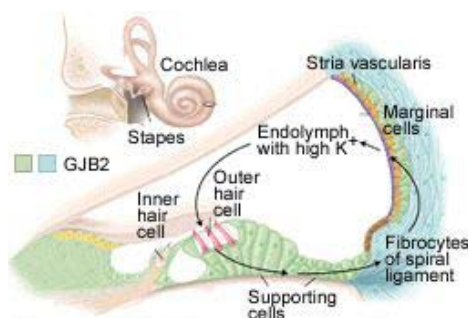
The Cystic Fibrosis Foundation [[www.cff.org/](http://www.cff.org/)] information and links

## ناشنوایی (Deafness)

عارضه از دست دادن شنوایی عارضه ای بسیار شایع است و می تواند در هر دوره ای از زندگی، از کودکی گرفته تا پیری تظاهر یابد. حدود ۱ نفر از هر ۱۰۰۰ کودک دچار مشکل شنوایی جدی است، که گمان می شود نیمی از اینها علت ژنتیکی دارند. تعداد زیادی ژنهای مرتبط با ناشنوایی وجود دارند، ولی معمول ترین علت از دست دادن شنوایی در جمعیت‌های آمریکایی و اروپایی جهش در ژن Cx26 (Connexin 26) است. ژن Cx26 سرعت انتقالی<sup>۱</sup> معادل ۳٪ دارد، که مشابه عارضه فیروز کیستیک<sup>۲</sup> می باشد، و باعث حدود ۲۰٪ از ناشنوایی های دوران کودکی می شود.

CX26، شبیه به آنچه که برای سیستیک فیروزیس هست، دارد. و این ۲۰٪ از ناشنوایی های کودکان را ایجاد می کند. بروز جهش در CX26، باعث ناشنوایی های مادرزادی سندرمی و غیر سندرومی می شود که در آن عارضه ناشنوایی با سایر علائم، مثل کوری همراه نمی باشد.

ژن Cx26 روی کروموزوم 12-13q11 واقع شده و پروتئین اتصال منفذدار GP<sup>۳</sup> را کد می کند که Connexin 26 نامیده می شود. اتصالات منفذدار کانال هایی موجود در غشاء پلاسمایی هستند که به مولکول های کوچک و یون ها اجازه می دهند تا بین سلول های مجاور متصل به هم حرکت کنند. اتصالات منفذدار گوش داخلی در حفظ هموستاز پتاسیم، که برای عملکرد گوش داخلی، و در نتیجه شنوایی مهم است، نقش دارد. پیشنهاد شده است که



Connexin 26 (GJB2) یکی از پروتئین های اصلی در هموستاز پتاسیم (K<sup>+</sup>) است که در کوکله آ (Cochlea) گوش داخلی قرار دارد. این پروتئین در سلول های پشتیبان یعنی فیبروسیت‌های رابط‌های مارپیچی و سلول های مارپیچی کناری (Spinal limbus) یافت می شود.

برگرفته و با اجازه از:

Steel, K.P. (1999) Science 285, 1363-1364.

<sup>1</sup> - carrier rate

<sup>2</sup> - cystic fibrosis

<sup>3</sup> - Gap junctions

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6980948&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6980948&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

NIDCD [<http://www.nidcd.nih.gov/>] National Institute on Deafness and Other Communication Disorders  
Info to Go [[clerccenter.gallaudet.edu/InfoToGo/index.html](http://clerccenter.gallaudet.edu/InfoToGo/index.html)] from Gallaudet University  
GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/dfnb1/](http://www.geneclinics.org/profiles/dfnb1/)] a medical genetics resource  
MEDLINEplus [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/hearingdisordersdeafness.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/hearingdisordersdeafness.html)] links compiled by the National Library of Medicine

### مرض قند نوع ۱ (Diabetes, type 1)

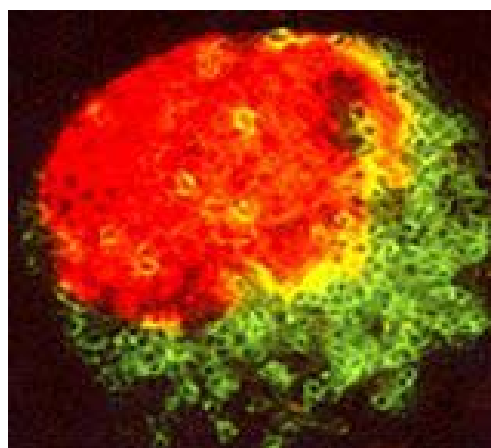
دیابت نوع ۱ عارضه ای متابولیسمی و مزمن است که به شکلی نامطلوب بر توانایی بدن در تولید و استفاده از انسولین، که نوعی هورمون برای تبدیل غذا به انرژی مورد نیاز است، اثر می‌گذارد. این بیماری خطر بروز بیماری‌های دیگر مثل کوری، بیماری‌های قلبی، نارسایی کلیوی، بیماری‌های عصبی و سایر وضعیتهای بیماری را در بین تقریباً ۱۶ میلیون آمریکایی که به آن مبتلا هستند، شدیداً افزایش می‌دهد. نوع ۱ دیابت یا همان دیابت شروع شونده از دوره جوانی<sup>۱</sup>، شدیدترین شکل بیماری مرض قند می‌باشد.

دیابت نوع ۱ آن نوعی از بیماری است که بعنوان یک صفت پیچیده<sup>۲</sup> شناخته شده و معنی این حرف این است که وقوع جهشهایی در چند ژن احتمالاً با بروز بیماری ارتباط داشته باشد. بعنوان مثال، اکنون مشخص شده که جایگاه ژنی دیابت شیرین وابسته به انسولین<sup>۳</sup> روی کروموزوم ۶ ممکن است حداقل و احتمالاً یک ژن برای دیابت نوع ۱ را حمل کند.

اینکه چطور وقوع یک جهش در این جایگاه میزان خطر ابتلاء فرد را بالا می‌برد روشن نیست، هرچند که یک ژن نقشه ناحیه ای از کروموزوم ۶ را مشخص می‌سازد که همچنین ژنهایی برای آنتی ژنها دارد (یعنی مولکولهایی که بطور طبیعی به سیستم ایمنی می‌گویند که به خودش حمله نکند). در دیابت نوع ۱، سیستم ایمنی بدن یکجور حمله ایمنولوژیکی را به انسولین خودش و سلولهای پانکراسی که آنرا می‌سازند تدارک می‌بیند و یورش

می‌برد. به هرحال مکانیسمی که بواسطه آن این وقایع رخ می‌دهند هنوز مشخص نشده است. تاکنون حدود ۱۰ جایگاه ژنی در ژنوم انسان یافت شده اند که به نظر می‌رسد حساسیت به دیابت نوع ۱ را پدید می‌آورند. از بین این ژنها ۱) یک ژن در جایگاه IDDM2 روی کروموزوم ۱۱ و ۲) ژن گلوکوکیناز((GCK))، که نوعی آنزیم است و در متابولیسم گلوکز نقش کلیدی داشته و به تنظیم ترشح انسولین کمک می‌کند، روی کروموزوم ۷ قرار دارند.

با



لنفوسیت‌های T در حال حمله به سلولهای تولید کننده انسولین در جزایر پانکراسی  
تصویر اکتباس شده از:

A. Cooke and John Todd, Wellcome Trust Center for Human Genetics, Oxford, UK.

مراقبت دقیق از بیمار و توجه به تزریق دوز روزانه انسولین می‌توان بطور نسبی بیمار را در وضعیت سلامت حفظ نمود. اما به منظور پیشگیری از پاسخهای ایمنی که اغلب باعث دیابت می‌شوند، لازم است که مطالعات بیشتری روی مدل‌های موش این نوع بیماری انجام دهیم و دانسته هایمان را در مورد اینکه چطور ژنهای واقع بر کروموزومهای دیگر

<sup>1</sup> - juvenile onset diabetes

<sup>2</sup> - complex trait

<sup>3</sup> - insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM1)

می‌توانند میزان خطر ابتلاء فرد به دیابت را افزایش دهند، بیشتر کنیم.

---

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
LocusLink collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503951&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503951&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Patient information on diabetes [[www.niddk.nih.gov/health/diabetes/diabetes.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/diabetes/diabetes.htm)] from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH  
Juvenile Diabetes Research Foundation International [<http://www.jdf.org/>] 'dedicated to finding a cure'  
American Diabetes Association [[www.diabetes.org/default.htm](http://www.diabetes.org/default.htm)] research and information

آید و درمان‌های مؤثری طراحی گردند، تحقیقات بسیار بیشتری باید انجام شوند.



رادیوگراف دست یک بیمار مبتلا به دیسپلازی دیاستروفیک.  
با تشکر، به خاطر تصویر، از:

Eric Lander, Withehead Institute,  
MIT, USA.

## دیسپلازی دیاستروفیک

### (Diastrophic dysplasia)

دیسپلازی دیاستروفیک (DTD) نوعی اختلال نادر رشد است که این بیماران معمولاً کوتاه قد هستند، پاهای چماقی دارند و مفاصل دستانشان بطور صحیح شکل نگرفته اند. اگرچه این بیماری در همه ی جمعیتها یافت می شود اما بطور ویژه در فنلاند شایع است.

ژنی که جهش آن منجر به DTD می شود روی کروموزوم ۵ تعیین مکان شده و نوعی ناقل سولفات را کد می کند که به تازگی کشف شده است. این یافته با نتایج مطالعاتی که غلظتهای غیر معمول سولفات در بافتها ی مختلف بیماران DTD را نشان داده اند مرتبط می باشد. سولفات برای اتصالات اسکلتی مهم است به دلیل اینکه غضروف- که ضربه گیر مفاصل می باشد- هنگام ساخته شدنش به سولفور نیاز دارد. سولفوری که به این بافت اضافه می شود بار منفی را درون غضروف افزایش می دهد که به غضروف کمک می کند تا خواص ضربه گیری بهتری داشته باشد.

برای اینکه شناخت کاملی از این بیماری بدست

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557539&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557539&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

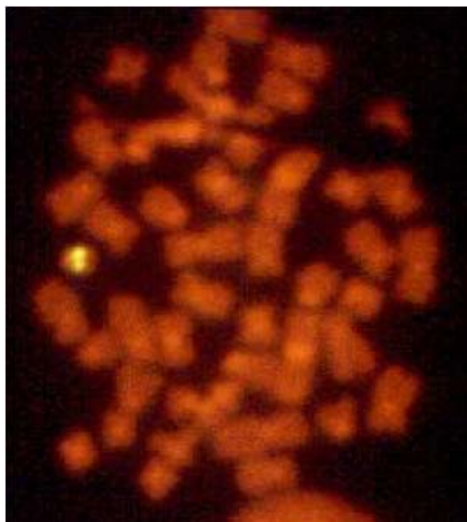
Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders



## سندرم دی جورج

## (DiGeorge syndrome)

سندرم دی جورج نوعی بیماری مادرزادی (یعنی موقع تولد مشخص می شود) نادر است که علائم آن در افراد مبتلا بسیار متفاوت می باشند. بطور معمول این علائم شامل سابقه عفونتهای عودکننده، نواقص قلبی و اختلالات بارز در چهره فرد می باشند. سندرم دی جورج به دلیل حذف قسمت وسیعی از کروموزوم ۲۲ است که به دلیل خطایی که در نوترکیبی طی فرایند میوز رخ می دهد ایجاد می شود (میوز فرایندی است که سلولهای دارای قابلیت زایشی تولید می کند و متضمن تنوع ژنتیکی در فرزندان می باشد). این حذف باعث می گردد که ژنهای متعددی از این ناحیه در بیماران مبتلا به سندرم دی جورج وجود نداشته باشند. به نظر می رسد تنوع علائم بیماری با مقدار مواد ژنتیکی از دست رفته در فرایند حذف کروموزومی مرتبط است. هر چند در حال حاضر محققان دریافته اند که ژن DGS برای تکامل طبیعی تیموس و غدد مرتبط با آن نیاز است اما توجیه حذف ژنی موجود در DGS کاری دشوار است. بعضی عوارض این سندرم مثل مشکلات قلبی و بعضی عیوب گفتاری را می توان با عمل جراحی یا اقدامات درمانی ویژه درمان نمود اما فقدان سلولهای T سیستم ایمنی (که توسط تیموس تولید می شوند) چالش بزرگتری است و نیاز است تا مطالعات بیشتری روی فرایند نوترکیبی و عملکرد سیستم ایمنی انجام شود.



حذف ژن‌ها در سندرم دی جورج را می توان از نور فلورسنتی که فقط توسط یکی از کپی ها کروموزوم ۲۲ موجود است مشخص نمود.

با تشکر بخاطر تصویر از:

David Ian Wilson, University of New castle upon Tyne, UK.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=13027630&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=13027630&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

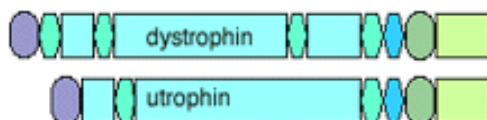
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Information and support [[www.kumc.edu/gec/support/digeorge.html](http://www.kumc.edu/gec/support/digeorge.html)] for DiGeorge syndrome

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/22q11deletion/](http://www.geneclinics.org/profiles/22q11deletion/)] a medical genetics resource

دهند و برای جبران کمبود دیستروفین در موش بکار می‌روند، امیدوارکننده بوده و ممکن است منتهی به ابداع درمانهای مؤثر برای این بیماری مخرب باشند.



دیستروفین و یوتروفین اندازه مشابه و ساختاریندی تقریباً هماهنگی دارند. این تشابه به این معنی است که یوتروفین می‌تواند برخی اوقات جانشین دیستروفین شود، بنابراین نوعی روش محتمل برای درمان بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی خواهد بود.

## دیستروفی عضلانی دوشن

### (Duchenne muscular dystrophy)

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) یکی از انواع دیستروفی عضلانی است که با بزرگ شدن عضلات مشخص می‌گردد. دیستروفی عضلانی دوشن یکی از شایع‌ترین انواع دیستروفی عضلانی بوده و با تخریب پیشرونده عضلات در سنین پایین شناخته می‌شود. همه موارد دیستروفی عضلانی وابسته به X<sup>1</sup> هستند و بطور عمده مردان را مبتلا می‌کند. تخمین زده می‌شود یک نفر از هر ۳۵۰۰ پسر در دنیا به این نوع دیستروفی مبتلا باشند.

ژن DMD بر روی کروموزوم X شناسایی شده است که پروتئینی بزرگ به نام دیستروفین<sup>۲</sup> را کد می‌کند. دیستروفین در داخل سلول‌های عضلانی برای حفظ ساختار آنها مورد نیاز است؛ گمان می‌شود این پروتئین با گیرانداختن عناصر اسکلت سلولی<sup>۳</sup> به سطح غشای سلولی باعث استحکام هرچه بیشتر سلول‌های عضلانی می‌گردد. بدون این پروتئین‌ها، غشای سلولی نفوذپذیر می‌شود، در نتیجه ترکیبات خارج سلولی به سلول وارد می‌شوند و فشار داخل سلولی افزایش می‌یابد تا اینکه سلول عضلانی می‌ترکد و می‌میرد. بعلاوه پاسخهای ایمنی متعاقب آنها می‌توانند به این فرایند تخریب و آسیب سلولی افزوده شوند.

نوعی موش بعنوان مدل نیز برای DMD وجود دارد که برای حصول درک هرچه بیشتر ما از عملکرد طبیعی دیستروفین و پاتولوژی بیماری مفید می‌باشد. بویژه، آزمایشات اولیه که تولید یوتروفین<sup>۴</sup>، که نوعی پروتئین همخانواده دیستروفین است، را افزایش می‌

<sup>1</sup> - X-linked

<sup>2</sup> - Dystrophin

<sup>3</sup> - cytoskeleton

<sup>4</sup> - utrophin

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5032281&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5032281&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Muscular Dystrophy Association [<http://www.mdausa.org/home.html>] for Research and Care news

Parent Project [[www.parentdmd.org/](http://www.parentdmd.org/)] Muscular Dystrophy Research for all

## سندرم الیس-وان کرولد

## (Ellis-van Creveld syndrome)



سندرم الیس-وان کرولد همچنین معروف به **دیسپلازی کندرواکتودرمال**<sup>۱</sup> است که نوعی اختلال ژنتیکی نادر بوده که با کوتولگی دست و پاها، پلی داکتیلیل<sup>۲</sup> (انگشت‌های اضافی دست و پا)، تشکیل ناهنجار استخوانهای مچ دست، تحلیل ناخنها، تا حدودی لب شکری شدن، ناهنجاری در تشکیل قلب و اغلب بیرون آمدن دندان قبل از تولد مشخص می شود.

ژن عامل سندرم الیس-وان کرولد در بازوی کوتاه کروموزوم ۴ یافت شده است. تا کنون عملکرد ژن EVC سالم شناخته نشده است؛ این یکی از مهمترین سوالاتی است که باید در مورد بیماری پاسخ داده شود زیرا می تواند معرف مکانیسم مولکولی بیماری باشد.

سندرم الیس-وان کرولد اغلب در میان جوامع قدیمی Amish در شهر Lancaster ایالت پنسیلوانیا دیده می شود. به دلیل اینکه این گروه از مردم تعدادشان کم است و زندگی دور از سایر اقوام دارند، لذا این امر باعث می شود شانس بسیار کمی برای انتقال این اختلال خاص از یک نسل به نسل دیگر مشاهده شود.

نوعی الگوی وراثتی را می توان یافت که نشان می دهد بیماری بصورت اتوزومال مغلوب است (یعنی قبل از اینکه اثرات بیماری ظاهر شود، یک ژن جهش یافته از هر دو والد لازم می باشند).

سندرم الیس-وان کرولد. تحقیقات برای یافتن اساس مولکولی بیماری ادامه دارند.  
با تشکر، بخاطر تصویر، از:

Clement D, Erhardt, Jr., Baltimore, MD, USA.

<sup>۱</sup> - chondroectodermal dysplasia

<sup>۲</sup> - polydactyly

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=7657073&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=7657073&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## صرع (Epilepsy)

صرع تقریباً ۱٪ جمعیت را مبتلا نموده و همین باعث شده که صرع یکی از شایع ترین بیماری های نورولوژیک باشد. صرع می تواند در هر سنی از کودکی گرفته تا پیری بروز نماید. اگرچه صرع انواع و شدت درگیریهای مختلف دارد، اما تمام اشکال آن از طریق تشنجهای راجعه<sup>۱</sup> مشخص می شود که ناشی از تحریک غیر طبیعی سلول مغزی است. تقریباً در ۳۰٪ موارد، صرع ناشی از حوادثی مثل صدمات وارده به سر، تومور، سکتة با عفونت است. مطالعات اخیر پیشنهاد می کنند که در سایر مواردی که هیچ علتی برای صرع نمی توان یافت، ممکن است نوعی استعداد ژنتیکی برای بروز این بیماری در فرد وجود داشته باشد.

انواع زیادی از صرع وجود دارند که اغلب آنها نادر هستند. اما تا به امروز، حداقل ۱۲ نوع صرع شناسایی شده که دارای اساس ژنتیکی هستند. به طور مثال، بیماری LaFora (میوکلونیک پیشرونده نوع ۲)، که نوعی صرع تهاجمی خاص است، تا حدودی با حضور اجسام شبه گلیکوژن لافورا در مغز مشخص می گردد. این بیماری نوعی بیماری اتوزومال مغلوب است که با بروز جهش در ژن EPM2A، واقع بر کروموزوم ۶، ارتباط دارد. این ژن نوعی فسفاتاز به نام لافورین<sup>۲</sup> تولید می کند. ممکن است عملکرد تنظیمی فسفاتاز در اثر جهش بهم بخورد و منجر به بیماری لافورا<sup>۳</sup> گردد.

برخی تحقیقات اخیر پیشنهاد می کنند که ممکن است لافورین در قسمت هایی از سلول که گلیکوژن ستاز، نوعی آنزیم پردازشگر گلیکوژن، وجود دارد، یافت شود و بروز جهش ممکن است لافورین داخل سلول را در جای اشتباه قرار دهد، و بطور غیر مستقیم منجر به از دست رفتن عملکرد EPM2A گردد.

پیشرفت های زیادی در زمینه مشخص ساختن نواحی از کروموزومهایی که با انواع صرع مرتبط هستند حاصل شده اند. با این قبیل تلاشها، دانشمندان سعی دارند لیست ژن هایی که در ایجاد تشنج درگیر هستند را گسترش دهند. همچنین مدل های حیوانی صرع کمک می کنند تا درک ما از اختلالات الکتریکی مغز بیشتر شود. دانشمندان امیدوارند با متمرکز شدن بر اساس ژنتیکی صرع، درمان های ضد تشنج<sup>۴</sup> موثرتر و شاید درمانهای جایگزینی ژن<sup>۵</sup> برای بیماران مبتلا به صرع از قبیل بیماری لافورا را ایجاد نمایند.

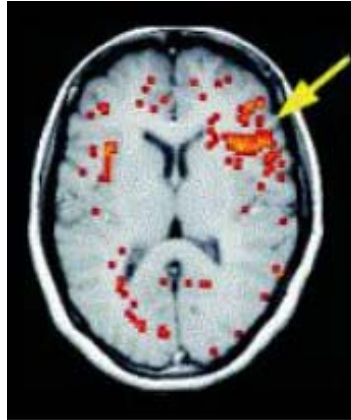
<sup>۱</sup> - recurring seizures

<sup>۲</sup> - laforin

<sup>۳</sup> - LaFora Disease

<sup>۴</sup> - anticonvulsive treatments

<sup>۵</sup> - gene replacement therapies



اسکن مغزی یک فرد مبتلا به صرع لوب پیشانی. علامت پیکان جایگاه فعالیت تشنجی را نشان می دهد.  
تصویر برگرفته و با اجازه از:

Seeck et al. (1998) Electroenceph. Clin. Neurophys. 106, 508-512.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11321613&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11321613&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Epilepsy Foundation [[www.efa.org/](http://www.efa.org/)] national foundation for epilepsy information and service

Information Sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/epilepsy.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/epilepsy.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH



**رعشه شدید (Essential tremor)**

رعشه، یا همان تکان خوردن غیرقابل کنترل، یکی از علائم شایع بیماریهایی همچون بیماری پارکینسون، صدمات مغزی و سکته می باشد. با این وجود، بسیاری از افراد مبتلا به رعشه درواقع دچار حالتی هستند که به آن لرزش (رعشه) با علت نامشخص یا شدید گفته می شود. در چنین مواردی، که تعدادشان به ۳ الی ۴ میلیون نفر در آمریکا می رسند، رعشه بخودی خود تنها علامت یک بیماری می باشد. درحالیکه عارضه رعشه شدید می تواند سایر اعضا بدن را نیز درگیر نماید و دست و پاها البته بیشتر درگیر می شوند.

در بیش از نیمی از موارد، عارضه رعشه شدید بصورت یک صفت اتوزوم غالب به ارث می رسد، یعنی فرزندی یک فرد مبتلا ۵۰٪ شانس ابتلا به این بیماری را خواهد داشت. در سال ۱۹۹۷، ژن ETM1 (که FET1 نیز خوانده می شود) روی کروموزوم ۳ و طی مطالعه ای که

روی خانواده های ایسلاندی انجام می شد، تعیین مکان گردید، درحالیکه ژن دیگر، تحت عنوان ETM2 روی کروموزوم ۲ و در یک خانواده بزرگ آمریکائی از نژاد چک و اسلواکی تعیین مکان گردید. این دو ژن برای رعشه شدید روی دو کروموزوم مختلف شناسایی شده بودند و این موضوع بیانگر این است که وقوع جهش در انواع مختلفی از ژنها می تواند منجر به عارضه رعشه شدید گردد.

درحالیکه تکیه گاه اصلی درمان این عارضه داروهایی مثل پروپرانولول و پریمیدون هستند، داروهای دیگر و درمانهای جراحی نیز موجود و قابل استفاده می باشند. درک بیشتر مکانیسم مولکولی، که منجر به این بیماری می شود، مستلزم کشف و کلون کردن ژن رعشه شدید می باشد.

**مراجع مهم و قابل دسترسی****مراجع توالی ژن**

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information

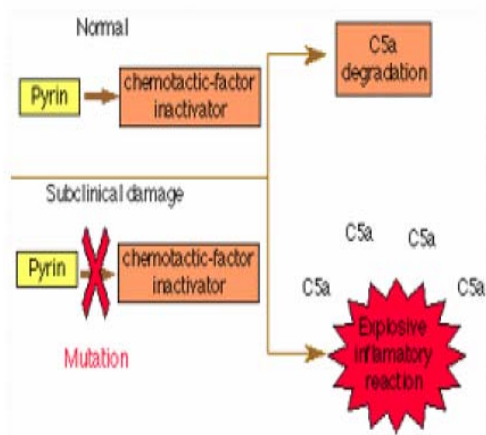
**مراجع متون**

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

**مراجع شبکه اینترنت**

Factsheet [[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/tremor\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/tremor_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH  
Information [[www.essentialtremor.org/](http://www.essentialtremor.org/)] from the Essential Tremor Foundation

نیز آسانتر شود و این امر ممکن است منجر به یافتن درمان‌های جدید، نه فقط برای FMF بلکه برای سایر بیماری‌های التهابی نیز گردد.



پیرین (Pyrin) یا مارنوسترین (Marenostrin)، فراورده ژن عامل بیماری تب مدیترانه‌ای خانوادگی است، که گمان می‌شود بیوستنز نوعی عامل غیرفعال کننده فاکتور کموتاکتیک را فعال می‌کند. اگر پیرین فعال موجود نباشد، عامل غیرفعال کننده نیز تولید نمی‌شود، که این امر منجر می‌شود به تب مدیترانه‌ای خانوادگی.

برگرفته از:

Fig. 1, Babior, B.M. and Martzner, Y. (1997) New Engl J. Med., 377, 1548-1549.

## تب مدیترانه‌ای خانوادگی

### (Familial Mediterranean fever)

تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF) بطور عمده در یهودیه‌ای از نژادهای با پیشینه غیراشکنازی<sup>۱</sup>، ارمنی، عرب و ترک می‌دهد. درواقع چیزی حدود ۱ نفر از هر ۲۰۰ فرد این نوع جمعیت‌هایی دچار این بیماری می‌شود، و حدود ۱ نفر از هر ۵ نفر نیز بعنوان فرد حامل بیماری نقش دارد. عارضه FMF نوعی بیماری ارثی است که معمولاً با بروز علائم عود کننده ای مثل تب و پریتونیت<sup>۲</sup> (التهاب غشاء شکمی، صفاق) مشخص می‌شود.

در سال ۱۹۹۷، محققین ژن FMF را پیدا کردند و چندین جهش ژنی مختلف را یافتند که منجر به این بیماری ارثی روماتیسمی می‌شود. این ژن روی کروموزوم ۱۶ است و پروتئینی را کد می‌کند که تقریباً می‌توان گفت منحصر به گرانولوسیتها- یعنی گلبولهای سفیدی که در پاسخ ایمنی بدن نقش مهمی دارند- می‌باشد. این پروتئین احتمالاً کمک می‌کند تا فرایند التهاب بطور طبیعی با غیرفعال کردن پاسخ سیستم ایمنی کنترل شود- بدون چنین عملکردی واکنش التهابی بطور نابجا و کامل رخ می‌دهد: یعنی نوعی حمله FMF رخ می‌دهد.

اکتشاف جهشهای این ژن درواقع این امکان را فراهم خواهد آورد تا نوعی تست تشخیصی ساده روی خون انجام و FMF به سادگی تشخیص داده شود. با شناسایی پروتئین جهش یافته، ممکن است شناسایی محرکهای محیطی که به بروز حملات این بیماری کمک می‌کنند

<sup>۱</sup> - non-Ashkenazi Jewish

<sup>۲</sup> - peritonitis

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557743&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557743&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

که این امر باعث ایجاد نوعی بیماری مشابه با FOP می‌شود. ژن دیگری که مورد توجه قرار گرفته، ژن پروتئین شکل زای استخوانی (BMP)<sup>۱</sup> است که Noggin آنرا تنظیم می‌کند. پروتئین‌هایی که بوسیله ی BMP کد می‌شوند تشکیل استخوان را القا می‌کنند و یکی از نقش‌های آنها تحریک شکل‌گیری اسکلت در جنین می‌باشد. در عارضه FOP لنفوسیت‌ها BMP4 را به قسمت‌های آسیب دیده ی ماهیچه‌ها آزاد می‌سازند و بدین شکل بجای کمک به ترمیم بافت، تشکیل و رشد استخوان‌ها را براه می‌اندازند.



اسکلت از Harry Eastlack که مبتلا به FOP بود. بافت همبند در ناحیه پشت او به استخوان تبدیل شده است. با تقدیر از موزه مولر، دانشکده پزشکی فیلادلفیا.

## دیسپلازی فیبری استخوانی کننده پیشرونده

### (Fibrodysplasia ossificans progressiva)

دیسپلازی فیبری استخوانی کننده پیشرونده (FOP) نوعی بیماری ژنتیکی بسیار نادر است که باعث تبدیل عضله به استخوان می‌شود. این حالت ابتدا در قرن هفدهم توسط Patin، یک پزشک فرانسوی، گزارش شده بود که او خانمی را که به چوب تبدیل شده بود شرح داد. چوبی که او تشریح کرد واقعا بمعنی تشکیل استخوان‌های جدید بود.

عارضه FOP نوعی بیماری اتوزومال غالب است اما در بیشتر موارد تک گیر می‌باشند. بیماران مبتلا به FOP نوعی نقص ژنتیکی دارند بدین معنی که بدن آنها نمی‌تواند مکانیسم رشد اسکلت را در بطن آن متوقف سازد. هر آسیب ناچیزی که به بافت‌های همبند (ماهیچه‌ها، رباط‌ها، تاندون‌ها) وارد شوند می‌توانند منجر به تشکیل استخوان سخت در اطراف ناحیه آسیب دیده گردند. کودکان مبتلا، با علامت بد شکلی خاصی در انگشتان بزرگ پا متولد می‌شوند و دچار تشکیل استخوان‌های نابجا (اضافی) در طی دوران اولیه کودکی می‌شوند. نهایتا یک اسکلت ثانویه شروع به شکل‌گیری می‌کند که شديدا قابلیت تحرک را محدود می‌سازد. عارضه FOP یک نفر از هر ۲ میلیون نفر را مبتلا می‌سازد. لذا به دلیل تعداد بسیار اندک بیماران، شناسایی جهش‌هایی که باعث FOP می‌شوند، دشوار است. ژن‌های متعددی وجود دارند که در روند بیماری حائز نقش هستند. برای مثال وکتیکه ژن Noggin (NOG) در موش حذف شود، موش قادر به توقف فرایند استخوانی شدن نخواهد بود

<sup>۱</sup> - Bone Morphogenic Protein gene (BMP)

امید است که مطالعات آینده جهشهای رخ داده در FOP را به دقت مشخص نموده و منتج به درک بهتر مکانیسم بیماری گردند.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink[[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=19528650&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=19528650&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association [<http://www.ifopa.org/>]  
 further information and patient support

## سندرم X شکننده

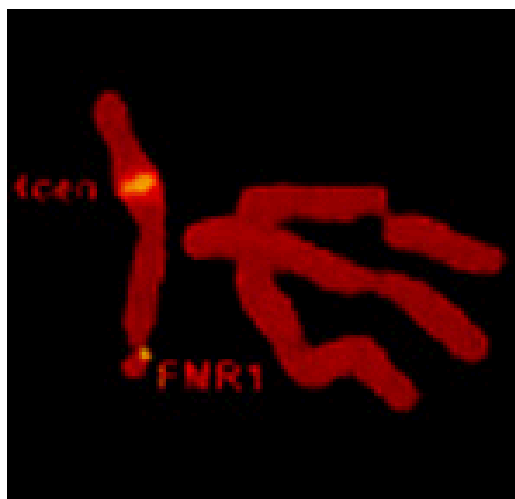
## (Fragile X syndrome)

سندرم X شکننده شایع‌ترین شکل عقب ماندگی ذهنی مادرزادی است که تا کنون شناسایی شده است. سندرم X شکننده نوعی نقص در کروموزوم X بوده و علائم آن بوفور مشاهده می‌شوند، و در آقایان خیلی خیلی شدیدتر از خانم‌هاست.

در افراد طبیعی، ژن FMR1 بطور پایدار از والدین به فرزند منتقل می‌گردد. با این وجود، در افراد مبتلا به X شکننده، نوعی جهش در یکی از پایانه‌های ژن ایجاد می‌شود (یعنی در ناحیه ترجمه نشده 5')، که شامل نوعی توالی تکراری CGG تقویت شده است. بیماران مبتلا به سندرم X شکننده تعداد ۲۰۰ کپی یا بیشتر از توالی تکرار شونده CGG دارند. گستره وسیع این توالی تکرار شونده به این معنی است که ژن FMR1 بیان نمی‌شود، بنابراین پروتئین FMR1 نیز ساخته نمی‌شود. هرچند عملکرد پروتئین FMR1 در سلول مشخص نمی‌باشد، اما مشخص شده است که به RNA متصل می‌شود.

گسترده شدن توالی تکراری نوکلئوتیدی مشابهی نیز در بیماری‌های دیگر، مثل بیماری هانتینگتون مشاهده می‌شود. مطالعات انجام شده در موش برای روشن شدن برخی مکانیسمهایی که باعث ناپایداری این ژن می‌شوند کمک کننده بوده است. روشهای ما برای شناسایی ناقلین سندرم X شکننده نیز بهبود یافته‌اند، و انجام مطالعات بیشتر کمک خواهد کرد تا افراد ناقل

پیش جهشها<sup>۱</sup> صاحب بچه‌های دارای گستره وسیعتری از توالی تکراری (یعنی تکرارهای بیشتر CGG) در ژن FMR1، و در نتیجه بچه‌های مبتلا به سندرم X شکننده نشوند.



یک توالی تکرار شونده تکراری همراه است با معمول ترین شکل عقب ماندگی ذهنی که تا کنون شناخته شده است و آنرا تحت عنوان سندرم X شکننده می‌گویند.

با تشکر، بخاطر تصویر از:

Steve Warren, Emory University  
School of Medicine, Atlanta, GA, USA.

<sup>۱</sup> - premutations

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503765&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503765&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

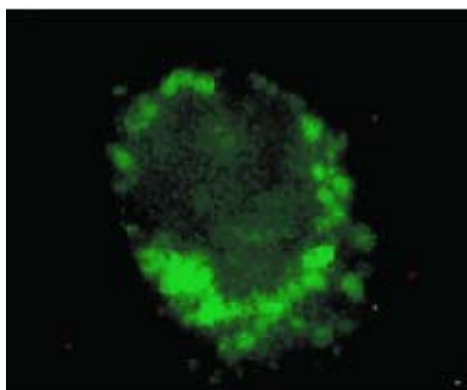
Fact sheet [<http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/fragileX/index.htm>] from the National Institute of Child Health and Human

Development, NIH

National Fragile X Foundation [[www.fragilex.org](http://www.fragilex.org)] US-based research, information and support

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/fragilex/](http://www.geneclinics.org/profiles/fragilex/)] a medical genetics resource

YFH1 نام دارد، شناسایی شده که راجع به آن مطالب بیشتری را می دانیم. پروتئین YFH1 در کنترل مقادیر آهن و عملکرد تنفسی نقش دارد. از آنجا که فراتاکسین و YFH1 بسیار شبیه به هم هستند، مطالعه YFH1 ممکن است در درک بهتر نقش فراتاکسین در بیماری آتاکسی فردریک کمک کننده باشد.



جایگاه میتوکندریایی فراتاکسین در سلولهای زنده پستانداران.

برگرفته و با اجازه از:

Babcock, M, et al.  
(1997) cRegulation of Science 276:  
1709-1712.

## آتاکسی فردریک (Friedreich's ataxia)

آتاکسی فردریک (FRDA) نوعی بیماری ارثی نادر است که با از دست رفتن پیشرونده قدرت حفظ تعادل اختیاری عضلات (یعنی آتاکسی)<sup>۱</sup> و بزرگ شدن قلب مشخص می گردد. این بیماری را به افتخار پزشک آلمانی، Nikolaus Friedreich, یعنی اولین کسی که در سال ۱۸۶۳ برای اولین بار این بیماری را شناسایی و توصیف نمود، نامگذاری کرده اند. بیماری FRDA بطور عمده در دوران کودکی تشخیص داده می شود و هر دو جنس زن و مرد را مبتلا می نماید.

بیماری FRDA نوعی بیماری اتوزوم مغلوب است که در اثر وقوع جهشی در ژنی بنام فراتاکسین<sup>۲</sup> بروز می نماید، و این ژن روی کروموزوم ۹ قرار دارد. وقوع این جهش به این معنی است که تعداد بسیار زیادی از قطعات DNA، یعنی توالی های سه نوکلئوتیدی GAA موجود اند. یک فرد طبیعی حدود ۸ الی ۳۰ کپی از این توالی سه نوکلئوتیدی را داراست، درحالیکه بیمار مبتلا به FRDA چیزی حدود ۱۰۰۰ کپی از این توالی را روی این ژن دارد. هراندازه تعداد کپی های GAA بیشتر باشند، بروز حملات بیماری سریعتر رخ می دهند و بیمار سریعتر از پا می افتد.

هرچند اکنون ما می دانیم که فراتاکسین در میتوکندریهای انسان یافت می شود، اما هنوز عملکرد آنرا شناسایی نکرده ایم. با این وجود، نوعی پروتئین بسیار مشابه در مخمر، که پروتئین

<sup>۱</sup> - voluntary muscular coordination (ataxia)

<sup>۲</sup> - frataxin



## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503785&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503785&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

National Ataxia Foundation [[www.ataxia.org/](http://www.ataxia.org/)] supporting research into Hereditary Ataxia

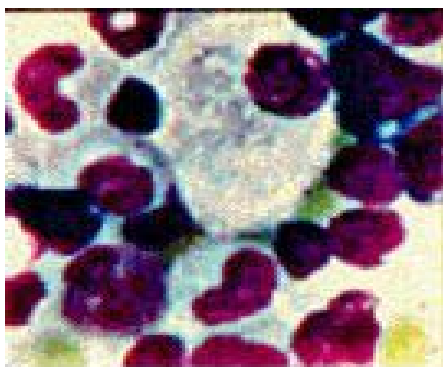
GeneClinics [<http://www.geneclinics.org/profiles/friedreich/>] a medical genetics resource

### بیماری گوشای (Gaucher disease)

بیماری گوش (که بصورت گوشای تلفظ می‌شود)<sup>۱</sup> نوعی بیماری ارثی است که ناشی از یک جهش ژنی می‌باشد. بطور طبیعی این ژن مسئول کد کردن آنزیمی است که به آن گلوکوسربروزیداز می‌گویند و بدن برای شکستن یک نوع از چربی‌ها که گلوکوسربروزید نامده می‌شوند به آن نیاز دارد. در افراد مبتلا به بیماری گوشای بدن قادر نیست بطور مناسب این آنزیم را بسازد و این نوع چربی بطور عمده در کبد، طحال و مغز استخوان تجمع می‌نماید. سپس این نوع چربی بطور عمده در کبد، طحال و مغز استخوان تجمع می‌یابد. بیماری گوشای می‌تواند به عوارضی منتج گردد که شامل درد، احساس خستگی، زردی، آسیب استخوانی، کم‌خونی و یا حتی مرگ هستند.

بیماری گوشای به میزان قابل توجهی در نسل‌های نژاد یهودان اروپای شرقی (اشکنازی‌ها) شایعتر است، هرچند افراد همه گروه‌های قومی و نژادی ممکن است به این بیماری مبتلا شوند. در بین یهودیان اشکنازی، بیماری گوشای شایعترین اختلال ژنی است که شیوعی در حدود ۱ مورد در هر ۴۵۰ نفر دارد. در جمعیت‌های عمومی دیگر بیماری گوشای تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر را مبتلا می‌کند. بر اساس گزارش سازمان ملی گوشای ۲۵۰۰ نفر آمریکایی مبتلا به این بیماری هستند.

در سال ۱۹۹۱، درمان جایگزینی آنزیم<sup>۲</sup> بعنوان اولین درمان مؤثر برای بیماری گوشای فراهم گردید. درمان شامل استفاده از یک شکل تغییر یافته آنزیم گلوکوسربروزیداز بود که بصورت تزریق وریدی داده می‌شد. درمان بر اساس پذیرش سرپایی بیمار است و حدود ۲-۱ ساعت زمان برده و هر دو هفته یکبار انجام می‌شود. درمان جایگزینی آنزیم می‌تواند عائم بیماری گوشای را متوقف یا حتی معکوس نماید، که این امر بیمار را به زندگی با کیفیت بهتر باز می‌گرداند.



سلولهای گوشای. تصویر اقتباس از:

E. Beutler, Scipps Research Institute La Jolla, CA, USA.

<sup>۱</sup> - pronounced "go-SHAY"

<sup>۲</sup> - enzyme replacement therapy

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related informationBLink  
 [www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=54607043&all=1] related sequences in different  
 organisms

### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

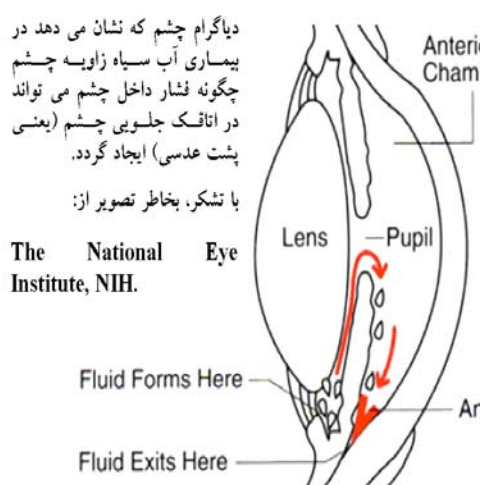
National Gaucher Foundation [www.gaucherdisease.org/] supporting research into the causes of  
 Gaucher disease

## آب سیاه (Glaucoma)

آب سیاه اصطلاحی است که برای گروهی از بیماری‌هایی که می‌توانند منجر به آسیب عصب بینایی چشم و کوری شوند، بکار می‌رود. شایع‌ترین فرم بیماری گلوکوم نوع گلوکوم زاویه باز<sup>۱</sup> است که ۳ میلیون آمریکایی را مبتلا می‌نماید و از این تعداد نیمی از افراد نمی‌دانند که به این بیماری مبتلا هستند. گلوکوم در ابتدا هیچ نشانه‌ای ندارد ولی در خلال چند سال می‌تواند بینایی فرد مبتلا را از او بگیرد و در ابتدا دید جانبی فرد از بین می‌رود.

تخمین زده می‌شود که قریب به ۱۰۰۰۰۰ نفر در آمریکا به گلوکومی مبتلا باشند که ناشی از جهش در ژن GLC1A است و روی کروموزوم ۱ یافت می‌شود. در مورد نقش فراورده این ژن در چشم حدس و گمانهایی مطرح شده است. آنطور که از ساختارهای چشمی درگیر در تنظیم فشار چشم مشخص شده است، امکان دارد این فراورده ژنی باعث افزایش فشار چشم از طریق منع خروج مایع از بافت چشم گردد.

با درمان‌های زودهنگام، می‌توان از نابینایی شدید و کوری جلوگیری کرد. کلون کردن ژن GLC1A اولین قدم به سوی درک آسیب‌شناسی گلوکوم در سطح مولکولی است و ممکن است برای طراحی آزمایشهایی که در تشخیص زودهنگام بیماری بکار روند، و همچنین فراهم کردن اساسی برای پژوهش روی درمانهای مؤثر کمک‌کننده باشد.



<sup>1</sup> - open-angle glaucoma

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=455777&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=455777&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[http://www.nei.nih.gov/health/glaucoma/glaucoma\\_facts.htm](http://www.nei.nih.gov/health/glaucoma/glaucoma_facts.htm)] for patients and the public from the National Eye Institute, NIH

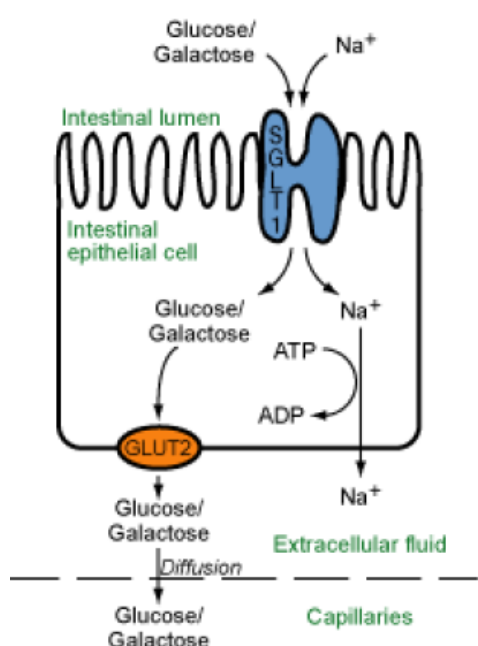
The Glaucoma Foundation [[www.glaucoma-foundation.org/info/](http://www.glaucoma-foundation.org/info/)] an international not-for-profit organization

The Glaucoma Research Foundation [[www.glaucoma.org/](http://www.glaucoma.org/)] a US national not-for-profit organization

## سوء جذب گلوکز-گالاکتوز

### (Glucose galactose malabsorption)

سوء جذب گلوکز-گالاکتوز (GGM) یک نوع بیماری متابولیکی نادر می باشد که ناشی از نقص در انتقال گلوکز و گالاکتوز از خلال لایه پوشاننده روده است. عارضه GGM با اسهال و دهیدراتاسیون شدید در همان روزهای اول زندگی مشخص می گردد و چنانچه لاکتوز (قند شیر)، سوکروز (قند سر سفره یا میز)، گالاکتوز و گلوکز از رژیم غذایی حذف نشوند، می تواند منجر به مرگ زودرس شود. نیمی از ۲۰۰۰ مورد بیماری GGM در سراسر جهان ناشی از ازدواجهای درون فامیلی بوده اند. به هرحال، حداقل ۱۰ درصد از جمعیت عمومی عدم تحمل گلوکز دارند، و احتمال دارد که این افراد دچار شکلهای مایم تر بیماری GGM باشند.



هم انتقالی (cotransport) سدیم و گلوکز یا گالاکتوز توسط SGLT1. به ازا هر دو یون سدیم که پروتئین SGLT1 بدخل سلول می آورد و شیب غلظتی سدیم کاهش می یابد، یک ملکول گلوکز یا گالاکتوز بدخل می آید. سپس گلوکز یا گالاکتوز توسط GLUT2 بدرون مایع خارج سلولی انتقال داده می شوند. سدیم مجدداً با انتقال فعال به فضای خارج سلولی منتقل می شود تا شیب غلظتی درون سلولی سدیم را حفظ کند.

نوزادانی که عارضه GGM آنها پیش از تولد تشخیص داده می شود را می توان با یک فرمول غذایی بر اساس فروکتوز بطور طبیعی

بیماری GGM یک نوع عارضه اتوزوم مغلوب است که در آن افراد مبتلا دو کپی معیوب از ژن SGLT1 را به ارث می برند، که این کپی ها روی کروموزوم ۲۲ هستند. بطور معمول درون فضایی که توسط روده کوچک بسته شده است (و لومن نامیده می شود)، لاکتوز توسط آنزیم لاکتاز به گلوکز و گالاکتوز شکسته می شود، ر حالیکه سوکروز توسط آنزیم سوکراز به گلوکز و فروکتوز شکسته می شود. سپس پروتئین SGLT1 گلوکز و گالاکتوز را از لومن روده کوچک به اخل سلولهای روده جابجا می کند. معمولاً جهشهایی که افراد مبتلا به GM حمل می کنند منجر به تشکیل پروتئینهای تخریب شده ناکارآمد SGLT1 یا جایگیری ناصحیح این پروتئینها می شود بطوریکه قادر

استفاده از یک رژیم بر پایه فروکتوز تحت کنترل  
درآوردند و ممکن است تحمل گلوکز آنها بهبود  
یافته یا حتی با بالارفتن سن علائم بالینی آنها  
خفیف گردد.

رشد داد و بعداً هم رشد و نمو فیزیکی آنها با  
یک رژیم غذایی جامد بر پایه فروکتوز ادامه می  
یابد. کودکان مبتلا در سنین بالاتر و بالغین مبتلا  
به GGM شدید نیز می توانند علائم خود را با

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5730021&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5730021&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

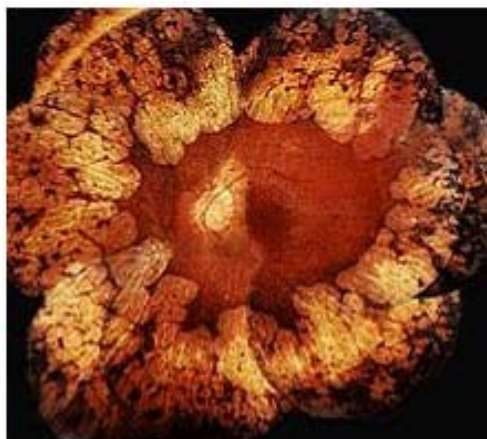
### مراجع شبکه اینترنت

National Digestive Diseases Information Clearinghouse [[www.niddk.nih.gov/health/digest/nddic.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/digest/nddic.htm)]  
from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH

## آتروفی حلقوی کوروئید و شبکیه

**(Gyrate atrophy of the choroid and retina)**

افرادی که به آتروفی حلقوی کوروئید (یعنی پوشش نازکی که چشم را می پوشاند) و شبکیه دچار هستند، به عارضه از دست رفتن پیشرونده بینایی تا نابینایی کامل که معمولاً بین سنین چهل و شصت سال رخ میدهد مبتلا خواهند شد. این بیماری نوعی خطای مادرزادی متابولیسم<sup>۱</sup> می باشد.



شبکیه چشم یک فرد مبتلا به آتروفی حلقوی کوروئید و شبکیه که ناشی از ابتلاء به نقص آنزیمی اورنیتین آمینوترانسفراز (OAT) است.

با تشکر، به خاطر تصویر، از:

Muri-Kaiser-Kupfer, NEI, NIH.  
Bethesda, MD, USA and David  
Valle, Johns Hopkins University,  
Baltimore, MD, USA

ژن جهش یافته که منجر به آتروفی حلقوی می گردد روی کروموزوم شماره ۱۰ قرار گرفته و آنزیمی را کد می کند که اورنیتین کتواسید آمینوترانسفراز (OAT)<sup>۲</sup> نامیده می شود. جهشهای ارثی متفاوت در ژن OAT باعث تفاوت در شدت علائم بیماری می گردد. نهایتاً OAT آمینواسید اورنیتین در سیکل اوره را به گلوتامین تغییر میدهد. در عارضه آتروفی حلقوی که عمل OAT دچار مشکل شده است، سطح پلاسمایی اورنیتین افزایش می یابد.

در حال حاضر مشخص شده که کاهش مقدار آمینواسید آرژینین در رژیم غذایی روی اغلب بیماران اثر سودمندی داشته است. زمینه های تحقیقاتی این بیماری عبارتند از: ۱- تحقیق روی اینکه چگونه انواع جهش های الهای این ژن (به عبارتی انواع ژنهایی که به ارث می رسند) برای ایجاد علائم مختلف بیماری با یکدیگر تعامل دارند و ۲- کار روی مدل های بیماری در موش که دانسته های ما را نسبت به این بیماری افزون نموده و ما را به یافتن درمانی صحیح امیدوار سازد.

<sup>۱</sup> - inborn error of metabolism

<sup>۲</sup> - ornithine ketoacid aminotransferase (OAT)



## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557809&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557809&org=1)] related sequences in different organisms

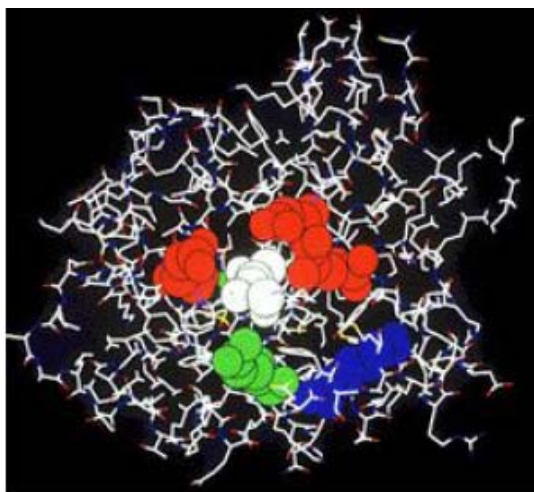
### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Eye News Online [[www.ey-news.com/vol3\\_6.dir/review/16rev3\\_5l.htm](http://www.ey-news.com/vol3_6.dir/review/16rev3_5l.htm)] containing information on gyrate atrophy  
 The National Eye Institute [[www.nei.nih.gov/](http://www.nei.nih.gov/)] research and information

منظور روشن ساختن شبکه پیچیده وقایعی که منجر به سرطان می شوند از موش به عنوان مدل بیماریهای انسانی استفاده می گردد که این امر دانسته های ما را بیشتر کرده و کمک میکند تا اهداف بالقوه برای داروها و درمانهای جدید شناسایی شوند.



ساختار سه بعدی پروتئین RAS . بسیاری از جهشهای RAS مشاهده شده در سرطانهای انسانی از نوع نوک سنجاقی (Pin-pointed) بوده و روی ساختار این پروتئین تعیین جایگاه شده اند.

با تشکر، به خاطر تصویر، از:

Mark Boguski, NCBI, NIH, Bethesda, USA.

## انکوژن خاکستری RAS

### (Harvey Ras oncogene)

سرطان زمانی اتفاق می افتد که کنترل رشد و تمایز سلولها در بافتی از بدن مختل و از تنظیم خارج شود. با وجود اینکه هیچ دو نوع سرطانی از نظر ژنتیکی یکسان نیستند (حتی در یک نوع بافت) اما در معدود مواردی مسیرهای طبیعی رشد سلول به خطا می روند. یکی از این موارد وقتی است که ژنی ساخته شود که منجر به تحریک بیش از حد رشد سلول گردد؛ این ژن تغییر یافته را تحت عنوان انکوژن می نامند.

RAS یکی از محصولات چنین انکوژنی است که روی کروموزوم ۱۱ یافت شده است. این انکوژن در سلولهای طبیعی نیز یافت می شود، که در آنجا این ژن بعنوان عامل تغییر دهنده ای برای نحوه آزاد شدن پیامهای سلولی است. زمانی که گیرنده های سطح سلول تحریک می شود (به عنوان مثال بوسیله ی هورمون)، RAS روشن می شود و پیامهایی را منتقل می کند که به سلول می گوید که رشد کند. اگر گیرنده ی سطح سلولی تحریک نشود RAS فعال نمی شود و در نتیجه مسیری که منجر به رشد سلولی میگردد براه نمی افتد. در حدود ۳۰٪ از سرطانهای انسانی ژن RAS جهش یافته، بطوریکه دائماً روشن می ماند و به سلولها می گوید که رشد کنند، بدون توجه به اینکه گیرنده های سطح سلولی قبلاً فعال شده یا فعال نشده باشند.

معمولاً، فقط یک انکوژن به تنهایی برای تبدیل یک سلول طبیعی به یک سلول سرطانی کافی نیست و ممکن است جهشهای بسیاری در شماری از ژنهای مختلف برای سرطانی شدن سلول نیاز باشد. به

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

LocusLink collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4885425&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4885425&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM [[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=190020](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=190020)] catalog of human genes and disorders

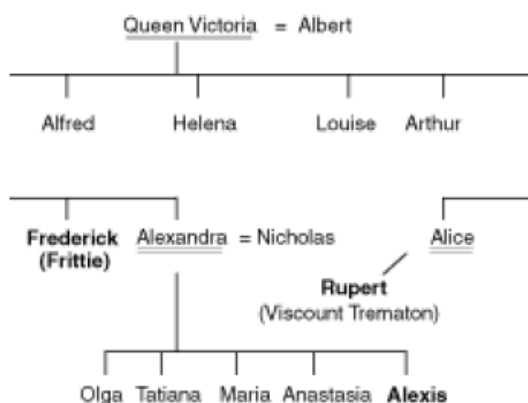
## هموفیلی نوع A (Hemophilia A)

هموفیلی A نوعی بیماری خونی ارثی است که به طور عمده مردان به آن مبتلا می‌شوند و با کمبود نوعی پروتئین انعقادی موجود در خون، بنام فاکتور ۸، مشخص می‌گردد و منجر به خونریزی غیرطبیعی می‌شود. حدود بیش از ۱۷۰۰ سال پیش یهودیان بابل برای اولین بار هموفیلی را شرح دادند؛ برای اولین بار زمانی این بیماری توجه عموم را به خود جلب کرد که ملکه ویکتوریا آن را به خانواده‌های سلطنتی اروپایی انتقال داد. جهش ژن HEMA بر روی کروموزوم X منجر به هموفیلی A می‌شود. به طور طبیعی، زنان دو کروموزوم X دارند، در حالیکه مردان دارای یک کروموزوم X و یک کروموزوم Y هستند. از آنجایی که مردان یک کپی از هر ژن موجود بر کروموزوم X را دارند، نمی‌توانند مثل زنان که یک کپی اضافی از آن ژن را نیز دارند، آسیب به آن ژن را خنثی نمایند. در نتیجه، بیماری‌های وابسته به X<sup>1</sup> از قبیل هموفیلی A در مردان شایعتر است. ژن HEMA فاکتور ۸ را کد می‌کند که بطور عمده در کبد ساخته می‌شود و یکی از چند فاکتوری است که در انعقاد خون دخیل است؛ لذا کمبود آن به تنهایی برای ایجاد هموفیلی A کافی است حتی اگر دیگر فاکتورهای انعقادی موجود باشند.

درمان هموفیلی A از اواسط قرن اخیر به سرعت پیشرفت کرده است؛ یعنی زمانیکه تزریق پلاسما یا محصولات فراوری شده از آن برای جایگزینی فاکتور ۸ در مبتلایان آغاز شد. در اواسط دهه ۱۹۸۰، آلودگی کیسه‌های خون انسان با ویروس HIV و به دنبال آن، ابتلاء به عفونت HIV در اکثر بیماران هموفیلی، تولید منابع دیگری (غیر از منابع انسانی) برای فاکتور

۸ به منظور درمان جایگزینی<sup>۲</sup> را ضروری ساخت؛ که این درمانهای جایگزین شامل استفاده از آنتی بادی مونوکلونال خالص شده فاکتور ۸ و فاکتور ۸ نوترکیب<sup>۳</sup> بودند و امروزه هر دو نوع درمان جایگزین مورد استفاده قرار می‌گیرند.

طراحی درمان جایگزینی ژن<sup>۴</sup> برای هموفیلی A به مرحله کارآزمایی بالینی رسیده است و نتایج بدست آمده تا کنون امیدوار کننده بوده‌اند. محققان هنوز مشغول ارزیابی بی‌خطر بودن این درمان‌ها در طولانی مدت هستند و امید است که درمان ژنتیکی برای هموفیلی در آینده بطور گسترده در دسترس باشد.



تصویر کامل این چارت را می‌توانید در صفحه بعد

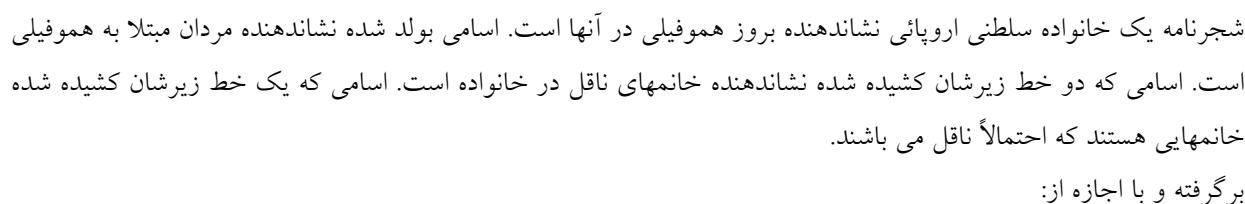
ملاحظه نمایید

<sup>2</sup> - replacement therapy

<sup>3</sup> - Recombinant

<sup>4</sup> - gene replacement therapy

<sup>1</sup>- X-linked disorders



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503647&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4503647&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

National Hemophilia Foundation [[www.hemophilia.org/](http://www.hemophilia.org/)] a nonprofit organization dedicated to finding cures for inherited bleeding disorders

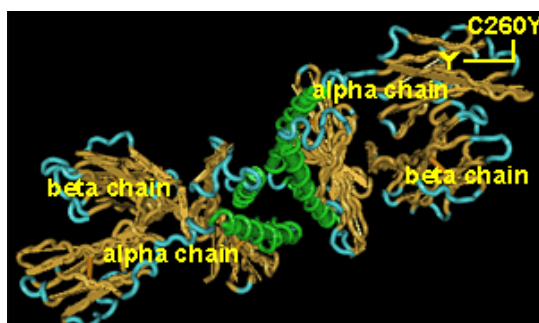
## هموکروماتوز ارثی

## (Hereditary hemochromatosis)

هموکروماتوز ارثی نوعی بیماری ارثی است که در آن مقدار آهنی که بدن از روده جذب می‌کند افزایش می‌یابد. علائم این بیماری ناشی از زیادی آهنی است که در چند عضو بدن رسوب می‌کند. بطور شایعتر، زیادی آهن در کبد باعث سیروز می‌شود که این امر به نوبه خود می‌تواند منتهی به سرطان کبد گردد. رسوبهای آهن در پانکراس نیز می‌تواند باعث دیابت شوند. بطور مشابهی زیاد بودن آهن ذخیره شده می‌تواند باعث بروز کاردیومیوپاتی، تجمع رنگدانه‌ها در پوست<sup>۱</sup> و آرتریت گردد.

بروز بسیاری از جهش‌ها در سیستم نقل و انتقال آهن در بدن می‌تواند باعث هموکروماتوز گردد؛ به هر حال اکثر موارد در اثر جهش در ژن HFE هستند. این ژن روی کروموزوم ۶ قرار دارد و بروز یک جهش می‌تواند باعث جانشین شدن و تعویض شدن آمینواسید موقعیت ۲۸۲ شود. چون سیستم با تیروزین جانشین می‌شود، بنابراین جهش را می‌گویند C282Y. به نظر می‌رسد تغییر یافتن آمینواسید بر تعاملات پروتئین HFE با گیرنده ترانسفرین (TFR1)<sup>۲</sup> اثر می‌گذارد و همانطور که می‌دانیم گیرنده ترانسفرین نقش مهمی در هموستاز آهن بازی می‌کند. وقوع جهشی با شیوع کمتر، یعنی جهش H63D، نیز در ژن HFE شناسایی شده است.

هموکروماتوز یکی از شایعترین اختلالات اتوزوم مغلوب بین قفقازی‌های ساکن ایالات متحده آمریکا است؛ هرچند که فقط تعداد کمی از این افراد به بیماری مبتلا هستند. این موضوع را می‌تواند به فاکتورهای محیطی (رژیم غذای و از دست دادن خون) و فاکتورهای ژنتیکی نسبت داد. پیشرفتهای اخیر در زمینه ایجاد حیوانات مدل که عوارض بیماری هموکروماتوز را نشان می‌دهند ممکن است خیلی زود وسیله مناسبی برای حل این معما باشد که ژنهای دیگر چطور در تنظیم آهن بدن نقش ایفا می‌کنند.



پروتئین HFE از نظر ساختار شبیه به MHC کلاس I است که شامل دو جفت زنجیر آلفا و بتا است. جهش ایجاد شده در پروتئین HFE بالغ را C260Y می‌گویند. این نام به خاطر این است که فرایند ویرایش پروتئین در بدن باعث برداشته شدن ۲۲ اسید آمینه از این پروتئین می‌شود تا پروتئین بالغ تولید گردد. جهش C260Y در ناحیه ۳ زنجیر آلفا داده و ارتباط بین زنجیره‌ها را بهم می‌زند. پروتئین HFE جهش یافته قادر به اتصال به گیرنده ترانسفرین که آهن روی آن بارگذاری شده است، نمی‌باشد. بدون چنین تعاملی، گیرنده مقدار بیشتری آهن به درون سلولها خواهد آورد.

<sup>۱</sup> - pigmentation of the skin

\* مترجم: C علامت اختصاری آمینواسید سیستئین، Y تیروزین، H

هستیدین و D آرزینین است.

<sup>۲</sup> - transferrin receptor (TFR1)

برای مشاهده نسخه سه بعدی شکل فوق به [Cn30](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml)، که یک نمایشگر سه بعدی است نیاز دارید.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml)

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504377&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504377&org=1)] related sequences in different organisms

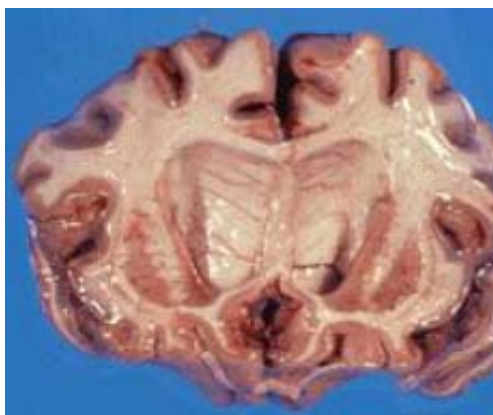
#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Hemochromatosis  
 [[www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/hemochrom/hemochromatosis.htm#info/](http://www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/hemochrom/hemochromatosis.htm#info/)] from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institute of Health  
 American Hemochromatosis Society [[www.americanhs.org/](http://www.americanhs.org/)] information and patient support  
 Factsheet [[www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/hemochromatosis/](http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/hemochromatosis/)] from the Centers for Disease Control and Prevention  
 GeneReviews [[www.genetests.org/profiles/hemochromatosis](http://www.genetests.org/profiles/hemochromatosis)] a medical genetics resource

افزایش تعداد تکرارهای توالی سه تایی می شود ادامه دارد به خاطر اینکه کشف مکانیسم آن می تواند برای ایجاد درمان موثر این بیماری و دیگر بیماریهای مشابه حیاتی باشد.



مقطع مغز یک بیمار مبتلا به بیماری هانتینگتون که اتساع بطن و تحلیل هسته های مغزی را نشان می دهد.

با تشکر، بخاطر تصویر، از:

Kevin Roth and Robert Schmidt,  
Washington University St. Louis

## بیماری هانتینگتون (Huntington disease)

بیماری هانتینگتون (HD) نوعی بیماری ارثی مخرب سیستم عصبی است که منجر به زوال عقلی<sup>۱</sup> میشود. حدود ۳۰۰۰۰ آمریکایی مبتلا به HD هستند و بیش از ۱۵۰۰۰۰ نفر در خطر به ارث بردن بیماری از یکی از والدین خود می باشند.

ژن HD ژنی که جهش آن باعث بیماری هانتینگتون می شود در سال ۱۹۸۳ بر روی کروموزوم ۴ تعیین جایگاه شد و در سال ۱۹۹۳ کلون گردید. جهش ایجاد شده در این بیماری ناشی از توزیع و گسترش یک توالی تکراری سه نوکلئوتیدی<sup>۲</sup> در DNA می باشد که برای پروتئین هانتینگتون کد می شود. با افزایش تعداد توالی های تکراری سه تایی CAG (سیتوزین، آدنین، گوانین)، سن شروع بیماری کاهش می یابد. همچنین، به دلیل اینکه دفعات تکرار نوکلئوتیدهای سه تایی ناپایدار هنگامی که از والدین به فرزندان منتقل می شود بیشتر می گردد، سن آغاز بیماری از یک نسل به نسل بعدی می تواند کاهش یابد.

از آنجاییکه افرادی دارای این توالی ها همیشه مبتلا به بیماری هانتینگتون خواهند شد، پیشنهاد شده که جهش باعث کسب نوعی عملکرد نیز می گردد، که در آن mRNA یا پروتئین نوعی ویژگی جدید به خود می گیرند یا بطور نامناسب بیان می شوند.

با کشف ژن HD نوعی آزمایش پیش بینی کننده ی جدید طراحی شده که این امکان را فراهم می آورد که فرد بفهمد آیا به بیماری مبتلا خواهد شد یا خیر؟ مدل‌های حیوانی نیز طراحی شده اند و ما می دانیم که موش ژنی دارد که شبیه به ژن HD انسانی است. تحقیق درباره ی درک مکانیسمی که باعث

<sup>۱</sup> - dementia

<sup>۲</sup> - nucleotide triplet repeat



---

مراجع مهم و قابل دسترسي

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4753163&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4753163&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM [[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=143100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=143100)] catalog of human genes and disorders

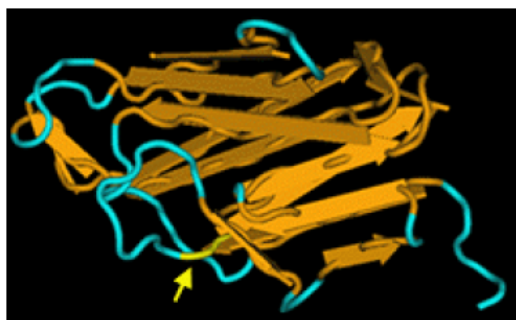
## مراجع شبکه اینترنت

Huntington Disease Society of America [[www.hdsa.org/](http://www.hdsa.org/)] information for patients and the public

GeneClinics [<http://www.geneclinics.org/profiles/huntington/>] a medical genetics resource

سیگنال‌های CD40 بین سایر سلول‌های ایمنی، اشخاص مبتلا به HIM را مستعد ابتلا به عفونتهای ناشی از ارگانیزم‌های فرصت طلب مثل پنوموسیستیس و گونه‌های کریپتوسپوریديوم می‌سازد.

درمان افراد HIM عمدتاً شامل تزریق منظم درون عروقی آنتی‌بادیهای IgG و درمان عفونتها می‌باشد. با این وجود ایمنی پایا<sup>۲</sup> بدون استفاده از پیوند مغزاستخوان نمی‌تواند حاصل شود. این نوع پیوند تنها زمانی در دسترس است که یک دهنده مناسب مغزاستخوان وجود داشته باشد.



ژن *TNFSF5* که برای پروتئین CD154 کد می‌شود، شکل فوق، (و قبلاً به آن CD40L گفته می‌شد)، در بیماری HIM دچار جهش شده است. بیشتر جهشها در طول *TNFSF5* گزارش شده‌اند لیکن در نواحی شایع‌تراند که مربوط به اتصال لیگاند (علامت پیکان)، ساختار هسته‌ای و طرف زیرواحد می‌باشند.

برای مشاهده نسخه سه بعدی شکل فوق به [Cn30](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml)، که یک نمایشگر سه بعدی است نیاز دارید.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml)

## نقص ایمنی همراه با افزایش مقدار ایمنوگلوبولین IgM

### (Immunodeficiency with hyper-IgM)

نقص ایمنی همراه با غلظت بالای IgM (HIM)<sup>۱</sup> نوعی نقص ایمنی اولیه نادر است که با تولید مقادیر طبیعی تا زیاد آنتی‌بادی IgM که کیفیت (و کارایی آن) مطلوب نیست و همچنین ناتوانی در سنتز مقادیر کافی IgG و IgA مشخص می‌گردد. اشخاص مبتلا به HIM مستعد عفونتهای باکتریایی عودکننده بوده و تحت خطر بالای اختلالات خودایمنی و سرطان طی سالهای ابتدای زندگیشان هستند.

در هر پاسخ ایمنی طبیعی به یک آنتی‌ژن جدید، سلولهای B ابتدا آنتی‌بادی IgM را تولید می‌کنند. اما در پاسخهای بعدی سلولهای B به جای آنتی‌بادی IgM آنتی‌بادیهای IgG، IgA، و IgE را جایگزین می‌کنند که این آنتی‌بادیها بافتها و سطوح مخاطی را با کارایی بالاتری محافظت و ایمن می‌نمایند. در شایعترین شکل HIM نوعی نقص در ژن *TNFSF5* وجود دارد. این ژن روی کروموزوم X و در جایگاه q26 واقع شده است. این ژن بطور طبیعی نوعی لیگاند آنتی‌ژن CD40 (CD154) را تولید می‌کند که نوعی پروتئین روی سلولهای T بوده و به گیرنده CD40 روی سلولهای B و سایر سلولهای ایمنی متصل می‌شود. بدون حضور CD154، سلولهای B قادر به دریافت سیگنالهای تنظیم کننده تولید آنتی‌بادی (از سلولهای T نخواهند بود و بنابراین قادر به تغییر تولید آنتی‌بادیها از IgM به IgA و IgG نخواهند بود. نبود

<sup>۱</sup> - hyper-IgM (HIM)

<sup>۲</sup> - Long lasting immu

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557433&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557433&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Primary immune deficiency [[156.40.88.3/publications/pubs/primaryimmunobooklet.htm](http://156.40.88.3/publications/pubs/primaryimmunobooklet.htm)]  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH

### سندرم لَش-نیهان (Lesch-Nyhan syndrome)

سندرم لَش-نیهان (LNS) نوعی بیماری نادر و ارثی است که متابولیسم مواد خام (پیش سازهای ژنها را بهم می زند).

این مواد خام را پورین می گویند، و اینها جزئی ضروری برای DNA و RNA می باشند. بدن می تواند پورینها خودش بسازد (یعنی از مسیر سنتز مستقل)<sup>۱</sup> یا اینکه آنها را بازسازی نماید (یعنی از مسیر بازیافت)<sup>۲</sup>. آنزیمهای بسیار زیادی در این مسیرها درگیر هستند. هرگاه یکی از این آنزیمها مشکل پیدا کند، عوارض زیادی ممکن است بدنبال داشته باشد.

در سندرم LNS، در جایگاه ژن *HPRT1* که روی کروموزوم X قرار دارد جهشی رخ داده است. فراورده ژن طبیعی آنزیم هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز<sup>۳</sup> است، که بازگردش پورینهای حاصل از تجزیه DNA و RNA را تسریع می کند. انواع مختلفی از جهشها این ژن را درگیر می کنند، و نتیجه آنها این است که مقدار کمی از آنزیم ساخته می شود.

این جهش بصورت وابسته به X<sup>۴</sup> به ارث می رسد. زنانی که فقط یک کپی از ژن را به ارث برده باشند دچار این سندرم نمی شوند زیرا دارای دو کپی از کروموزوم X هستند (XX). مردان ناقل شدیداً به این سندرم دچار می شوند زیرا فقط یک کپی از این ژن را دارند (XY)، و لذا تنها نسخه ژن *HPRT1* آنها جهش یافته است.

جهشهای ژن *HPRT1* باعث سه مشکل عمده می شوند. اول اینکه باعث تجمع اوریک اسید می شوند که بطور طبیعی می بایست بصورت پورینها بازسازی می شد. بنابراین، اسید اوریک اضافی رسوبات دردناک در پوست (نقرس) و در کلیه و کیسه صفرا (سنگهای اوراتی) ایجاد می کند. مشکل دوم قطع عضو خودبخودی<sup>۵</sup> است. لذا، افراد مبتلا را باید از گازگرفتن انگشتان و زبان خودشان بازداشت. در نهایت اینکه عقب افتادگی ذهنی و ضعف شدید عضلانی نیز از عوارض این سندرم می باشند.

در سال ۲۰۰۰ نشان داده شده بود که نقص ژنتیکی در سندرم LNS را می توان در شرایط محیط آزمایشگاه تصحیح نمود. به این شکل که نوعی ویروس برای وارد کردن یک کپی از ژن *HPRT1* به درون سلولهای انسانی دچار نقص ژنی استفاده گردید. چنین تکنیکهایی در ژن درمانی ممکن است روزی بتوانند نوعی درمان مناسب برای این بیماری را نوید دهند. اما برای این دوره زمانی، داروهایی برای کاهش اسید اوریک به این بیماران داده می شود.

<sup>۱</sup> - de novo synthesis

<sup>۲</sup> - resalvage pathway

<sup>۳</sup> - the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

<sup>۴</sup> - X-linked fashion

<sup>۵</sup> - Self-mutilation



### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504483&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504483&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

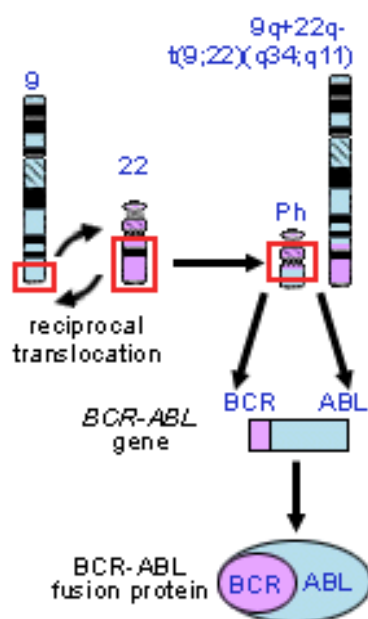
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/lesch\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/lesch_doc.htm)] from National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH

GeneReviews [[www.geneclinics.org/profiles/lms](http://www.geneclinics.org/profiles/lms)] a medical genetics resource

ABL بیماری شبیه CML ایجاد می‌گردد. در سایر مدل‌های حیوانی نشان داده شده که پروتئینهای نفوذکننده در غشاء باعث تغییر شکل<sup>۵</sup> سلول‌های پیشساز طبیعی خون به سلول‌های بدخیم می‌شوند. به منظور تحقیق راجع به بیماری انسان، اولیگومرهای آنتی سنس (قطعات کوتاه DNA) را که BCR-ABL را مهار می‌نمایند، مشخص نموده‌اند که تشکیل سلولهای لوسمی بطور خاص مهار می‌شود در حالیکه بر تشکیل سلول‌های طبیعی مغز استخوان اثر نمی‌گذارد. این یافته‌ها و دیگر تکنیک‌های آزمایشگاهی ممکن است در آینده منتج به درمان‌هایی برای



سلولهای خونی سفید لوسمیک در CML حاوی یک کروموزوم فیلادلفیا (Ph) هستند، که حاصل جابجایی بین بازوی بلند کروموزوم ۹ و ۲۲ می‌باشد. ژن ترکیب شده جدید (BCR-ABL) نوعی پروتئین تغییر یافته را می‌سازد که گمان می‌شود در بروز CML نقش کلیدی داشته باشد.

CML شود.

لوسمی، میلوئید مزمن

### (Leukemia, chronic myeloid)

لوسمی میلوئید مزمن (CML) نوعی سرطان سلول‌های خونی است که با جایگزین شدن مغز استخوان با سلول‌های لوسمی بدخیم مشخص می‌شود. بسیاری از این سلول‌های سرطانی شده را می‌توان در گردش خون مشاهده نمود و می‌توانند باعث بزرگ شدن طحال، کبد و سایر اعضا شوند.

معمولاً CML را با نوعی اختلال کروموزومی خاصی تحت عنوان کروموزوم فیلادلفیا (Ph)<sup>۱</sup> (شکل را نگاه کنید) شناسایی می‌کنند، که این نامگذاری بخاطر این است که اولین بار در این شهر این نوع اختلال کروموزومی شناسایی شد.

کروموزوم فیلادلفیا ناشی از یک جابجاشدگی یا تعویض<sup>۲</sup> ماده ژنتیکی بین بازوی بلند کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ است. این تعویض دو ژن را به هم می‌رساند: ژن BCR (ناحیه خوشه‌ای نقطه اتصال)<sup>۳</sup> روی کروموزوم ۲۲ و پروتئینکوزن ABL (ویروس لوسمی Abelson) روی کروموزوم ۹. ژن هیبرید شده حاصل، یعنی ژن BCR-ABL نوعی پروتئین نفوذ (در غشاء)<sup>۴</sup> با فعالیت تیروزین کینازی را کد می‌کند که مسیر انتقال پیام داخل سلولی را فعال نموده و منجر به رشد خارج از کنترل سلول می‌گردد.

نوعی موش مدل بیماری ایجاد شده که بعد از عفونی کردن آن با ویروس حاوی ژن BCR-

<sup>۱</sup> - the Philadelphia (Ph) chromosome

<sup>۲</sup> - translocation or exchange

<sup>۳</sup> - BCR (breakpoint cluster region)

<sup>۴</sup> - fusion protein

<sup>۵</sup> - Transformation

مراجع مهم و قابل دسترسی

مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11038639&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11038639&org=1)] related sequences in different organisms

مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

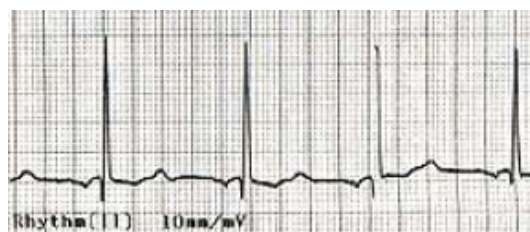
مراجع شبکه اینترنت

Cancer.gov [<http://www.cancer.gov/cancerinfo/wyntk/leukemia>] from the National Cancer Institute, NIH

## سندروم QT طولانی

## (Long QT syndrome)

استرس را نیز موثر هستند. انجام پژوهش روی چگونگی عملکرد متقابل ژن‌های فوق الذکر، ما را به طراحی درمان‌های جدید برای سندروم QT طولانی رهنمون می‌نماید.



قسمتی از الکتروکاردیوگرامی (EKG) که برای تشخیص سندروم QT طولانی استفاده شده است که این نوع آریتمی ارثی و ناشی از جهش در نوعی کانال یونی است.

با تشکر، بخاطر تصویر، از:

John T. Cockerham, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

سندروم QT طولانی ناشی از اختلالات ساختاری کانال‌های پتاسیمی قلب است که افراد مبتلا را مستعد نوعی تند شدن ضربان قلب (آریتمی)<sup>۱</sup> می‌نماید. آریتمی می‌تواند منجر به از دست دادن سریع هوشیاری شود و ممکن است در نوجوانان و جوانانی که در معرض عوامل ایجاد کننده فشار قرار می‌گیرند، از فعالیت بدنی گرفته تا صدای بلند، منجر به مرگ ناگهانی قلبی<sup>۲</sup> شود.

سندرم QT طولانی (LQTS)، معمولاً به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. در مورد ژن LQT1 که بر روی کروموزوم ۱۱ تعیین جایگاه شده است، جهش، منجر به نقص شدید ساختار کانالهای پتاسیمی قلب بیمار شده و اجازه انتقال صحیح تکانه‌های الکتریکی از بافت قلب را نمی‌دهد. همچنین بطور تجربی نظر می‌رسد که ژن‌های دیگری روی کروموزوم ۳ و ۶ و ۱۱ واقع شده‌اند که محصولات جهش یافته آنها ممکن است با سندرم LQT مرتبط بوده یا باعث آن گردند.

داروهای مسدود کننده گیرنده‌های بتا<sup>۳</sup> برای درمان علائم بیماری بکار می‌روند و به نظر می‌رسد که در بیماران دارای علامت موثر باشند. با این وجود، درمان‌های مبتنی بر آگاهی عمومی<sup>۴</sup> فرد از قبیل دوری از فعالیتهای شدید بدنی و سایر عوامل

<sup>۱</sup> - arrhythmia

<sup>۲</sup> - sudden cardiac death

<sup>۳</sup> - Beta blockers

<sup>۴</sup> - common sense therapies



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557689&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557689&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

American Heart Association [[amhrt.org](http://amhrt.org)] fighting heart disease and stroke

National Heart, Lung and Blood Institute, NIH

[[www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/other/arrhyth.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/other/arrhyth.htm)] information on arrhythmias

انواع سرطانها بروز جهش در انواعی از ملکولها (انکوژن‌ها<sup>۲</sup> و ژنهای سرکوبگر تومور<sup>۳</sup>) که رشد و تقسیم سلول را کنترل می کنند در این نوع سرطان نیز مشاهده می شود و هیچگاه یک جهش تنها منجر به ایجاد سرطان نمی شود. تحقیقات پایه در مورد عملکرد این ملکولها (اینکه چگونه و در چه زمانی این مولکولها این نقش را بازی می کنند) می تواند به منظور مقابله با سرطان ریه و دیگر سرطانها کمک کننده بوده و کلیدی برای یافتن درمانهای مناسب برای این نوع سرطانها باشند.



CT اسکنی که سرطان ریه را نشان می دهد.

با تشکر، به خاطر تصویر از:

Pat Connelly, Miami Valley Hospital, Dayton, OH, USA.

## سرطان ریه، سلول کوچک

### (Lung carcinoma, small cell)

در ایالات متحده، سرطان ریه شایع ترین علت مرگ و میر سرطانها در میان زنان و مردان می باشد. در واقع آمریکای شمالی بالاترین میزان سرطان ریه را در جهان دارا است. در سال ۱۹۹۷ حدود ۱۷۸۱۰۰ مورد جدید شناسایی شد و حدود ۱۶۰۴۰۰ مورد از آنها در اثر بیماری فوت گردیدند. متأسفانه شانس زنده ماندن به مدت پنج سال برای افرادی که دچار سرطان ریه می شوند فقط ۱۴٪ است. بررسی ها نشان می دهد که از دهه ۱۹۴۰ افزایش مرگ و میر ناشی از سرطان ریه متناسب با جنس افراد بوده و تابع نوعی الگوی با پیشینه مصرف سیگار است، بطوریکه حدود ۲۰ سال فاصله (بین شروع مصرف سیگار و بروز سرطان ریه) وجود دارد. حدود ۹۰٪ مرگ و میرهای ناشی از سرطان ریه در مردان و ۸۰٪ مرگ و میرهای ناشی از سرطان ریه در زنان با عادت سیگار کشیدن آنها مرتبط است. هر چند سیگار فاکتور اصلی سرطان ریه می باشد اما مواد صنعتی خاصی مثل آزبست<sup>۱</sup> و فاکتورهای محیطی می توانند در بروز آن دخالت داشته باشند.

### کارسینومای سلولهای کوچک ریه نوعی

سرطان کاملاً متمایز از سایر انواع سرطانهای ریه است (زیرا موقع تشخیص آن متاستاز وجود دارد) و حدود ۱۱۰۰۰۰ مورد از مواردی که سالانه تشخیص داده می شوند را شامل می شود. اولین بار در سال ۱۹۸۲، حذف بخشی از کروموزوم شماره ۳ در رده سلولی کارسینومای سلولهای کوچک ریه مشاهده گردید. مثل سایر

<sup>۲</sup> - oncogenes

<sup>۳</sup> - tumor-suppressor genes)

<sup>۱</sup> - asbestos

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4826696&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4826696&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH

American Cancer Society [[www.cancer.org](http://www.cancer.org)] research and patient support

Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania

## الگوی تاسی مردانه

در دستور کار محققین قرار گیرد، و اکنون رقابت بر سر اسن است که مهارکننده ای برای آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز پیدا کنند.

## (Male pattern baldness)

آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز آنزیمی بود که اولین بار در پروستات مردان شناسایی شد. این آنزیم واکنش تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون را کاتالیز می کند، که این ماده نیز می تواند به گیرنده آندروژنها متصل شده و تکامل دستگاه تناسلی خارجی و پروستات را تحریک نماید. ژن ۵-آلفا ردوکتاز روی کروموزوم ۵ تعیین مکان گردیده است.

البته همین اواخر مشخص شده است که آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز در پوست سر و سایر نواحی پوست نیز یافت می شود که در آنجا این آنزیم واکنش مشابهی که در پروستات انجام می شود را کاتالیز می نماید. گمان می شود اختلال در فعالیت و عملکرد ۵-آلفا ردوکتاز باعث بروز الگوی تاسی مردانه، جوش زدن<sup>۱</sup> یا پرموئی<sup>۲</sup> می گردد. اکتشاف یک ژن همسان با ژن آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز در گیاهان این نوید را داده تا داروهای جدیدی برای این عارضه



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507201&org=1] related sequences in different organisms

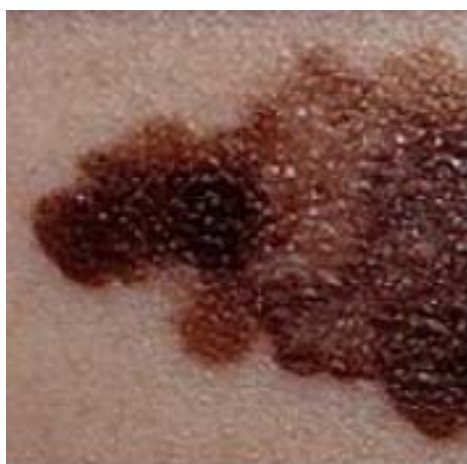
## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

<sup>1</sup> - acne

<sup>2</sup> - hirsutism

شناسایی تغییرات در رشد پوستی یا ظهور سلولهای در جدید در حال رشد. با مطالعه ی بیولوژی مولکولی p16 برای سایر انواع سرطانها نیز دیدگاه روشن تری ممکن است مطرح شود، زیرا نقص عملکرد سایر اجزای مسیر p16 در سرطانهای دیگر مطرح و نشان داده شده اند.



ملانومای بدخیم ناشی از بروز جهش در زنی است که (فراروده آن) یک پروتئین سرکوبگر تومور می باشد و در کنترل چرخه سلولی نقش دارد.

با تشکر، به خاطر این تصویر، از:

National Cancer Institute, NIH,  
Bethesda, MD, USA.

## ملانومای بدخیم

### (Malignant melanoma)

در سال ۱۹۹۷ انتظار میرفت که حدود ۴۰۳۰۰ آمریکایی بعنوان افراد مبتلا به ملانومای بدخیم، که تهاجمی ترین نوع سرطان پوست است، تشخیص داده شوند. ملانوماها در افرادی که پوستشان رنگدانه های روشن تر دارد، شایعتر بوده، و افرادی که یکبار به ملانوما مبتلا شده اند شانس زیادی برای ابتلاء به ملانوماهای دیگر دارند. در برخی موارد خطر ابتلاء به ملانوما در خانواده هایی بروز می کند که وقوع جهش در ژن CDKN2، واقع بر کروموزوم ۹، آنها را برای ابتلا به ملانوما مستعد می سازد. CDKN2 برای پروتئینی به نام P16 کد می شود که یک تنظیم کننده مهم چرخه تقسیم سلولی است؛ این پروتئین سلول را از ساختن DNA قبل از تقسیم سلولی باز می دارد. اگر p16 به درستی عمل نکند سلول پوست دچار مهار چرخه سلولی نگردیده و بطور کنترل نشده به تکثیر ادامه می دهد. در برخی نقاط این تکثیر می تواند به صورت یک تغییر ناگهانی در رشد پوست یا ظهور یک خال دیده شود. بنابراین قویترین سلاحها در برابر ملانوما عبارتند از: (۱) پیشگیری با استفاده از لباسهای محافظ و پرده آفتابگیر (۲) تشخیص اولیه با

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502749&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502749&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

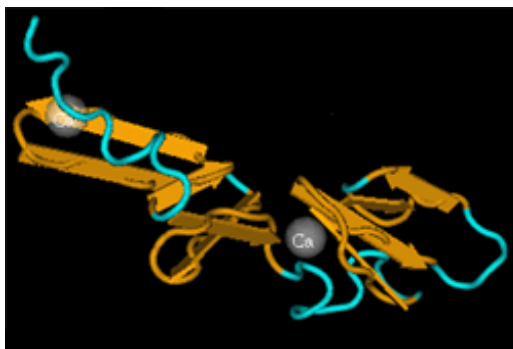
Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH  
American Cancer Society [[www.cancer.org](http://www.cancer.org)] research and patient support  
MEDLINE *plus* [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/melanoma.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/melanoma.html)] links on melanoma compiled by the National Library of Medicine

### سندرم مارفان (Marfan syndrome)

سندرم مارفان نوعی اختلال بافت همبند است، که بسیاری از ساختارها مانند اسکلت، ششها، چشمها، قلب و عروق خونی را درگیر می‌سازد. این بیماری معمولاً با علامت دراز بودن دست و پاها مشخص می‌شود و معتقدند که ابراهام لینکولن به این بیماری مبتلا بوده است.



پروتئین فیبریلین که در سندرم مارفان جهش یافته است، حدود ۶۰ ناحیه دارد. ۴۷ ناحیه آن به کلسیم متصل می‌باشد و به فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) شباهت دارد. دو تا از نواحی آن در بالا نشان داده شده است، دو یون کلسیم نیز نشان داده شده اند که هر کدام متصل به یک ناحیه اند.

سندرم مارفان نوعی اختلال اتوزومال مغلوب است که با ژن FBN1 روی کروموزوم ۱۵ مرتبط دانسته شده است. ژن FBN1 پروتئینی به نام فیبریلین (fibrillin) را کد می‌کند که برای شکل گیری فیبرهای ارتجاعی موجود در بافت همبند ضروری است. بدون حمایت ساختاری که توسط فیبرولین فراهم می‌شود، بسیاری از بافتها ضعیف می‌شوند، که این امر میتواند عوارض جدی به همراه داشته باشد، مثلاً پارگی دیواره سرخرگهای اصلی.

داروهای مسدودکننده گیرنده های بتا<sup>۱</sup> جهت کنترل برخی علایم قلبی-عروقی سندرم مارفان استفاده می‌شوند؛ با این وجود، چنین داروهایی برای بهبود مشکلات اسکلتی و چشمی که اتفاقاً ممکن است جدی باشند، موثر نیست. بیماری مشابهی نیز در موش یافت شده است و امید آن می‌رود که انجام مطالعات روی ساخت و ترشح فیبریلین موش و تشکیل بافت همبند باعث درک بیشتر ما از سندرم مارفان در انسانها گردد.

برای دیدن نسخه ی متحرک این شکل نیاز به نرم افزار Cn3D می‌باشد، که نوعی نمایشگر ساختارهای سه بعدی است.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/structure/CN3D/cn3d.shtml](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/structure/CN3D/cn3d.shtml)

<sup>۱</sup> - Beta blockers

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557591&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557591&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

National Marfan Foundation [[www.marfan.org/](http://www.marfan.org/)] nonprofit organization



## بیماری ادراری شربت افرا

## (Maple syrup urine disease)

بیماری ادراری شربت افرا (MSUD) نوعی اختلال ارثی است و به دلیل اینکه یکی از اولین علائم آن اینست که بوی ادرار این افراد یادآور بوی شربت افرا است چنین نامگذاری شده است. نقص اصلی که در این بیماری مشخص شده است مربوط به متابولیسم اسیدهای آمینه خاصی می باشد. این اسیدهای آمینه آنهای هستند که یک زنجیره جانبی شاخه دار دارند. چون (در این بیماری) این آمینو اسیدها نمی توانند کاملاً شکسته شوند، در ادرار تجمع یافته و همراه با متابولیت‌هایشان (آلفا کتواسیدها) بوی خاصی به ادرار می دهند.

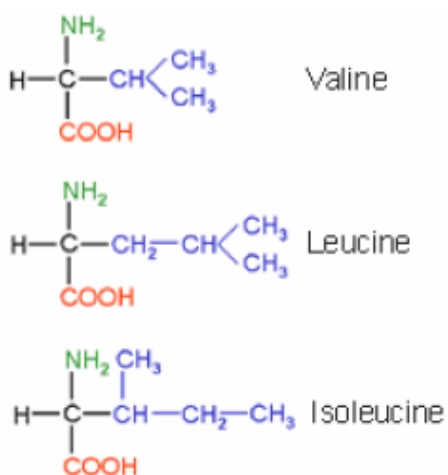
بدون درمان افراد مبتلا، تخریب عصبی پیشرونده ایجاد خواهد شد که در نهایت منجر به مرگ در طول ماه‌های اول زندگی می شود.

۳ اسید آمینه زنجیره ی جانبی شاخه دار دارند: والین، لوسین، ایزولوسین. این اسید آمینه ها جزء اسید آمینه های ضروری در رژیم غذایی هستند و به وسیله بدن شکسته می شوند تا انرژی تولید کنند. یک مرحله شکسته شدن آنها توسط کمپلکس  $\alpha$ -کتواسید دهیدروژناز اسید آمینه های شاخه دار (BCKDH) <sup>۱</sup> است که حاوی ۳ جزء کاتالیتیک و دو جزء آنزیم تنظیم کننده می باشد. درکل ۶ جایگاه ژنی برای BCKDH کد می شود، و بروز جهش در جایگاه‌های مختلف مسئول تنوع ژنتیکی بیماری MSUD می باشد.

## جمعیت Mennonite بخش Lancaster

پنسیلوانیا خصوصاً مبتلا به MSUD هستند بطوریکه از هر ۱۷۶ نفر، یک نفر مبتلا به این بیماری است. علت این است که تعداد حاملین جهش در زیر واحد E1alpha کمپلکس BCKDH زیاد اند. برعکس، بیماری در جمعیت‌های عمومی نادر است.

در حال حاضر درمان بیماری شامل محدود کردن مصرف خوراکی اسیدهای آمینه شاخه دار از رژیم غذایی تا مقدار حداقلی است که برای رشد نیاز می باشد. با این وجود، اکنون مطالعات نشان داده اند که می توان زیر واحدهای آنزیم BCKDH را با استفاده از ژنوم رتروویروس به



اسیدهای آمینه شامل یک کربن  $\alpha$  (C)، یک گروه آمینی ( $\text{NH}_2$ )، یک گروه کربوکسیل ( $\text{COOH}$ ) و یک گروه جانبی منحصر بفرد (R) هستند.

همه اسیدهای آمینه شاخه دار گروه‌های جانبی دارند که دارای زنجیره کربنی شاخه دار است.

سلول‌ها انتقال داد. سایر پیشرفت‌هایی که در زمینه ژن درمانی حاصل شده اند ممکن است در آینده راهکاری برای درمان این بیماری را پدید آورند.

<sup>۱</sup> - branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase (BCKDH) complex

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=548403&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=548403&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

MSUD Family Support Group [[www.msud-support.org/](http://www.msud-support.org/)] patient information and support

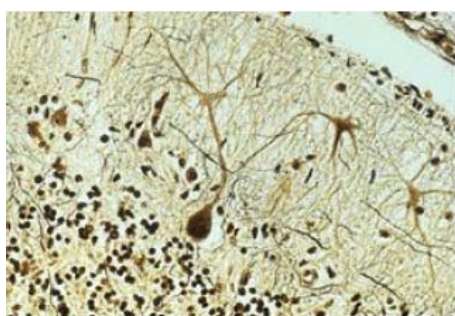
### سندرم منکز (Menkes syndrome)

سندرم منکز نوعی خطای مادرزادی در متابولیسم است که با باعث کاهش توانایی سلول‌ها برای جذب مس می شود. این اختلال سبب تخریب مغزی شدید<sup>۱</sup> و تغییرات شریانی می شود که در نتیجه منتهی به مرگ در دوران کودکی می شود. اغلب، این بیماری را می توان با مشاهده ی موهای قربانی تشخیص داد، چون هنگامیکه موها زیر میکروسکوپ مشاهده میشوند هم تا اندازه ای سفید و هم پیچ دار به نظر می رسند.

بیماری منکز به صورت یک صفت مغلوب وابسته به X<sup>۲</sup> منتقل می شود. افراد مبتلا به این بیماری نمی توانند مسی را که مورد نیاز آنزیمهای درگیر در ساخت استخوان، عصب و دیگر ساختارهاست منتقل کنند. برخی بیماریها مثل سندرم اهلرز دانلوس نوع ۹، ممکن است در نتیجه ی جهش الی باشند (یعنی جهشها در همان ژن اما با علایم کمی متفاوت تر) و امید است که تحقیقات در مورد این نوع بیماریها در زمینه مبارزه با بیماری منکز هم مفید واقع شوند.

به نظر می رسد اگر هیستیدینات مس در طول اولین ماههای زندگی به کودک داده شود، در افزایش امید به زندگی<sup>۳</sup> برخی بیماران موثر باشد. با این وجود این درمان فقط امید به زندگی را از ۳ به ۱۳ سالگی افزایش می دهد بنابراین فقط می تواند به عنوان نوعی مسکن<sup>۴</sup> در نظر گرفته شود. نوعی حالت مشابه بیماری منکز نیز در موش

وجود دارد؛ لذا کار با این حیوانات مدل کمک خواهد کرد تا اطلاعاتی درباره ی مکانیسمهای انتقال مس در انسان بدست آید، بطوریکه این امر کمک میکند تا درمانها ی موثر برای افراد مبتلا به منکز طراحی شوند.



دندریتهای غیرطبیعی سلول های پورکینژ در مغز یک بیمار مبتلا به منکز.  
با تشکر، بخاطر تصویر، از:

Kevin Roth and Robert Schmidt  
Washington University, St, Louis,  
MO, USA.

<sup>۱</sup> - severe cerebral degeneration

<sup>۲</sup> - X-linked recessive trait

<sup>۳</sup> - life expectancy

<sup>۴</sup> - palliative

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502321&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502321&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### نئوپلازی چندگانه غدد درون ریز

#### (Multiple endocrine neoplasia or MEN)

MEN یا نئوپلازی چندگانه غدد درون ریز گروهی از بیماری‌های نادراند که ناشی از نقص‌های ژنتیکی هستند که منجر به هیپرپلازی (تکثیر غیرطبیعی یا افزایش تعداد سلول‌های طبیعی در یک بافت طبیعی) و افزایش عملکرد (کارکرد بیش از حد) دو یا چند جزء سیستم درون ریز می‌شوند. تفاوت غدد درون ریز با سایر ارگان‌های بدن رهاسازی هورمون‌هایش در جریان خون می‌باشد. هورمون‌ها مواد شیمیایی قدرتمندی هستند که در سراسر جریان خون توزیع شده و عملکرد ارگان‌های مختلف را سازماندهی و کنترل می‌کنند. بطور کلی هورمون‌ها توسط غدد درون ریز ترشح می‌شوند و جهت برآورده کردن نیازهای بدن بطور دقیق تنظیم می‌شوند. زمانی که شخصی دچار نئوپلازی غدد درون ریز می‌شود، غدد درون

#### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557745&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557745&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

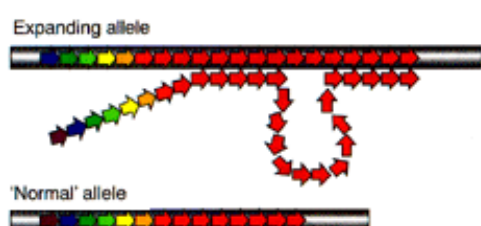
#### مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/fmen1/fmen1.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/fmen1/fmen1.htm)] from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH

ریز خاص مثل غدد پاراتیروئید، غده پانکراس و غده هیپوفیز به میزان زیادی فعال می‌شوند. هنگامیکه این غدد ترشحاتشان بیشتر شد، نتیجه آن می‌تواند این باشد که غلظت کلسیم موجود در جریان خون افزایش یابد که منجر به تشکیل سنگ کلیه یا آسیب‌های کلیوی، احساس خستگی، ضعف، دردهای ماهیچه‌ای یا استخوانی، یبوست، سوء هاضمه یا تحلیل استخوان‌ها می‌گردد.

البته چند سال پیش جایگاه ژن *MEN1* روی کروموزوم شماره ۱۱ شناسایی شد. اما در نهایت در سال ۱۹۹۷ نقشه ژنی آن بطور دقیق تری تعیین گردید.

توالی تکراری دارند و افرادی که شدیداً مبتلا هستند از تعداد زیاد تا بیش از چندین کیلو باز از این توالی دارند.



بیماریهایی مثل عارضه تحلیل قدرت انقباض عضلانی (DM) ناشی از اثرات زیاد شدن و گسترش یافتن یک نوع توالی تکراری (پیکانهای قرمز رنگ) DNA است. در موری بیماری DM، هنوز مشخص نیست که آیا گسترش یافتن توالی تکراری فقط بر ژن پروتئین کیناز عارضه تحلیل قدرت انقباض عضلانی اثر می‌گذارد یا ژنهای دیگر را نیز درگیر می‌کند.

تصویر برگرفته و با اجازه از:

Richards, R.I. and Sutherland, G.R. (1997) Trends Biochem. Sci. 22, 432-43.

## تحلیل قدرت انقباض عضله

### (Myotonic dystrophy)

عارضه تحلیل قدرت انقباض عضله نوعی عارضه ارثی است که در آن عضلات منقبض می‌شوند ولی قدرت بازگشت آنها به حالت استراحت کاهش یافته است. در چنین شرایطی، عضلات ضعیف شده و تحلیل می‌روند. عارضه تحلیل قدرت انقباض عضله می‌تواند باعث مشکلات روحی، ریزش مو و آب مروارید گردد. شروع این بیماری نادر معمولاً در خلال دوران جوانی است، ولی در هر سنی می‌تواند رخ دهد و درجه شدت آن بسیار متغیر است.

ژن عارضه تحلیل قدرت انقباض عضله روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد و نوعی پروتئین کیناز را کد می‌کند که در عضله اسکلتی یافت می‌شود، که احتمالاً این پروتئین کیناز در عضله اسکلتی نقش تنظیم‌کننده داشته باشد.

یکی از تظاهرات غیر معمول این بیماری این است که علائم بالینی آن در نسلهای بعدی شدیدتر می‌شود. این موضوع به دلیل بوز خطاهایی در فرایند کپی برداری موفق ژن از یک نسل به نسل دیگر است که باعث تقویت و افزایش<sup>۱</sup> تعداد کپی‌های یک توالی تکراری ۳ تایی AGC/CTG می‌شود، مثل آنچه که در بیماری هانتینگتون<sup>۲</sup> رخ می‌دهد. افراد غیر مبتلا به این عارضه بین ۵ تا ۷ کپی از AGC/CTG دارند، در حالیکه افرادی که بطور خفیف مبتلا به عارضه تحلیل قدرت انقباض عضلانی هستند حداقل ۵۰

<sup>۱</sup> - Amplification

<sup>۲</sup> - Huntington disease

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=10334852&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=10334852&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/myotonic-d/](http://www.geneclinics.org/profiles/myotonic-d/)] a medical genetics resource

### بیماری خواب آلودگی عمیق (Narcolepsy)

بیماری خواب آلودگی عمیق نوعی اختلال خواب است. افراد مبتلا به این بیماری در طول روز شدیداً خواب آلوده اند و ممکن است در هر زمانی یکباره به خواب عمیق فرو روند. این بیماران بعد از یک چرت کوتاه مدت ممکن است احساس سرحال بودن کنند ولی این احساس سرحال بودن تنها مدت زمان کوتاهی بطول می‌انجامد و دوباره خواب آلودگی به سراغشان می‌آید.

دومین علامت بیماری خواب آلودگی، حالت هیپنوتیزم حیوانی<sup>۱</sup> است؛ این حالت مربوط به ضعف شدید عضلات است که منجر به از حال رفتن فرد می‌شود. در واقع این حالت می‌تواند به تحریک یک پاسخ احساسی مثل خنده، تعجب یا خشم رخ دهد.

مراحل طبیعی خواب شامل یک فاز حرکت سریع چشمها (REM) است. در فاز REM خواب است که عضلات ما کاملاً شل می‌شوند. در افراد مبتلا به بیماری خواب شدید حالت REM می‌تواند در حین بیداری هم اتفاق بیفتد، که این امر منجر به حالت نیمه خواب فرد شده و به فلج زودگذر می‌انجامد.

ژنتیک بیماری خواب شدیداً پیچیده است، اما گمان می‌شود دسته‌ای از پروتئین‌ها که به تازگی کشف شده اند ممکن است در این بیماری نقش

داشته باشند. این پروتئین‌ها را هیپوکراتین<sup>۲</sup> می‌گویند (که البته به نام اُرکسین<sup>۳</sup> نیز مشهوراند)، و اینها ناقلین پیام‌هایی هستند که در مغز وجود دارند. در طی بررسی‌های محققین، هنگامیکه محققین به حیوان آزمایشگاهی رت ماده هیپوکراتین را دادند این حیوانات دچار ضعف شدند. سگهایی نیز که دچار جهش در گیرنده هیپوکراتین خود یا همان Hcr2 هستند به بیماری خواب عمیق دچار می‌شوند. موشهایی که ژن هیپوکراتین آنها جهش یافته است نیز دچار بیماری خواب عمیق می‌شوند. با این حال انسانهای مبتلا به این بیماری مقادیر کمی هیپوکراتین دارند، که این یافته پیشنهاد می‌کند افراد دچار بیماری خواب عمیق آندسته از سلولهایشان که هیپوکراتین ترشح می‌کنند را از دست داده اند.

هرچند خانواده‌هایی وجود دارند که بیماری خواب بین چند نسل آنها انتقال یافته و وجود داشته، اما عمده موارد بیماری خواب بصورت تصادفی بین یک جمعیت بروز می‌نمایند تا اینکه وراثتی باشند. البته احتمال ابتلا به بیماری خواب عمیق تحت تاثیر پروتئین‌هایی قرار می‌گیرد که آنتی ژنهای سازگاری نسجی گلوبولهای سفید (HLA)<sup>۴</sup> نامگذاری شده‌اند. درواقع HLA به دسته‌ای از پروتئینها (آنتی ژنها) گفته می‌شود که تعیین‌کننده سطحی از پذیرش بافت توسط گلوبولهای سفید (لکوسیتها)<sup>۵</sup> است که بافت پیوند زده شده به فرد

<sup>۲</sup> - hypocretin

<sup>۳</sup> - orexin

<sup>۴</sup> - histocompatibility leukocyte antigens (HLA)

<sup>۵</sup> - leukocytes

<sup>۱</sup> - cataplexy





تصویر پروتئین هیپوکراتین-۲ انسانی که دارای طول ۲۸ آمینواسید است. این پروتئین دارای ۲ تا ناحیه ماریچ آلفا است (که به رنگ بنفش نشان داده شده اند) و توسط یک حلقه انعطاف پذیر (که به رنگ زرد نشان داده شده) به یکدیگر متصل اند.

را بپذیراند و پس نزنند (یعنی سازگاری نسبی). لازم به ذکر است که مشخص گردیده نقص پروتئین هیپوکراتین در انسان با پروتئین HLA نوع DQB1\*0602 شدیداً مرتبط است. بعلاوه پیشنهاد شده که بیماری خواب در انسان به دلیل حمله سلولهای سیستم ایمنی است که سلولهای ترشح کننده هیپوکراتین را تخریب می کنند.

عارضه خواب در خلال روز را در افراد مبتلا با استفاده از داروهای آفتامین و حالت خواب هپنوتیزی را با استفاده از داروهای ضد افسردگی<sup>۱</sup> درمان می کنند. درمانهای مؤثرتر نیز مورد بررسی هستند و ممکن است شامل تجویز هیپوکراتین ها همراه با داروهای باشند که گیرنده های هیپوکراتین را تحریک می کنند.

همچنانکه دانستنی های ما راجع به مکانیسمهایی که در فرایند خواب، ضعف و خواب عمیق فزون تر می شود، به مرور خواهیم توانست برای درمان این بیماری به پیشرفتهای بیشتری دست یابیم.

<sup>۱</sup> - antidepressants

---

مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557635&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557635&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

MEDLINEplus [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000802.htm>] Medical encyclopedia from the National Library of Medicine, NIH  
Factsheet [[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/narcolep\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/narcolep_doc.htm)] Patient information from National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH

## بیماری نیمن-پیک

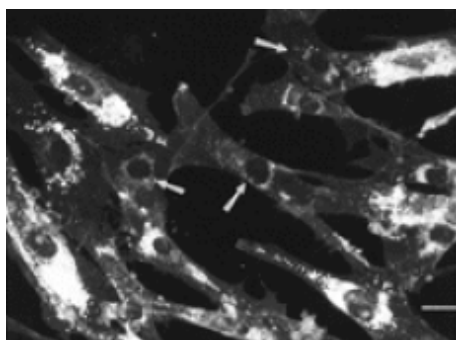
## (Niemann-Pick disease)

در سال ۱۹۱۴ یک متخصص اطفال، اهل آلمان، بنام آلبرت نیمن یک نوجوان دچار اختلال در سیستم اعصاب مغزی را شرح داد. بعدها در دهه ی ۱۹۲۰ لودویک پیک بافت‌هایی را که بعد از مرگ چنین کودکانی تهیه کرده بود مورد مطالعه قرار داد و شواهدی از یک اختلال جدید به دست آورد که متفاوت از سایر اختلالات ذخیره ای<sup>۱</sup> بود که قبلاً شرح داده شده بودند.

امروزه سه بیماری مجزا وجود دارد که بطور کلی هر سه را نیمن پیک نامیده می گویند: نوع A شکل حاد بیماری در نوزادان است، نوع B کمتر شایع بوده و حالت مزمن و فرم غیر عصبی است، در حالیکه نوع C از نظر بیوشیمیایی و ژنتیکی شمای متفاوتی دارد. اخیراً، جایگاه اصلی مربوط به نیمن پیک نوع C (NP-C) از کروموزوم ۱۸ کلون شده و مشخص گردیده شبیه به پروتئینهایی است که در همئوستاز کلسترول نقش دارند.

معمولاً کلسترول سلولی به درون لیزوزوم - که کیسه هایی در سلول و حاوی آنزیم هستند - جهت برخی فرایندها انتقال داده شده و سپس از آن بیرون ریخته می شود. مشخص شده که سلولهای جداشده از بیماران NP-C در بیرون ریختن کلسترول از لیزوزوم نقص دارند. این امر منجر به باقی ماندن اضافی کلسترول درون لیزوزوم می شود، که منجر به ایجاد اشکال در فرایندهای درون لیزوزوم می گردد. همچنین

مشخص شده است که ژن NPC1 نواحی مشخصی دارد، که مثل سایر پروتئینها، حساس به استرول<sup>۲</sup> می باشد و این موضوع حاکی از این است که این ژن نقش مهمی در تنظیم نقل و انتقال کلسترول بازی می کند.



سلولها به منظور نشان دادن کلسترول استریفیه نشده در سلولهای NP-C (در شکل سفید رنگ اند) رنگ آمیزی شده اند. پیکانها سلولهای بازگشته به حالت طبیعی، توسط انتقال DNA NP-C1 را نشان میدهند.

اقتباس شده، و با کسب اجازه از:

Carstea et al. (1997) Science 277, 228-231

<sup>2</sup> - sterol-sensing regions

<sup>1</sup> - storage disorders

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557803&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557803&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM [[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=257200](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=257200)] catalog of human genes and disorders

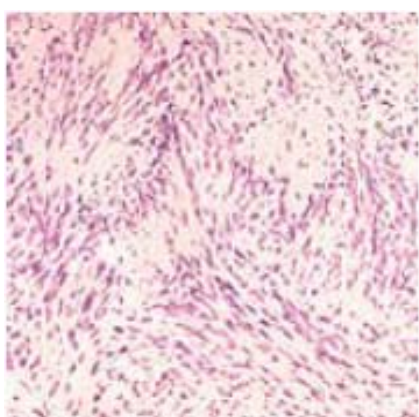
## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/niemann.doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/niemann.doc.htm)] from the National Institute of Neurological

Disorders and Stroke, NIH

National Niemann-Pick Disease Foundation [[www.nnpdf.org](http://www.nnpdf.org)] an educational, support and fund-raising organization

این پروتئین شبیه به خانواده ی ERM و از پروتئین‌های ارتباط دهنده ی غشا و اسکلت سلولی است. مطالعات بیشتر روی شرکای عملکردی پروتئین NF2 به شناسایی اهداف بالقوه به خصوص برای درمان‌های دارویی آینده کمک کننده خواهد بود.



برش میکروسکوپی از یک Schwannoma. توموری که معمولاً در بیماران مبتلا به NF2 یافت می‌شود. با تشکر، برای این تصویر، از:

K, Roth and Robert Schnidt, Washington University, St, Louis, MO, USA.

### نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis)

نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF-2)، اختلالی نادر و ارثی است که با ایجاد تومورهای خوش خیم در اعصاب شنوایی هر دو گوش مشخص می‌شود (تومور خوش خیم عصب شنوایی)<sup>۱</sup>. همچنین این بیماری با ایجاد تومورهای بدخیم سیستم اعصاب مرکزی مشخص می‌گردد.

ژن NF2 بر روی کروموزوم ۲۲ تعیین مکان گردیده و تصور می‌شود که به اصطلاح نوعی ژن سرکوبگر تومور باشد. مثل سایر ژن‌های سرکوبگر تومور (مانند Rb یا P53) عملکرد طبیعی NF2 آنست که به عنوان بازدارنده ی رشد و تقسیم سلولی عمل می‌نماید و تقسیم غیرقابل کنترل سلولها را مهار می‌کند، یعنی همان کاری که در موارد بروز تومورها انجام می‌دهند. بروز جهش در NF2 به عملکرد آنرا مختل می‌کند و علت علائم بالینی است که در افراد مبتلا به نوروفیبروماتوز مشاهده می‌شوند.

NF2 نوعی صفت اتوزومال غالب ژنتیکی است به این معنی که ابتلا به آن در هر دو جنس برابر است و هر کدام از فرزندان والدین مبتلا ۵۰٪ شانس به ارث بردن این ژن را دارند.

اکنون درباره ی عملکرد ژن NF2 چیزهای بیشتری داریم می‌آموزیم که این آموخته‌ها ماحصل مطالعه روی خانواده های مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۲ و موجودات مدل، بویژه موش می‌باشند. هنوز هم عملکرد مولکولی NF2 در سلول نا شناخته باقی مانده است، هرچند

<sup>۱</sup> - acoustic neuromas

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557793&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557793&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

## چاقی (Obesity)

چاقی نوعی افزایش چربی بدن است که غالباً باعث بروز مشکلات عمده ای برای سلامت انسان می‌گردد. عموماً پزشکان توافق دارند که مردان دارای بیش از ۲۵ درصد و زنان دارای بیش از ۳۰ درصد چربی چاق به شمار آیند. چاقی به عنوان عامل خطری برای بیماری‌های مزمن محسوب می‌شود مثل بیماری قلبی، دیابت، فشار خون بالا، سکته و برخی انواع سرطان. یافته‌های محققین حاکی از آن است که چاقی بیش از یک علت دارد که می‌توانند شامل این موارد باشند: عوامل ژنتیکی، محیطی، روان‌شناختی و سایر عواملی که همگی در کنار هم می‌توانند نقش داشته باشند.

هورمون لیپتین<sup>۱</sup> که توسط آدیپوسیتها (سلولهای چربی)<sup>۲</sup> ساخته می‌شود، حدود سه سال پیش در موش شناسایی شد. بعد از آن ژن Ob روی کروموزوم ۷ انسان تعیین جایگاه گردید. گمان می‌شود هورمون لیپتین به عنوان یک عامل مهارگر ساخت چربی<sup>۳</sup> عمل می‌نماید، به این شکل که: وقتی مقدار ذخیره چربی در سلولهای چربی افزایش می‌یابد، از این بافت هورمون لیپتین وارد خون شده و پیامهایی را به مغز ارسال می‌کند با این مفهوم که بدن به اندازه کافی غذا خورده و دیگر نیازی به غذا خوردن بیشتر نیست. به هر حال افراد دارای وزن بالا مقادیر بیشتری لیپتین در گردش خون خود داشته و این موضوع نشانگر آن

است که مولکولهای دیگری نیز بر احساس سیری تأثیر گذارده و با تنظیم وزن بدن مرتبط هستند. اکتشاف لیپتین باعث شد تعداد زیادی از تحقیقات به سمت و سوی اساس مولکولی کنترل وزن گرایش یابند. شبکه‌ی کاملی از پیامهای مرتبط با هموستاز وزن و سایر عواملی که در این خصوص دارای نقش کلیدی هستند بر پایه همین نوع پژوهشهای در حال انجام کشف شده‌اند. اصولاً ثابت شده است که موش مدل مفیدی برای تحقیق روی موضوع چاقی انسان می‌باشد و برای شناسایی اجرایی که در حفظ وزن بدن نقش دارند کمک کننده بوده است. از آنجا که بازار درمانهای کاهش دهنده وزن<sup>۴</sup> متنوع و گسترده است، شرکتهای دارویی نیز در کنار دانشمندان سعی در یافتن اهداف دارویی از میان مولکولهایی هستند که به کنترل وزن کمک می‌نماید.



یک موش دارای جهش چاقی (Ob) و موش دیگر طبیعی است.

با تشکر بخاطر تصویر، و با اجازه از:

Jeff Friedman, Rockefeller University,  
New York, NY, USA.

<sup>۱</sup> - The hormone leptin

<sup>۲</sup> - adipocytes

<sup>۳</sup> - lipostat

---

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557715&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557715&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

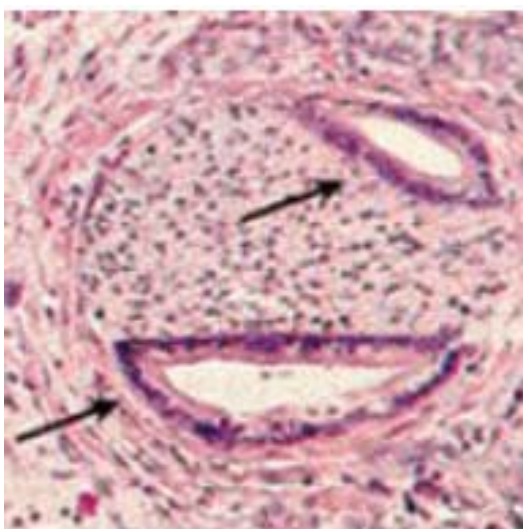
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Weight-control information network [[www.niddk.nih.gov/health/nutrit/win.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/nutrit/win.htm)] from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH



جهش یافته است پیش از روز هفت و نیم جنینی خواهد مرد و اندازه کوچکتری خواهد داشت، زیرا فرایند تزايد سلولی<sup>۴</sup> کاهش یافته است. واضح است که انجام تحقیقات بیشتر روی این موجودات مدل به روشن شدن نقش Smad4 و پروتئین های هم خانواده او در انسان کمک خواهد نمود.



از دست دادن ژن DPC4 (یا همان Smad4) باعث ایجاد سرطانهای پانکراس تا رشد تهاجمی سلولها می گردد؛ همانطور که در سلولهای توموری حمله کننده به یک دسته عصب دیده می شود. با تشکر و با اجازه، برای تصویر، از:

R.H. Hruban, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. Reprinted from SCIENCE.

### سرطان پانکراس (Pancreatic cancer)

پانکراس مسئول ساخت هورمون انسولین و برخی مواد دیگر می باشد. بعلاوه، این ارگان نقش کلیدی در هضم پروتئین دارد. در سال ۱۹۹۷ در ایالات متحده، ۲۷۰۰۰ مورد جدید از سرطان پانکراس تشخیص داده شده بودند که ۲۸۱۰۰ مورد مرگ را به دنبال داشته است.

حدود ۹۰٪ از موارد سرطان پانکراس در انسان حاکی از فقدان بخشی از کروموزوم ۱۸ می باشد. در سال ۱۹۹۶ یکی از ژنهای احتمالی سرکوب گر تومور<sup>۱</sup> DPC4 (Smad4) در قطعه ای از مقطع بدست آمده از یک بافت پانکراس سرطانی کشف شد. لذا به نظر می رسد این ژن در سرطان پانکراس نقش داشته باشد. در مهره داران خانواده کاملی از پروتئین های Smad وجود دارند که همگی در فرایند انتقال پیام داخل سلولی<sup>۲</sup> فاکتورهای رشد تغییر شکل دهنده بتا<sup>۳</sup> نقش دارند. سایر ژنهای سرکوب کننده تومور نیز عبارتند از: p53 و Rb هستند که چنانچه دچار جهش شوند یا قطعه ای از آنها از ژن حذف گردد می توانند منجر به رشد سرطانی در انواعی از بافتها شود. ژنهای مشابه DPC4 (Smad4) در کرم Caenorhabditis elegans، موش و مگس Drosophila نیز وجود دارند.

در Drosophila چنانچه ژن وجود نداشته باشد برخی نواقص رشد و نمو رخ می دهند. به همین شکل جنین موشی که ژن مشابه Smad4 او

<sup>۱</sup> -tumor suppressor gene

<sup>۲</sup> - signal transduction

<sup>۳</sup> - transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )

<sup>۴</sup> - Cell proliferation.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4885457&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4885457&org=1)] related sequences in different organisms

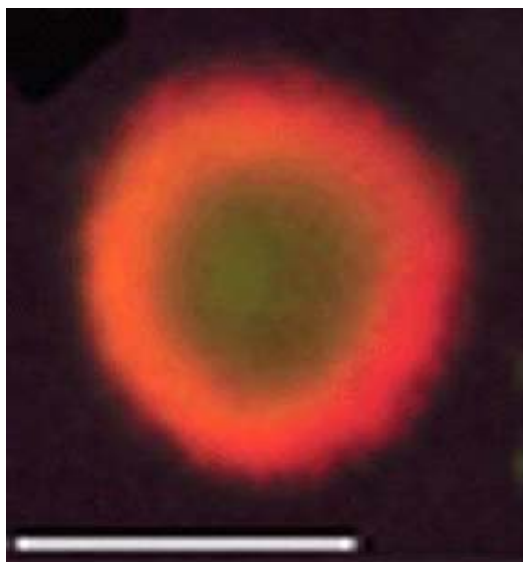
## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH  
Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania  
American Cancer Society [[www.cancer.org](http://www.cancer.org)] research and patient support  
MEDLINEplus [[www.nlm.nih.gov/medlineplus/pancreaticcancer.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pancreaticcancer.html)] links on pancreatic cancer compiled by the National Library of Medicine

درواقع جهشهای این ژن در خانواده های مبتلا به پارکینسون مشاهده شده و مرتبط است.



نوعی رنگ آمیزی فلورسنت همپوشان که محل آلفا-سینوکلئین در اجسام Lewy موجود در مغز فرد مبتلا به بیماری پارکینسون را نشان می دهد. در این شکل جسم Lewy (با استفاده از آنتی بادی ضد یوبیکوئیتین) به رنگ سبز درآمده، درحالیکه آلفا-سینوکلئین قرمز رنگ شده است. در محلهایی هم که هردو مولکول یوبیکوئیتین و آلفا-سینوکلئین وجود دارند به رنگ زرد/نارنجی درآمده اند.

با تشکر از M. Polymeropoulos برای تهیه این تصویر.

فرآورده این ژن، پروتئینی به نام آلفا-سینوکلئین<sup>۶</sup> است، که متهمی شناخته شده می باشد: زیرا قطعه ای از آن جزء پلاکهای موجود در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است.

## بیماری پارکینسون (Parkinson disease)

بیماری پارکینسون اولین بار توسط James Parkinson در سال ۱۸۱۷ توصیف شد، و البته مسئله ای روبه رشد در جهان می باشد، و بیش از نیم میلیون آمریکائی در هر دقیقه به این بیماری دچار می شوند. بیشتر افراد موقعی به این بیماری دچار می شوند که بالای ۵۰ سال دارند، اما این بیماری می تواند در افراد با سنین پائین تر نیز رخ دهد. این بیماری نوعی بیماری تخریب کننده نورونها<sup>۱</sup> است که بصورت رعشه<sup>۲</sup>، سفت شدن عضلات<sup>۳</sup> و مشکلات حفظ تعادل و راه رفتن بروز می یابد. یکی از نمودهای پاتولوژیک بیماری وجود اجسام اینکلوزیونی<sup>۴</sup>، که به آنها جسم Lewy<sup>۵</sup> گفته می شود، در بسیاری از نواحی مغز می باشد.

تقریباً تا همین اواخر، گمان نمی شد که بیماری پارکینسون نوعی بیماری قابل توارث باشد، و تحقیقات بیشتر روی فاکتورهای خطر محیطی متمرکز بودند، مثلاً عفونتهای ویروسی و سموم عصبی. اما به هرحال کم کم به نظر رسید که نوعی سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون شاید به عنوان یک فاکتور خطر برای ابتلا به این بیماری مطرح باشد، و البته این دیدگاهی بود که طی سالهای بعد با تعیین جایگاه ژنی که کاندیدای بیماری پارکینسون بود، روی کروموزوم ۴ تایید شد.

<sup>۱</sup> - neurodegenerative disease

<sup>۲</sup> - tremor

<sup>۳</sup> - muscular stiffness

<sup>۴</sup> - inclusion body

<sup>۵</sup> - Lewy body

<sup>۶</sup> - alpha-synuclein

داشته باشد. انجام تحقیقات بیشتر به منظور روشن سازی عملکرد آلفا-سینوکلئین در انسان، و بنابراین رسیدن به کلید پاتولوژی بیماری پارکینسون، با استفاده از موجودات دیگر کمک کننده خواهد بود.

از آنجا که قطعات آلفا-سینوکلئین در هر دو بیماری پارکینسون و آلزایمر وجود دارند، لذا ممکن است نوعی مکانیسم بیماری زایی مشترک بین این دو وجود داشته باشد، پس انجام تحقیقات بیشتر روی یکی از این بیماری ها می تواند به درک بیشتر بیماری دیگر نیز کمک کند. مسیرهای دیگری که در زمینه تحقیقات وجود دارند نیز پیشنهاد می کنند که مقایسه بین گونه ای<sup>۱</sup> ژن‌ها از طریق مطالعه و جستجو در پایگاه داده های ژنی می تواند در این خصوص بسیار راهگشا باشد. از بین سایر موجودات نیز رت، گاو و سهره<sup>۲</sup> نیز دارای آلفا-سینوکلئین هستند: در رت این پروتئین در احساس بویایی نقش دارد، درحالیکه در سهره به نظر می رسد در فرایند یادگیری صوت نقش

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507109&org=1] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Research News [www.nhgri.nih.gov/DIR/LGDR/PARK2/] on Parkinson disease from The National Human Genome Research Institute, NIH

The Parkinson Web [pdweb.mgh.harvard.edu/] general information, with links to other Parkinson Disease Web sites.

MEDLINEplus [www.nlm.nih.gov/medlineplus/parkinsonsdisease.html] links on Parkinson disease compiled by the National Library of Medicine

<sup>۱</sup> - cross-species comparisons

<sup>۲</sup> - zebra finches

## هموگلوبینوری حمله ای شبانه

**(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)**

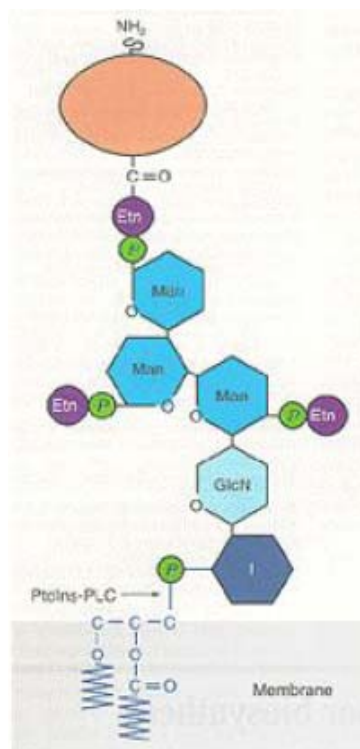
ویژگی‌های متفاوت و نسبتاً خاص هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH) بیش از یک قرن برای خونشناسی یک معما شده بود. PNH از روی علائمی مثل کاهش تعداد گلبولهای قرمز خونی (کم خونی) و وجود خون در ادرار (هموگلوبینوری)<sup>۱</sup> و پلاسما (هموگلوبینمی)<sup>۲</sup> مشخص می شود که این حالت عموماً بعد از خواب بروز می نماید. بیماری PNH با شانس خطر بالایی از بروز مشکلات انعقادی شدید همراه است، که شایعترین آن ترومبوز عروق بزرگ داخل شکمی است. اکثر بیمارانی که در اثر این بیماری می میرند درواقع به خاطر ترومبوز جان خود را از دست می دهند. آنزیمی به نام PIG-A، که برای ساخت قلابهای<sup>۳</sup> موجود در غشاء سلول لازم است، در سلولهای خونی افراد مبتلا به PNH نقص دارد. پروتئینهایی که بخشی از آنها در خارج سلول قرار دارد اغلب به وسیله ی قلاب گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) به غشای سلولی متصل می شود و PIG-A برای ساخت یکی از اجزاء کلیدی این قلاب لازم است. اگر PIG-A دچار نقص باشد پروتئینهای سطحی که از سلول در برابر عوامل مخرب موجود در خون (کمپلمان) محافظت میکنند به گیرنده قلاب نمی شوند و بنابراین حضور نخواهند داشت، لذا سلولهای خونی (بدون حفاظ) تخریب می شوند.

ژن PIG-A روی کروموزوم X یافت شده است. اگرچه این بیماری وراثتی نیست، اما PNH نوعی اختلال ژنتیکی اکتسابی محسوب می شود. کلون ژن PIG-A در سلولهای خونی مبتلا منجر به اصلاح همه ی نسلهای آن سلول یعنی سلولهای قرمز، لوکوسیتها (شامل لنفوسیتها) و پلاکتها انتقال می شود. نسبت سلولهای قرمز خونی غیر طبیعی موجود در خون تعیین کننده شدت بیماری است.

<sup>۱</sup> - hemoglobinuria

<sup>۲</sup> - hemoglobinemia

<sup>۳</sup> - Anchors



یک قلاب گلیکوفسفاتی‌دیل اینوزیتول (GPI) - افراد مبتلا به هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH) دچار جهشی در اولین آنزیم دخیل در مسیر ساخت قلاب GPI هستند. اکتباس شده و با کسب اجازه از:

Takeda, J, and Kinoshita, T. (1995) Trends Biochem, Sci, 20, 367-371.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

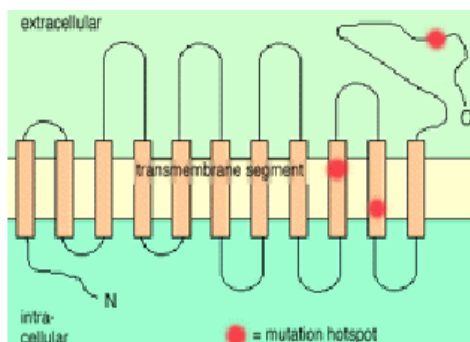
Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11863130&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=11863130&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

### سندرم پندرد (Pendred syndrome)

سندرم پندرد نوعی بیماری ارثی است که ۱۰٪ از موارد ناشنوایی با آن مرتبط است. بعلاوه، بیماران معمولاً دچار گواتر تیروئیدی هستند. اکتشاف اخیر ژن سندرم پندرد نوعی عارضه را مشخص می‌کند که بیش از یک قرن دانشمندان را گیج کرده است.



مدل پروتئین پندرد انسانی، بر اساس توالی آمینواسیدی پیش بینی شده برای آن. مکانهای بروز جهش در برخی بیماران مبتلا به سندرم پندرد به رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.

در ماه دسامبر ۱۹۹۷، دانشمندان NIH (انستیتو ملی تحقیقات ژنوم انسان)<sup>۱</sup> از نقشه فیزیکی کروموزوم ۷ انسانی برای شناسایی یک ژن تغییر یافته، یعنی PDS کمک گرفتند تا علت سندرم پندرد را مشخص کنند. ژن طبیعی پروتئینی می‌سازد که پندرد نام دارد و مشخص شده است که مقدار زیاد این پروتئین فقط در تیروئید موجود است و با تعدادی از ناقلین سولفات<sup>۲</sup> بسیار مرتبط می‌باشد. وقتی ژن این پروتئین جهش می‌یابد افرادی که این ژن را حمل می‌کنند علائم سندرم پندرد را نشان می‌دهند.

از آنجا که عارضه گواتر در همه بیماران مبتلا به سندرم پندرد دیده نمی‌شود، احتمال دارد که نوعی ژن ناقص پندرد که محصولش را تولید خواهد کرد، مسئول برخی موارد ناشنوایی باشد که قبلاً با این بیماری مرتبط دانسته نمی‌شد. اکتشاف سندرم پندرد می‌تواند زوایای جدیدی از تحقیقات راجع به فیزیولوژی تیروئید و نقش تغییر یافته ناقل سولفور در بیماری انسانی را مشخص سازد.

<sup>۱</sup> - National Human Genome Research Institute

<sup>۲</sup> - sulfate transporters

---

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505697&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505697&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM [[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=274600](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=274600)] catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

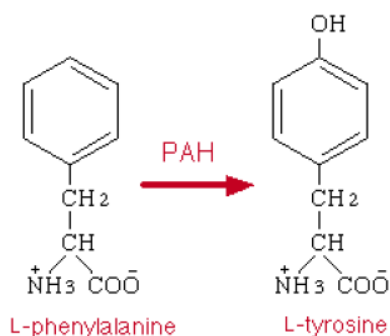
Research News [[www.nhgri.nih.gov/NEWS/Pendred/](http://www.nhgri.nih.gov/NEWS/Pendred/)] from the National Human Genome Research Institute, NIH

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/pendred/](http://www.geneclinics.org/profiles/pendred/)] a medical genetics resource



مواردیکه فرد بیمار برای دو جهش PAH هتروزیگوت باشد (یعنی هر کپی از ژن یک جهش متفاوت داشته باشد) جهش خفیف تر غالب خواهد شد.

نوعی از PKU در موش کشف شده است و لذا این موجودات مدل‌های خوبی برای درک و شناخت بهتر بیماری و یافتن درمان‌هایی برای این بیماری هستند. با نظارت دقیق رژیم غذایی بچه های مبتلا به PKU این افراد نیز می توانند زندگی عادی داشته، و مادرانی هم که به این عارضه مبتلا هستند می توانند بچه های سالمی را بدنیا بیاورند.



آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز آمینواسید فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل می کند.

### فنیل کتونوری (Phenylketonuria)

فنیل کتونوری (PKU) نوعی خطای ارثی متابولیسم است که در اثر کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز<sup>۱</sup> ایجاد می شود. کمبود این آنزیم باعث عقب افتادگی ذهنی<sup>۲</sup>، آسیب دیدن اعضا بدن، وضع ظاهری غیر عادی<sup>۳</sup> و در موارد فنیل کتونوری مادری<sup>۴</sup> می تواند باعث مهار شدید بارداری گردد.

فنیل کتونوری کلاسیک نوعی عارضه اتوزوم مغلوب است که در اثر وقوع جهش در هر دو آلل ژن آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH)

که روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد تظاهر می یابد. در بدن فنیل آلانین هیدرواکسیلاز (PAH) آمینواسید فنیل آلانین را به تیروزین، که آمینو اسید دیگری است، تبدیل می کند. وقوع جهش در هر دو نسخه ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز به این معنی است که آنزیم فوق کاملاً غیر فعال خواهد شد یا کارایی کمی خواهد داشت، و غلظت فنیل آلانین در بدن می تواند تا مقداری که برای بدن سمی هستند، برسد. در بعضی موارد جهشهای فنیل آلانین هیدروکسیلاز منجر به فرم خفیف فنیل کتونوری از جنبه فنوتیپ فرد می شود که به این حالت افزایش فنیل آلانین خون یا هیپر فنیل آلانینمی<sup>۵</sup> گفته می شود. هر دو نوع این عارضه، یعنی فنیل کتونوری و هیپر فنیل آلانینمی، در نتیجه متنوع بودن جهش در جایگاه ژن PAH هستند؛ در

<sup>۱</sup> - phenylalanine hydroxylase

<sup>۲</sup> - mental retardation

<sup>۳</sup> - unusual posture

<sup>۴</sup> - maternal PKU

<sup>۵</sup> - hyperphenylalanemia

---

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557819&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557819&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

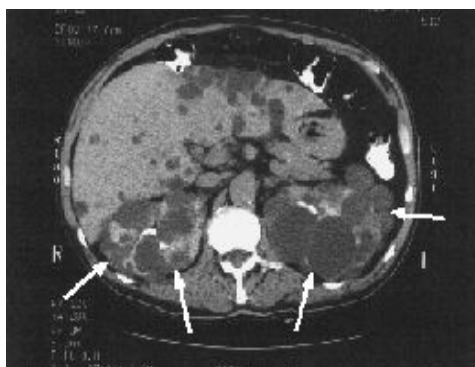
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

National PKU News [[www.pkunews.org](http://www.pkunews.org)] news and information about PKU

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/pku/](http://www.geneclinics.org/profiles/pku/)] a medical genetics resource

بر روی اساس مولکولی بیماری در موش به فهم بهتر بیماری انسان مورد کمک کند و امید داریم که به درمان های موثرتری منتج شود.



توموگرافی کامپیوتری با تابین تقویت شده ناحیه شکم که کلیه ها (فلش ها) نشان می دهد و این کلیه ها دارای توده های متعدد کیستیک هستند (برگرفته و با اجازه از:

Fred, H.L, and Siddique, I. (1995)  
New Eng. J, Med. 333, 31.

## بیماری کلیه پر از کیست

### (Polycystic kidney disease)

بیماری کلیه پر از کیست بالغین (APKD) با تشکیل کیست های بزرگ در یک یا هر دو کلیه و نوعی تخریب تدریجی بافت طبیعی کلیه که در نهایت می تواند منجر به نارسایی مزمن کلیه شود، مشخص می گردد. نقش کلیه ها در بدن فیلتر کردن خون، دفع محصولات نهایی متابولیسم به صورت اوره و تنظیم غلظت هیدروژن، سدیم، پتاسیم، فسفات و سایر یون های مایع خارج سلولی است.

در سال ۱۹۹۴ کنسرسیوم اروپایی بیماری پلی کیستیک کلیه، ژنی را از کروموزوم ۱۶ خانواده ای مبتلا به APCD جدا کرد که در آنها این ژن مشکل پیدا کرده بود. پروتئینی که توسط ژن PKD1 کد می شود نوعی پروتئین گذرنده از غشاء است که در عاملات سلول-سلول و سلول و سلول - ماتریکس نقش دارد. نقش PKD1 در سلول نرمال ممکن است به عملکرد واسطه ای میکروتوبول، از قبیل قرارگیری پمپ یونی سدیم - پتاسیم ATPase در غشا مربوط شود. همچنین مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز، ممکن است در APKD تحریک شده باشد. روشن شدن هرچه بیشتر پاتوژنز بیماری نیازمند انجام تحقیقات بیشتر است.

یک نوع موش که تحت عنوان "موش cpk" شناخته می شود مدل بسیار خوب و کارآمدی برای این بیماری انسان است. انتظار داریم مطالعه

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505833&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4505833&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.niddk.nih.gov/health/kidney/pubs/polycyst/polycyst.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/kidney/pubs/polycyst/polycyst.htm)] from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH

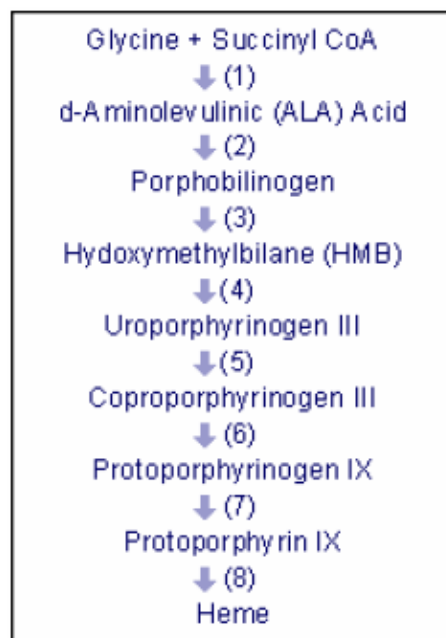
## پورفیریا (Porphyria)

متصل شده و رنگ قرمز گلبولهای قرمز خون به خاطر رنگ هموگلوبین است. همچنین هم جزئی از چند آنزیم حیاتی در کبد بوده که شامل گروهی از آنزیم‌ها به نام سیتوکروم P450 می باشد. این خانواده آنزیمی برای تبدیل مواد بالقوه مضر مانند داروها به محصولات غیر فعالی که باید دفع شوند حائز اهمیت است.

ساخت هم در چندین مرحله رخ می دهد، که هر مرحله به یک آنزیم اختصاصی از مجموع ۸ آنزیم نشان داده شده در شکل نیاز دارد. ژنهایی که این آنزیم‌ها را کد میکنند بر روی کروموزوم های مختلف قرار دارند و جهشهای این ژن‌ها می توانند بصورت اتوزومال غالب یا اتوزومال مغلوب بسته به ژن مربوطه، به ارث برسند. افراد مبتلا قادر نیستند ساخت هم را کامل کنند و محصولات واسطه، یعنی پورفیرین‌ها و پیش سازهای آنها، انباشته می شوند.

محرکهای محیطی در بسیاری از حملات پورفیریایی مهم هستند. محرکهای مثال زدنی در این زمینه شامل داروهای خاص، گرسنگی، یا تغییرات هورمونی می باشند. حاملین ژنتیکی که در معرض محرکها قرار نگیرند ممکن است هرگز به این علایم مبتلا نشوند.

پورفیریا جلدی<sup>۱</sup> باعث حساسیت به نور خورشید میشود، که همراه با تاولهای مشخص در صورت، پشت دستها و نواحی دیگری است که در معرض آفتاب هستند. شایعترین آنها پورفیریای پوستی تاخیری (PCT)<sup>۲</sup> می باشد. عوامل محرک



۸ مرحله در ساخت هم از گلايسين و سوکسينیل کوآ وجود دارد. هر مرحله به کمک یک آنزیم کاتالیز می شود. بروز هر مشکلی در این مسیر باعث پورفیریا میشود. برای اطلاعات بیشتر روی شکل کلیک کنید.

پورفیریا گروه متنوعی از بیماریهایی هستند که در آنها محصولات هم دچار اختلال شده اند. پورفیریا از کلمه یونانی پورفیرا (Porphyra) به معنای ارغوانی مشتق شده است. وقتی که ساخت هم نقص داشته باشد پورفیرین‌ها به مقدار زیاد ساخته شده و باعث می شوند رنگ ادرار قرمز - ارغوانی گردد.

هم ترکیبی از پورفیرین است، که مولکولی حلقوی و بزرگ متشکل از ۴ حلقه ی متصل به یکدیگر بوده و یک اتم آهن در مرکز آن قرار دارد. هم بخشی از هموگلوبین است که به اکسیژن

<sup>۱</sup> - cutaneous porphyrias

<sup>۲</sup> - porphyria cutanea tarda (PCT)

عبارتند از مصرف الکل، استروژن، آهن و بیماری‌های کبدی به خصوص هپاتیت C. پورفیریا های حاد به طور مشخص باعث درد شکمی و حالت تهوع می شوند. برخی بیماران دچار تغییرات شخصیتی و تشنج میشوند. به مرور زمان بیماری میتواند باعث ضعف عضلات مختلف گردد. شکلهای پوستی و حاد پورفیریا را به طرق مختلف درمان می کنند. درمان این بیماری‌های ژنتیکی در انتظار نتایج تحقیقات درحال انجام روی موثرترین و ایمن ترین روشهای انتقال یا تصحیح ژنی می باشد.

Step in Pathway	Enzyme	Disease caused by enzyme deficiency
1	ALA synthase	
2	ALA dehydratase	ALAD porphyria
3	HMB synthase	Acute intermittant porphyria
4	Uroporphyrinogen synthase (UROS)	Congenital erythropoietic porphyria
5	Uroporphyrinogen decarboxylase (UROD)	Porphyria cutanea tarda
6	Coproporphyrinogen oxidase	Hereditary copropophyria
7	Protoporphyrinogen oxidase	Variegate pophyria
8	Ferrochelataase	Erythropoietic protoporphyria

---

مراجع مهم و قابل دسترسي

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=9845522&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=9845522&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

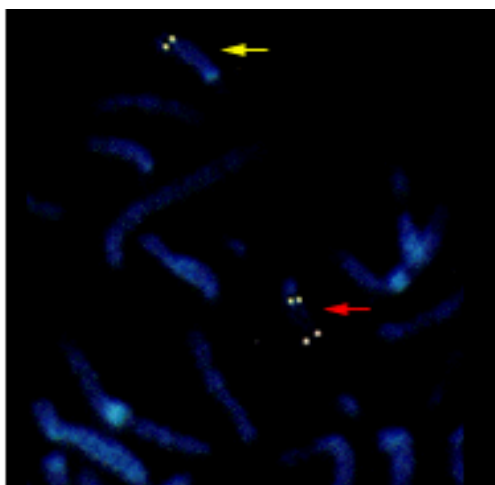
Fact sheet [<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/porphyria/>]from National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

Diseases (NIDDK), NIH

MedlinePlus [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001208.htm>]a medical encyclopedia from the National Library of Medicine, NIH

گذاری) ژنتیکی<sup>۲</sup> می‌گویند. هنوز مکانیسم فرایند نشان‌گذاری مشخص نشده است، اما ممکن است شامل فرایند متیلاسیون DNA باشد.

ژنهایی که در ناحیه کروموزومی سندرم پرادر-ویلی یافت می‌شوند ریبونوکلوپروتئین کوچک N (SNRPN) را کد می‌نمایند. در واقع SNRPN در فرایند پردازش mRNA نقش دارد، یعنی مرحله‌ای که بین رونویسی از DNA و تشکیل پروتئین قرار دارد. نوعی موش مدل برای سندرم پرادر-ویلی طراحی شده است که در ناحیه



در سلول بالایی که سندرم پرادر-ویلی (PWS) دارد، کروموزوم ۱۵ مشتق از مادر (پیکان قرمز) دو نوع سیگنال را نشان می‌دهد؛ یکی از آنها از ناحیه کنترل است (که در کروموزوم مشتق از پدر نیز دیده می‌شود [پیکان زرد]) و سیگنال دیگر از ناحیه PWS می‌باشد. این سیگنال از کروموزوم پدری برداشته شده زیرا این ناحیه در این بیمار مبتلا به PWS حذف شده است.

برگرفته، و با اجازه از:

Martin et al. (1998) Am J Psychiatry Sep; 155(9): 1265-73.

## سندرم پرادر-ویلی

### (Prader-Willi syndrome)

سندرم پرادر-ویلی (PWS) نوعی ناهنجاری وراثتی غیر معمول است که با عقب ماندگی ذهنی، کاهش قدرت انقباض ماهیچه‌ای، کوتاه قدی، ناپایداری احساسات و اشتیهای سیری ناپذیر مشخص می‌شود که باعث چاقی تهدید کننده زندگی فرد می‌شود.

این سندرم برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ توسط پزشکانی به نامهای Prader, Labhart and willi توصیف گردید.

سندرم پرادر-ویلی به علت عدم وجود قطعه‌های ۱۱ و ۱۲ روی بازوی بلند از کروموزوم ۱۵ پدری بروز می‌یابد. در ۷۰-۸۰ درصد موارد سندرم پرادر-ویلی، این ناحیه در اثر فرایند حذف ژن از بین رفته است. برخی ژنهای خاص در این ناحیه بطور عادی در کروموزوم مادری به حالت سرکوب شده درآمده‌اند، لذا، برای اینکه تکامل طبیعی فرد اتفاق بیفتد، باید این ژنها روی کروموزوم پدری بصورت طبیعی بیان شوند. هنگامیکه این ژنهای کسب شده از پدر آسیب دیده و ناکارآمد باشند، فنوتیپ پرادر-ویلی بروز می‌نماید. چنانچه این قطعات از کروموزوم ۱۵ کسب شده از مادر از بین رفته باشند، نوعی بیماری کاملاً مجزا بنام سندرم آنجلمن<sup>۱</sup> تظاهر می‌یابد. این نوع الگوی وراثت - یعنی هنگامیکه بیان یک ژن بستگی به این داشته باشد که ژن از مادر یا پدر به ارث رسیده باشد - را نشان‌گذاری (علامت

<sup>۱</sup> - Angelman syndrome



SNRPN و "مرکز نشان گذاری PWS" (یعنی IC)<sup>۱</sup> دچار حذف بزرگی است و نوعی فنوتیپ شبیه نوزادان مبتلا به سندرم پرادر-ویلی را نشان می‌دهد.

این تکنیک طراحی موشهای مدل و سایر تکنیک‌های زیست سلولی-مولکولی ممکن است برای درک بهتر سندرم PWS و مکانیسم نشان گذاری ژنتیکی کمک کننده و مفید باشند.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=14748674&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=14748674&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Prader-Willi Syndrome Association (USA) [[www.pwsausa.org/](http://www.pwsausa.org/)] information, education, and support services  
 GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/pws/](http://www.geneclinics.org/profiles/pws/)] a medical genetics resource

<sup>۱</sup> - the PWS 'imprinting centre' (IC)

### سرطان پروستات (Prostate cancer)

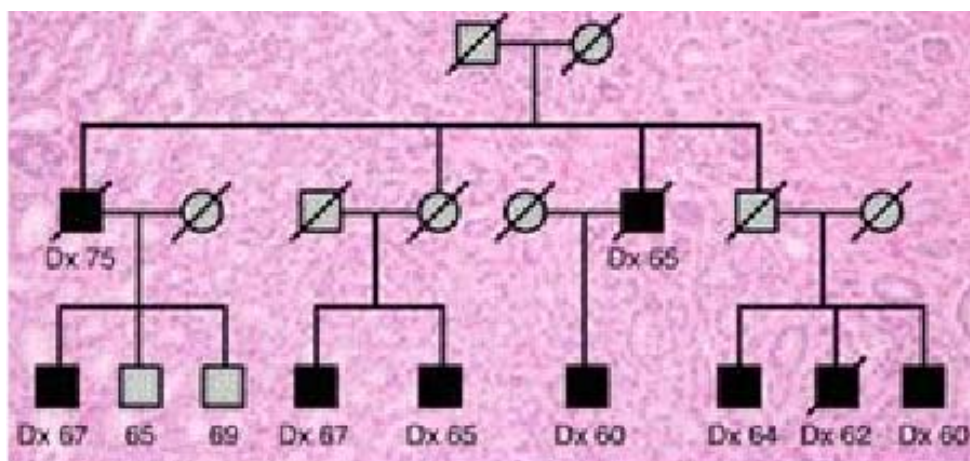
دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در مردان آمریکایی، سرطان پروستات است که برآورد می‌شد در سال ۱۹۹۸ در حدود ۱۸۴۵۰۰ مرد آمریکایی تشخیص داده شده و ادعا می‌شد که از این تعداد حدود ۳۹۲۰۰ نفر زنده بمانند. میزان مرگ افراد مبتلا به سرطان پروستات حدود دو برابر برای مردان آفریقایی-آمریکایی نسبت به سفید پوستان بیشتر است. شانس بروز سرطان پروستات با افزایش سن بالا می‌رود؛ بیش از ۷۵٪ از کل موارد سرطان پروستات در مردان با سنین بالای ۶۵ سال تشخیص داده می‌شوند.

علیرغم شیوع بالای سرطان پروستات راجع به استعداد ژنتیکی برخی مردان برای ابتلاء به این بیماری دانسته‌های ما ناچیزاند. مطالعات متعددی موجوداند که اشاره دارند به سابقه فامیلی بعنوان اصلی‌ترین عامل خطر ابتلاء به سرطان پروستات، که می‌تواند مسئول ۱۰-۵ درصد از کل موارد سرطان پروستات را بخود اختصاص دهد.

یکی از دستاوردهای امیدوارکننده حاضر، شناسایی و کشف یک جایگاه محتمل برای سرطان پروستات روی کروموزوم ۱ است که <sup>۱</sup>HPC1 نامیده می‌شود، و می‌توان آنرا مسئول بروز سرطان پروستات در ۱ مورد از هر ۵۰۰ مورد ابتلاء دانست. مرحله بعد کلون کردن ژن خواهد بود. وقتی پژوهشگران توالی را داشته باشند قادر خواهند بود بدنبال پایگاه داده‌هایی بگردند تا توالی HPC1 را با پروتئینهایی که قبلاً هم در

انسان و هم در حیوان شناسایی شده‌اند مقایسه نمایند. این موضوع می‌تواند کلیدی باشد برای معمای شناخت عملکرد HPC1 در سلول، و نقاط شروع احتمالی برای یافتن اهداف دارویی را پیشنهاد می‌کند.

<sup>۱</sup> - Hereditary Prostate Cancer



سرطان پروستات ارثی (HPC) مسئول حدود ۱۰٪ از موارد سرطان پروستات است و HPC1 مسئول بروز حدود ۳۴٪ از این موارد ارثی است.

پس زمینه تصویر: مقطع بافت شناسی یک فرد مبتلا به HPC  
پیش زمینه تصویر: شجره نامه یک خانواده کاملاً شناخته شده از نظر ابتلاء به بیماری که چند فرد مبتلا را نشان می دهد (جعبه های خط زده شده) که بیماریشان مربوط به ناحیه HPC1 روی کروموزوم ۱ می باشد.  
با تشکر از Jeffrey Trent و همکاران دانشگاهی او، NIHGR و NIH به خاطر تهیه این تصویر.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information

### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

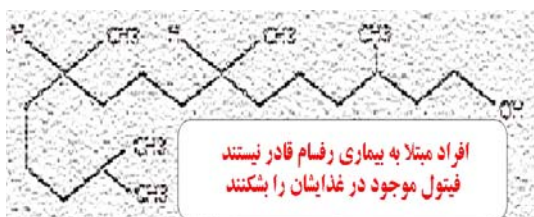
Fact sheet [www.nhgri.nih.gov/DIR/LCG/PROSTATE/pros\_home.html] from the National Human Genome Research Institute, NIH  
CancerNet [cancernet.nci.nih.gov/] from the National Cancer Institute, NIH  
Oncolink [oncolink.upenn.edu/] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania

## بیماری رفسام (Refsum disease)

بیماری رفسام نوعی اختلال نادر متابولیسم چربی است که به صورت صفت مغلوب به ارث می‌رسد. علائم آن می‌تواند بصورت بیماری عصبی تخریب کننده (نوروپاتی محیطی)، نارسایی توازن ماهیچه (آتاکسی)، پیگمانته شدن شبکیه<sup>۱</sup> (نوعی اختلال بینایی پیشرونده) و تغییرات پوست و استخوان باشند. بیماری رفسام با تجمع اسید فیتانیک در پلاسما و بافتها مشخص می‌شود و نوعی مشتق فیتول است که جزیی از کلروفیل می‌باشد.

در سال ۱۹۹۷ ژن مربوط به بیماری رفسام شناسایی شد و روی کروموزوم ۱۰ جایگاه تعیین مکان گردید. محصول پروتئینی حاصل از این ژن PAHX است که نوعی آنزیم ضروری برای متابولیسم اسیدفیتانیک می‌باشد. در بیماران مبتلا به رفسام ژن PAHX اسید فیتانیک هیدرولاز مختل می‌باشد.

تصور می‌شود که بیماری رفسام نوعی اختلال پراکسیزومی است، چونکه PAHX انسانی دارای توالی‌های جایگزینی<sup>۲</sup> PTS2 است که این توالی آنرا به سمت پراکسیزم هدایت می‌کند. بدن ما نمی‌تواند اسیدفیتانیک را بسازد؛ لذا ما مجبوریم همه آنرا از غذایمان دریافت کنیم. بنابراین درمان طولانی مدت با نوعی رژیم حاوی اسید فیتانیک کم می‌تواند مفید باشد.



## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5453884&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5453884&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

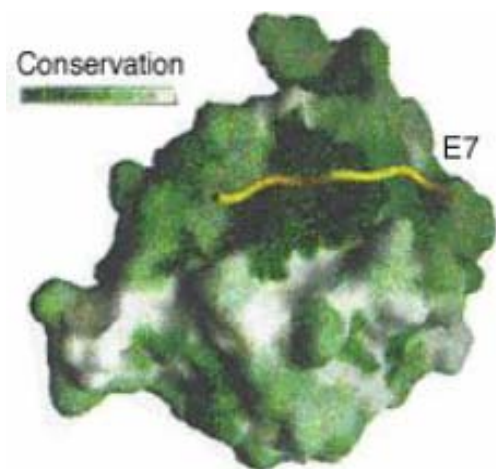
OMIM catalog of human genes and disorders

<sup>2</sup> - localization sequences

<sup>1</sup> - retinitis pigmentosa

## رتینوبلاستوما (Retinoblastoma)

رتینوبلاستوما در اوایل کودکی رخ می دهد و تقریباً یک کودک در ۲۰۰۰۰ کودک را مبتلا میسازد. این نوع تومورها در بافت شبکیه نابالغ (قسمتی از چشم که مسئول تشخیص رنگ و نور است) ایجاد می شوند. رتینوبلاستوما به دو شکل ارثی و غیر ارثی وجود دارد. در شکل ارثی بیماری، تومورهای متعدد در هر دو چشم یافت میشوند در حالیکه در نوع غیرارثی فقط یک چشم و توسط یک تومور مبتلا میشود.



کمپلکسی از پروتئین رتینوبلاستوما (Rb) که با E7، که نوعی انکوپروتئین ویروسی است و معمولاً به Rb متصل شده و عملکرد آنرا در سرطان گردن رحم مهار می کند. درجه رنگ سبز نشاندهنده میزان حفظ آمینواسیدهای موجود در Rb و پروتئینهای هم خانواده با آن است. برگرفته و با اجازه از:

Lee, J-O., Russo, A.A, And Pavletich, N.P, (1998) Nature 391, 859-865.

در شکل ارثی بیماری، ژنی بنام Rb از کروموزوم ۱۳ حذف شده است. به همین دلیل به نظر میرسد که عدم وجود Rb با رتینوبلاستوما مرتبط باشد، لذا این نظریه وجود دارد که نقش Rb در سلولهای طبیعی مهار تشکیل تومور است.

Rb در همه ی سلولهای بدن یافت میشود و تحت شرایط طبیعی به عنوان نوعی مهارکننده چرخه ی تقسیم سلولی است و این کار را از طریق مهار پروتئینهای تنظیم کننده خاصی که همانندسازی DNA را براه می اندازند، انجام می دهد. اگر Rb حذف شود، سلول بصورت کنترل نشده و بیش از حد همانندسازی کرده و تومور تشکیل دهد.

رتینوبلاستوما، اگر درمان نشود تقریباً همیشه منجر به مرگ بیمار می شود اما با تشخیص سریع و روشهای مدرن درمان میزان بقای افراد مبتلا بیش از ۹۰٪ خواهد بود. از آنجا که ژن Rb در همه ی انواع سلولها یافت می شود، مطالعه ی مکانیسم مولکولی سرکوب تومور به وسیله Rb، دیدگاهی روشن در مورد پیشرفت بسیاری از انواع سرطانها، نه تنها رتینوبلاستوما، به ما خواهد داد.

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506435&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506435&org=1)] related sequences in different organisms

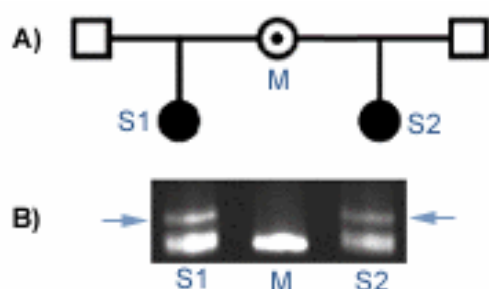
## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

The National Eye Institute, NIH [[www.nei.nih.gov/](http://www.nei.nih.gov/)] research and patient information

طبیعی باشد. پاسخ این است که احتمالاً به دلیل غیرفعال بودن کروموزوم X دیگر آنها این سندرم بروز می کند و همانطور که می دانیم در هر سلول بطور طبیعی طی فرایندی و بصورت تصادفی یکی از کروموزومهای X غیرفعال می شود.



(A) شجرنامه دو نفر خواهر ناتنی (S1 و S2) مبتلا به سندرم رت و مادرشان که ناقل سندرم است (M).

(B) الکتروفورز ژل حساس به ساختار (CSGE) (Conformation-sensitive gel electrophoresis)

که در آن باند اضافی (فلش) در هر دو خواهر ناتنی دیده می شود، و در مادرشان (M) این باند وجود ندارد. احتمال دارد که مادر، که طبیعی است، بیماری را از طریق جهش لایه زایای تخمک خود به دختران انتقال داده باشد، نه توسط سایر سلولهای بدن خود.

برگرفته و با اجازه از:

Amir, R.E. et al. (1999) Nature Genetics 23, 185-188.

این نقص جزئی که باعث می شود نسخه سالم و طبیعی MeCP2 در برخی سلولها فعال و در برخی دیگر غیرفعال باشد، به دختران مبتلا به سندرم رت شانس زنده ماندن و رشد طبیعی در خلال دوره اولیه طفولیت را می دهد. گمان می شود MeCP2 پروتئینی که بیان ژن در سلول را کنترل می کند کد

## سندرم رت (Rett syndrome)

سندرم رت (RTT) نوعی اختلال پیشرونده اعصاب در حال تکامل<sup>۱</sup> است که تقریباً به طور انحصاری زنان را مبتلا می نماید. میزان وقوع آن یک مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد است، و به این دلیل یکی از علتهای رایج عارضه شدید عدم رشد فکری و ذهنی در دختران می باشد. افراد مبتلا به این سندرم از ۶ تا ۱۸ ماهگی به طور نرمال رشد می کنند، اما پس از آن یعنی هنگامیکه می خواهند شروع به استفاده هدفمند از دستها و گفتارشان کنند، بیماری مشخص می شود. همچنین افراد مبتلا به این بیماری عوارضی همچون کاهش میزان انقباض عضلانی<sup>۲</sup>، اختلال در حرکات دستها<sup>۳</sup>، رفتارهای توهّم گونه<sup>۴</sup> و تشنج را از خود نشان می دهند.

ژنی که باعث سندرم رت می شود، یعنی ژن MeCP2 روی بازوی بلند کروموزوم X یافت شده است (Xq28). به طور طبیعی، زنان دو کروموزوم X و مردان یک کروموزوم X و یک Y دارند. از آنجا که مردان یک نسخه اضافی از کروموزوم X ندارند تا نقص یک کروموزوم آسیب دیده را بپوشانند بیشتر بیماریهای وابسته به کروموزوم X مردان را مبتلا می نمایند. اما چرا مردان به سندرم رت دچار نمی شوند؟ یکی از توضیحات احتمالی این است که غیاب یک نسخه از ژن MeCP2 قبل از تولد می تواند برای افراد مذکر کشنده باشد.

محققان نشان داده اند که همین عامل در نوعی موش مدل این بیماری مصداق دارد. سؤال دیگر این است که چرا زنان دچار سندرم RTT می شوند، در حالیکه گمان می شود یکی از کروموزومهای X آنها

1- progressive neurodevelopmental disorder

2 - reduced muscle tone

3 - wringing hand movements

4 - autistic-like behavior

نماید. هرچند مشخص نیست مکانیسم عمل این پروتئین چگونه است ولی از بین رفتن این پروتئین می‌تواند منجر به بیان بیش از حد ژنهای خاصی گردد که بصورت فنوتیپ سندرم رت مشخص می‌شود.

با اکتشاف MeCP2 ، پژوهشگران امیدواراند آزمایشی را برای RTT طراحی کنند که تشخیص سریع بیماری را فراهم آورده، تشخیص سندرم پیش از تولد فرد را امکانپذیر ساخته و درنهایت به درمان پیش از بروز علامتهای بیماری کمک کند.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4826830&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4826830&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

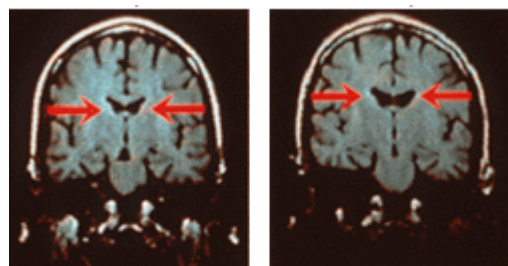
Information Sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/rett\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/rett_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH  
 International Rett Syndrome Association [[www.rettsyndrome.org/](http://www.rettsyndrome.org/)] support and information for families



پیگیری چنین راهنماهایی می تواند در نهایت به ما کمک کند تا درمان بهتری را، هر چند یک درمان قطعی نباشد، برای بیماری شیزوفرنی یا سایر بیماریهای روانی پیدا کنیم.

### MRI دوقلوهای تک تخمی (بالغ و مذکر)

مبتلا به شیزوفرنی      غیر مبتلا به شیزوفرنی



پیکانهای قرمز یکی از بطنهای مغزی را نشان می دهند (یعنی فضای که با مایع مغزی-نخاعی پر شده است). دقت کنید که چگونه بطن مغزی در فرد مبتلا به شیزوفرنی بزرگتر شده است- این یکی از یافته های معمول در شیزوفرنی است، حتی هنگامی که بیمار تحت درمان است.

### بیماری جنون جوانی، شیزوفرنی

#### (Schizophrenia)

حدود ۱ نفر از ۱۰۰ نفر در طول دوره عمرشان مبتلا به شیزوفرنی می گردند، یعنی بیماری که با حالت توهمات<sup>۱</sup> و خیالپردازیها<sup>۲</sup> مشخص می گردد. چنین علائمی معمولاً در دوره آخر سنین جوانی شروع شده و به دفعات در خلال دوره میانسالی بازگشت داشته که می تواند این بیماری را به معضلی برای شرایط زندگی فرد مثل شغل او و روابط شخصی او با دیگران مبدل سازد.

علت شیزوفرنی ناشناخته است، اما احتمالاً به نظر می رسد که DNA فرد نقش مهمی در بروز این بیماری داشته باشد. مطالعات انجام شده روی دوقلوهای همسان نشان می دهد که چنانچه یکی از آنها شیزوفرنی داشته باشد، فرد دیگر ۵۰٪ شانس بیشتری برای ابتلا به این بیماری خواهد داشت، که این موضوع حاکی از اهمیت هر دو متغیرهای محیطی مثل روابط خانوادگی و مواجهه با استرس، و فاکتورهای ژنتیکی مثل داشتن یک فامیل مبتلا به بیماری است.

بسیاری از زنها در افزایش شانس ابتلاء فرد به شیزوفرنی دخیل هستند، که شامل ژن *Dysbindin* (DTNBP1) و *Neuregulin 1* (NRG1) می گردند. جالب است که، هنگام بررسی ژنوم به منظور یافتن نواحی که احتمالاً با شیزوفرنی مرتبط باشند، نواحی مشابهی یافت می شوند که با بیماری دو قطبی مرتبط اند ( که تحت عنوان افسردگی روان پریشی<sup>۳</sup> نیز شناخته می شود). اگر این دو بیماری از جنبه ژنتیکی خطر یکسانی را شامل می شوند، احتمال دارد علت مشابهی باعث بروز هر دو بیماری نیز گردد.

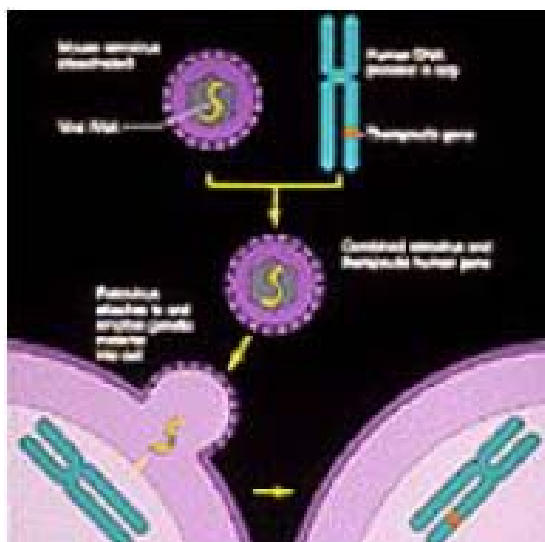
<sup>۱</sup> - Delusions

<sup>۲</sup> - Hallucinations

<sup>۳</sup> - Manic depression

های ایترلوکینی و مسیرهای ایترلوکینی مانع از تکامل صحیح لنفوسیت های T که نقش کلیدی در شناسایی عوامل مهاجم و فعال سازی و تنظیم سایر سلولهای سیستم ایمنی دارند می گردد.

در حالت دیگر فقدان آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA)<sup>۳</sup>، که به وسیله ژنی که روی کروموزوم ۲۰ است کد می شود منجر به نوع دیگری از SCID می گردد. این بدان معنی است که سوپستراهای این آنزیم در سلول انباشته می شوند. سلولهای لنفوئیدی نابالغ سیستم ایمنی به ویژه به اثرات سمی این سوپستراهای استفاده نشده حساس اند، بطوریکه نمی توانند به بلوغ برسند. یکی از اثرات این حالت این است که سیستم ایمنی فرد مبتلا شدیداً تضعیف شده یا بطور کامل از بین می رود.



ژن درمانی توانسته است بیماری نقص ایمنی مرکب و شدید را که ناشی از حذف یک آنزیم بنام آدنوزین دآمیناز است درمان کند.

با تشکر، بخاطر تصویر از:

National Cancer Institute.

## نقص ایمنی مرکب و شدید

### (Severe combined immunodeficiency or SCID)

نقص ایمنی مرکب و شدید یا SCID شامل گروهی از اختلالات نادر، گاهی اوقات کشنده و مادرزادی هستند که با پاسخ ایمنی ناچیز یا بدون هر گونه پاسخ سیستم ایمنی مشخص می گردند. نمای مشخص SCID که عمدتاً تحت عنوان بیماری جسم حبابی<sup>۱</sup> شناخته می شود شامل نقص در گلبول های سفید تخصصی شده (لنفوسیت های T و B) می باشد درحالیکه این سلولها در صورت سالم بودن می توانستند فرد را در برابر عفونتهای ویروسی، باکتریایی، و قارچی محافظت کنند. در واقع بدون یک سیستم ایمنی کارآمد بیماران SCID مستعد عفونتهای عودکننده ای مثل ذات الریه، مننژیت و آبله مرغان<sup>۲</sup> هستند و ممکن است در سال اول زندگی شان بمیرند. با وجود ماهیت تهاجمی این بیماری، درمان های جدیدی مثل پیوند مغزاستخوان و سلولهای بنیادی چیزی حدود ۸۰٪ از بیماران SCID را درمان می کند.

تمام انواع بیماریهای SCID ارثی هستند که تقریباً نیمی از موارد SCID وابسته به کروموزوم X می باشند؛ یعنی از مادر به ارث می رسند. بیماری SCID وابسته به X ناشی از جهشی در ژن گامای گیرنده ایترلوکین ۲ (IL2RG) است که زیر واحد زنجیره گامای معمولی را، که جزئی از انواع مختلف گیرنده های ایترلوکین است، تشکیل می دهد.

IL2RG یکی از ملکول های انتقال پیام داخل سلولی مهم را به نام Jak3 فعال می کند. بروز جهش در Jak3، که روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد، می تواند منجر به SCID گردد. بروز نقص در گیرنده

<sup>۱</sup> - "bubble boy" disease

<sup>۲</sup> - chicken pox

<sup>۳</sup> - The enzyme adenosine deaminase (ADA)

عمده پیشرفتهای امیدوارکننده در زمینه تحقیقات روی درمانهای جدید SCID بر نمونه موش های SCID<sup>1</sup> متمرکز اند که این نوع موشها حامل ژنهای ناقص مختلفی از جمله JAK3, ADA و IL2RG هستند. در حال حاضر این امکان وجود دارد که بتوان از برخی ترکیبات بدن انسان برای مختل کردن سیستم ایمنی موش استفاده نمود، بطوریکه این نوع حیوانات، مدلی بسیار مفید برای مطالعه روی سیستم ایمنی طبیعی و بیمار در تحقیقات زیست پزشکی هستند.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557681&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4557681&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

SCID Factsheet [[www.niaid.nih.gov/factsheets/pid.htm](http://www.niaid.nih.gov/factsheets/pid.htm)] from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health

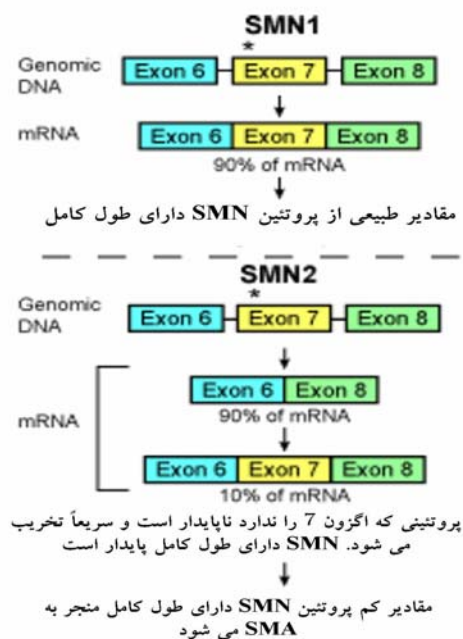
## آتروفی نخاعی-عضلانی

## (Spinal muscular atrophy)

مرگ نرونهاى حرکتی نخاع و فلج عضلات که متعاقب آن رخ می دهد شاخصی از بیماری آتروفی نخاعی-عضلانی (SMA) می باشد؛ این بیماری نوعی عارضه عصبی-عضلانی است که شایعترین علت ژنتیکی مرگ در دوران کودکی محسوب می شود. سن شروع و شدت عارضه SMA از نوع آغازشونده در دوران نوزادی<sup>۱</sup> (که نوع I بیماری است) و منجر به مرگ زودرس نوزاد در اثر نارسایی تنفسی می شود تا انواع خفیف تر آن که از دوره جوانی<sup>۲</sup> شروع می شوند و در افراد مبتلا شاخص امید به زندگی کاهش دارد (نوع II)، و افرادی که قادر به راه رفتن نیستند (انواع II و III) متغیر است.

بیان شدن ژن این بیماری نیازمند وقوع جهش در هردو آلل ژن بقاء نوروں حرکتی (SMN1)<sup>۳</sup> است که روی کروموزوم ۵ قرار دارد، و این امر باعث شده تا این بیماری نوع عارضه اتوزوم مغلوب باشد. مشخصاً جهشها در اثر نوعی حذف در ژن SMN1 هستند و یا موقعی که ژن SMN1 با یکی از ژنهای تقریباً مشابه خود که SMN2 نامیده می شود جایگزین گردد؛ این ژن SMN2 هم روی کروموزوم ۵ قرار دارد. هردو ژن SMN1 و SMN2 پروتئین یکسانی را کد می کنند ولی ژن SMN1 پروتئین کامل را می سازد درحالیکه ژن SMN2 نوع ناقص بعلاوه مقادیر تقریباً ناچیزی از پروتئین کامل را تولید می کند. وقوع حذف ژنی در هردو نسخه ژن SMN1 منجر به SMA نوع I می شود، درحالیکه

شکلهای خفیف تر SMA معمولاً موقعی رخ می دهند که SMN2 جایگزین SMN1 گردد، و در نتیجه تعداد نسخه های SMN2 افزایش یابند. هرقدر فرد مبتلا تعداد بیشتری ژنهای SMN2 داشته باشد، تعدا بیشتری پروتئین های دارای طول کامل ساخته خواهند شد، و در نتیجه فرم بیماری خفیف تر خواهد بود. پروتئینی که توسط SMN1 و SMN2 کد می شود، و مشخص شده که نقش حیاتی در تولید mRNA دارد، در تمام سلولهای بدن بیان می شود ولی به مقدار خیلی زیاد در نوروںهای حرکتی نخاع یافت می شود.



\* علامت ستاره نشان دهنده جایگاه تقریبی تعویض یک باز بین SMN1 و SMN2 در DNA می باشد.

مولکول DNA ژن SMN1 با مولکول DNA ژن SMN2 در یک تک باز تفاوت دارد. این تعویض تک باز اجازه نمی دهد تا از ژن شماره ۷ بطور پایدار در mRNA حاصله جای بگیرد. لذا فقدان مقادیر کافی پروتئین SMN1 دارای طول کامل منتج به بیماری SMA می گردد.

برگرفته و با اجازه از:

Monani, UR, et al. (2000) *Human molecular Genetics* 9(16): 2451-7.

<sup>1</sup> - infantile onset form

<sup>2</sup> - juvenile onset forms

<sup>3</sup> - survival motor neuron gene (SMN1)

اکنون عملکرد SMN1 طی مطالعاتی که روی رت و موشهایی که دستکاری ژنتیکی شده اند<sup>۱</sup> مورد بررسی قرار دارد. امید آن می رود که شناسایی این پروتئین و عملکرد آن در نهایت منجر به درمانی شود که احتمالاً در کنار آزمایشات ژنتیکی بتواند در کنترل شیوع و شدت SMA کمک کننده باشد.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLINK [www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507091&org=1] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Spinal Muscular Atrophy Foundation [www.smafoundation.org] raises funds for SMA research  
 Families of Spinal Muscular Atrophy [www.fsma.org/] supports families affected by SMA

<sup>1</sup> - transgenic mice

## آتاکسی نخاعی - مغزی

## (Spinocerebellar ataxia)

افراد مبتلا به آتاکسی نخاعی-مغزی، که چند نوع است، دچار تخریب طناب عصبی و مغز شده، در پایه توده مغزی آنها، پشت ریشه مغز<sup>۱</sup> شکاف کوچکی ایجاد می شود. قابلیت مغز برای حفظ تعادل حرکتی بهم می خورد بطوریکه ناکارآمد شدن (wasting away) این مرکز کنترل حیاتی منجر به از دست رفتن هماهنگی عضلات می گردد. آتروفی نخاع نیز می تواند منجر به تشنج گردد.

تشخیص اصلی در تمام انواع آتاکسی نخاعی-مغزی افزایش تعداد تکرارهای توالی CAG است. از این نظر این بیماری شبیه به سندرم X شکننده<sup>۲</sup>، بیماری هانتینگتون<sup>۳</sup> و دیستروفی میوتونیک است، که در تمام این بیماریها تعداد تکرارهای توالی های سه گانه یک ژن زیاد شده است. در مورد آتاکسی نخاعی-مغزی نوع I، ژن آن، یعنی SCA1 روی کروموزوم ۶ یافت می شود. فراورده پروتئینی این ژن ataxin-1 نام دارد و بسته به اندازه توالی تکرار شونده CAG، اندازه این پروتئین نیز متفاوت است.

یک نوع ژن همانند<sup>۴</sup> پروتئین ataxin-1 انسانی در موش شناسایی شده است که به جای کروموزوم ۶ روی کروموزوم ۱۳ می باشد. این دو پروتئین (انسانی و موش) خیلی شبیه به هم هستند به جز اینکه در موش جزء پلی گلوتامین (که برای توالی تکراری CAG کد می شود) از بین رفته و این موضوع حاکی از آن است که این جزء برای عملکرد طبیعی پروتئین در موش ضروری نیست.



تخریب مغز منجر به از دست رفتن توانایی حفظ تعادل بیمار به دلیل آتروفی نخاعی - مغزی می شود. تصویر اقتباس از:

Kevin Robert and Robert Schmidt,  
Washington University, St. Louis,  
Mo, USA

<sup>1</sup> - the brain stem

<sup>2</sup> - fragile-X syndrome

<sup>3</sup> - Huntington disease

<sup>4</sup> - homolog

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506793&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506793&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/opca\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/opca_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH  
The National Ataxia Foundation [[www.ataxia.org/](http://www.ataxia.org/)] supporting research into hereditary ataxia  
GeneClinics [<http://www.geneclinics.org/profiles/sca1/index.html>] a medical genetics resource

## تعیین جنسیت

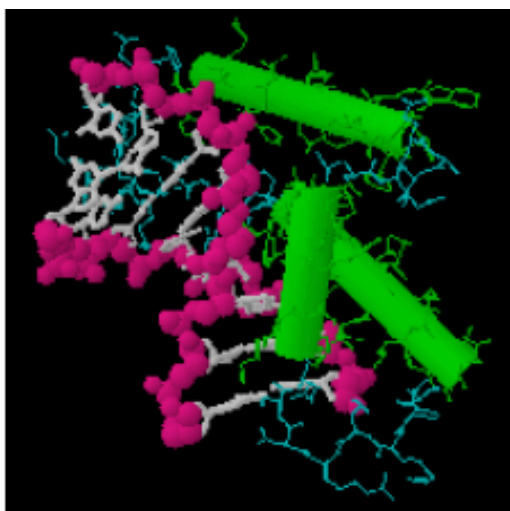
## (SRY: Sex determination)

انسان از سال ۳۵۵ قبل از میلاد در مسیر درک این موضوع بوده که چگونگی دو شکل شدن جنسیت<sup>۱</sup> را تعیین نماید. در آن روزگاران ارسطو معتقد بود، تفاوت بین دو جنس مربوط به دمای مایع منی<sup>۲</sup> هنگام نزدیکی است: مایع منی گرم فرد مذکر در حالی که مایع منی سرد فرد مؤنث را می‌سازد. خوشبختانه الان ما نسبت به گذشته کمی بیشتر درباره اتفاقات مولکولی که موجب تعیین جنسیت می‌شوند، می‌دانیم.

معمولاً یک خانم دوتا کروموزوم X دارد (XX) و یک آقا یک کروموزوم X و یک Y دارد (XY). با این وجود برخی مواقع هم خصوصیات افراد مذکر و هم خصوصیات افراد مؤنث ممکن است در یک فرد وجود داشته باشند و ممکن است زنی XY و مردی XX باشد. بررسی‌های انجام شده در چنین افرادی نشان داده است برخی مولکول‌ها در تعیین جنسیت نقش دارند، و شامل مولکول SRY، که برای تشکیل بیضه‌ها حائز اهمیت است نیز شوند.

SRY (که برگرفته از کلمه ناحیه تعیین جنسیت ژن Y<sup>۳</sup> است) روی کروموزوم Y قرار دارد. در درون سلول، ناحیه SRY به DNA چسبیده و با چنین عملی باعث بهم خوردن شدید شکل DNA می‌شود. این اتفاق باعث تغییر خصوصیات DNA و احتمالاً تغییر بیان تعدادی از ژن‌ها و تشکیل بیضه‌ها می‌شود. بیشتر مردان XX که فاقد کروموزوم Y هستند هنوز یک نسخه از ناحیه SRY را روی یکی از کروموزوم‌های X خود دارند. درواقع همین نسخه است که برخی خصوصیات مردانه را در آنها بارز می‌کند.

اما به هر حال از آنجا که این کروموزوم Y باقی مانده تا حد زیادی ناکارآمد می‌شود لذا خصوصیات ثانویه جنسی به شکل معمول بروز نمی‌یابند. از طرفی چون ژن SRY انسانی مشابه SRY موش است، مدلی از SRY را می‌توان در موش ایجاد کرد. این موضوع بویژه در تعیین و شناسایی تعاملات ژن SRY با سایر ژن‌ها در فرایند تعیین جنسیت مذکر حائز اهمیت می‌باشد.



ژن SRY (که به رنگ زرد نشان داده شده است) به DNA متصل می‌شود (که به رنگ صورتی نشان داده شده است) و شکل آنرا بهم می‌ریزد. با چنین عملی، این ژن می‌تواند ژن‌های دیگری را که تکامل بیضه‌ها را کنترل می‌کنند تنظیم نماید.

<sup>۱</sup> - sexual dimorphism

<sup>۲</sup> - semen

<sup>۳</sup> - sex-determining region Y gene



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507225&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507225&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

## بیماری تانژی یر

## (Tangier disease, TD)

بیماری تانژی یر نوعی اختلال در انتقال کلسترول است که نام آن برگرفته از نام جزایر دور افتاده Tangier است. این جزایر بیرون از سواحل ویرجینیا قرار دارند. بیماری TD اولین بار در یک فرد ۵ ساله از ساکنین جزیره با علامت لوزه های نارنجی رنگ، غلظت خیلی پائین لیپوپروتئین با چگالی بالا<sup>۱</sup> (HDL) یا اولین بار در یک فرد ۵ ساله از ساکنین جزیره با علامت لوزه های نارنجی رنگ، غلظت خیلی پائین لیپوپروتئین با چگالی بالا<sup>۱</sup> (HDL) یا همان کلسترول خوب، و ابتلاء به بزرگی کبد و طحال تشخیص داده شد.

TD در اثر جهشهای ژن ABC1 (جعبه اتصال به ATP)<sup>۲</sup> روی کروموزوم 9q31 رخ می دهد. ژن ABC1 برای پروتئینی کد می شود که به سلولها کمک می کند تا کلسترول اضافی خود را از دست بدهند. سپس این کلسترول توسط ذرات HDL موجود در خون برداشت می شود و به کبد انتقال می یابد تا کبد بتواند آنرا برای استفاده مجدد در سراسر سلولهای بدن بکار گیرد. افراد مبتلا به TD نمی توانند کلسترول اضافی سلولها را حذف کنند و این امر منجر به پر شدن لوزه ها و سایر اعضا از کلسترول می گردد.

شناسایی این ژن مهم انتقال کلسترول می تواند به درک بهتر ارتباط معکوس بین غلظت HDL و بیماری عروق کرونری که یکی از مهمترین علل مرگ در ایالات متحده آمریکا است منجر گردد. می توان داروهای جدیدی ساخت که غلظت HDL را کنترل کنند و چنین داروهایی نه تنها به بیماران مبتلا

به TD کمک می کنند بلکه برای افرادی که مبتلا به بیماریهای شایعتری مثل نقص فامیلی<sup>۳</sup> HDL<sup>۳</sup> هستند نیز مفید خواهند بود. این موضوع در واقع مثال خوبی برای مواردی است که نشان می دهد چطور انجام تحقیقات روی یک بیماری نادر گاهی اوقات می تواند برای بیماریهای شایعتر مفید باشد.



(A) در سلولهای طبیعی ABC1 به خروج کلسترول از سلول کمک می کند و بعد این کسترول با لیپوپروتئین Apo-A1 حاوی لیپید کم، که از لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) آمده ترکیب می شود. HDL لیپیدهای بیشتری را از لیپوپروتئینهای با چگالی کم (LDL) و با چگالی خیلی کم (VLDL) برداشت نموده و کلسترول را به کبد منتقل می کند و در آنجا تحت فرایندهایی قرار می گیرند.



(B) در بیماری تانژی یر، جهشهای ژن ABC1 باعث تجمع کلسترول در سلولها می شود. تصویر، با اجازه، اقتباس از:

Young and Fielding (1999) Nat Genet. Aug; 22(4): 316-8

<sup>۱</sup> - high density lipoprotein (HDL)

<sup>۲</sup> - ATP binding cassette

<sup>۳</sup> - familial HDL deficiency

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5915658&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5915658&org=1)] related sequences in different organisms

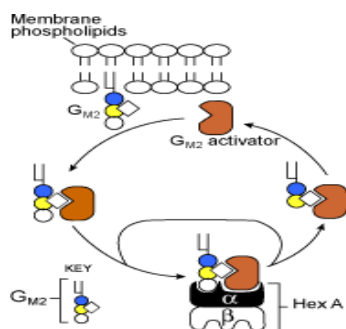
## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

American Heart Association [[amhrt.org](http://amhrt.org)] fighting heart disease and stroke  
National Heart, Lung and Blood Institute, NIH [[www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/)]  
cardiovascular information

بستگی دارد، به شکلهای مختلفی در افراد مبتلا به تی ساکس دیده می شود.



مدل متابولیسم گانگلیوزیدهای GM2. تحت شرایط عادی  $\beta$ -هگزوزآمینیداز در لیزوزومهای سلولهای عصبی گانگلیوزیدهای اضافی، که جزئی از غشاء سلول عصبی هستند را می شکنند.

این آنزیم سه جزء دارد: یک زیرواحد  $\alpha$ ، یک زیرواحد  $\beta$  و یک زیرواحد فعال کننده. در بیماری تی ساکس زیرواحد  $\alpha$ -هگزوزآمینیداز فاقد عملکرد است که این موضوع منجر به تجمع گانگلیوزیدهای GM2 در لیزوزوم و سمی شدن آنها برای لیزوزوم می شود. تصویر با اجازه و اقتباس از:

Chavany, C. and Jendoubi, M. (1998)  
Mol. Med. Today, 4: 158-165.

امروزه یک نوع موش بعنوان مدل آزمایشگاهی تی ساکس را بوجود آورده اند، لیکن به دلیل اینکه موشهای دچار تی ساکس دارای مسیرهای ضعیف دیگری برای تخریب گانگلیوزیدهای GM2 هستند، کاربرد آنها محدود می باشد. درمان انواعی از تی ساکس که به تازگی حالت بیماری آن ایجاد شده باشد، با استفاده از مهارکننده های سنتز گانگلیوزیدها امیدوارکننده بوده است. به دلیل اینکه میزان گسترش آسیب های سیستم عصبی قبل از تولد مشخص نیست، کارایی این نوع درمان وسایر درمانها برای افراد مبتلا به نوع نوزادی (که شایعترین نوع آن است) بسیار محدود می باشد. درواقع به دلیل دشوار

## بیماری تی ساکس (Tay-Sachs disease)

بیماری تی ساکس نوعی اختلال متابولیکی است که عمدتاً در نژاد یهودیان اشک نازی<sup>۱</sup> دیده میشود و البته در کانادایی های فرانسوی تبار جنوب شرقی ایالت Quebec، در ناحیه Cajuns جنوب غربی ایالت Louisiana و جمعیت های دیگری در سراسر جهان یافت می شود. شدت بیان ژن بیماری تی ساکس و سن شروع آن می تواند از انواع دوره نوزادی و یا جوانی که بصورت فلج<sup>۲</sup>، زوال عقلی<sup>۳</sup>، کوری و مرگ زودرس تا نوع مربوط به دوره بزرگسالی که بصورت اختلال عملکرد نورونها و جنون<sup>۴</sup> است متغیر باشد.

بیماری تی ساکس نوعی بیماری اتوزوم مغلوب است که در اثر بروز جهشهایی در هردو آلل یک ژن (HEXA) روی کروموزوم ۱۵ رخ می دهد. HEXA ژنی است که زیرواحد آلفای آنزیم  $\beta$ -هگزوزآمینیداز را کد می نماید. این آنزیم در لیزوزومها و ارگانلهایی که ملکولهای بزرگ را می شکنند تا دوباره در سلول بکار گرفته شوند، یافت می گردد. بطور معمول  $\beta$ -هگزوزآمینیداز A به تخریب لیپدهایی که تحت عنوان گانگلیوزیدهای GM2 هستند کمک می کند، اما در افراد مبتلا به تی ساکس آنزیم وجود ندارد یا اینکه مقدار آن خیلی کم است، که این امر منجر به تجمع گانگلیوزیدهای GM2 در نورونها می شود. تخریب پیشرونده نورونها<sup>۵</sup> بسته به میزان گستردگی بیماری و درجه تجمع گانگلیوزیدهای GM2، که خود آن به مقدار آنزیم  $\beta$ -هگزوزآمینیداز A فعال موجود در بدن فرد

<sup>۱</sup> - Ashkenazi Jews

<sup>۲</sup> - paralysis

<sup>۳</sup> - dementia

<sup>۴</sup> - neuron dysfunction and psychosis

<sup>۵</sup> - The progressive neurodegeneration

بودن عوارض نوع نوزادی این بیماری ساخت یک عامل درمانی مؤثر کار دشواری است. با این حال، انواع دیگری از بیماری تی ساکس که در دورانی غیراز دوره نوزادی رخ می دهند امید است که بتوانند به درمان پاسخ دهند و چنین درمانهایی در کنار برنامه های غربالگری DNA و غربالگری آنزیمی، که امروزه انجام می شوند، احتمالاً منتج به کنترل این بیماری خواهند شد.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504371&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504371&org=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Fact Sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/taysachs\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/taysachs_doc.htm)] from National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
 NTSAD [[www.ntsad.org/](http://www.ntsad.org/)] National Tay-Sachs and Allied Diseases Association  
 GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/tay-sachs/](http://www.geneclinics.org/profiles/tay-sachs/)] a medical genetics resource

## تالاسمی (Thalassemia)

تالاسمی نوعی بیماری ارثی است که در آن ساخت هموگلوبین دچار مشکل می‌شود. نام این بیماری از کلمه یونانی *thalassa* به معنی دریا آمده است زیرا این بیماری برای اولین بار توسط محققین در مورد جمعیت‌هایی شرح داده شد که در نزدیکی های دریای مدیترانه زندگی می‌کردند؛ اما درواقع این بیماری در آفریقا، خاورمیانه و آسیا نیز بوفور وجود دارد.

اما تالاسمی‌ها شامل گروهی از اختلالاتی هستند که از اختلالات به سختی قابل تشخیص خون گرفته تا کم‌خونی‌های کشنده دسته‌بندی می‌شوند. هموگلوبین بالغین متشکل است از دو زنجیره پلی‌پپتیدی آلفا ( $\alpha$  chain) و دو زنجیره پلی‌پپتیدی بتا ( $\beta$  chain). در واقع دو نسخه از ژن هموگلوبین آلفا در بدن وجود دارد (که عبارتند از: *HBA1* و *HBA2*)، که هرکدام یک زنجیره آلفا را کد می‌کند، و هردو ژن روی کروموزوم ۱۶ قرار دارند. ژن هموگلوبین بتا (*HBB*) زنجیره بتا را کد می‌کند و روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد.

در تالاسمی آلفا نقص ساخت زنجیره آلفا دیده می‌شود. لذا زنجیره‌های اضافی بتا خیلی ضعیف به اکسیژن متصل می‌شوند و این امر باعث می‌شود تا به مقدار ناچیز اکسیژن به بافتها برسد (کمبود اکسیژن در خون<sup>۱</sup>). بطور مشابهی در بتا تالاسمی کمبود ساخت زنجیره بتا وجود دارد. لذا هموگلوبین‌های آلفای اضافی در درون گلبولهای قرمز جمع شده و رسوب می‌نمایند، که این حالت منجر به نوعی کم‌خونی بسیار شدید می‌شود. در افراد مبتلا به این

تالاسمی طحال بزرگ می‌شود زیرا گلبولهای قرمز خراب شده را از جریان خون محیطی برمی‌دارد. وقوع حذف ژنی در ژنهای *HBA1* و *HBA2* بیشتر موارد آلفا تالاسمی را بخود اختصاص می‌دهد. شدت علائم تالاسمی بستگی دارد به اینکه چه تعداد از این ژنها از دست رفته‌اند. از دست رفتن یک یا دو تا از این ژنها معمولاً فاقد علائم بالینی است، درحالیکه حذف هر چهار ژن منجر به مرگ جنین قبل از تولد می‌شود.

برعکس، بیش از ۱۰۰ نوع جهش وجود دارند که ژن *HBB* را درگیر می‌کنند، و جهشهای حذف (کامل ژن) نادراند. جهشهای ویرایش (mRNA)<sup>۲</sup> و جهشهایی که در ناحیه پروموتور ژن *HBB* رخ می‌دهند بیشتر تمایل دارند به اینکه به جای حذف کامل زنجیره بتا-گلوبین، میزان ساخت آنرا کاهش دهند و به این ترتیب بیماری خفیف‌تری را ایجاد می‌کنند. جهشهای بی‌معنی<sup>۳</sup> و جهشهای تغییر قالب خواندن<sup>۴</sup> بیشتر تمایل به این دارند که هیچ زنجیره بتا-گلوبینی ساخته نشود و لذا منجر به بیماری شدیدتری می‌شوند.

در حال حاضر، تالاسمی شدید را با استفاده از انتقال خون<sup>۵</sup> و در موارد ناچیزی هم با استفاده از روش پیوند مغز استخوان<sup>۶</sup> درمان می‌نمایند. البته در مطالعات پژوهشی مدل‌های موش نیز به منظور بررسی روشهای ژن درمانی مفید می‌باشند.

<sup>۲</sup> - Splice mutations

<sup>۳</sup> - Nonsense mutations

<sup>۴</sup> - frameshift mutations

<sup>۵</sup> - blood transfusions

<sup>۶</sup> - Bone marrow transplantation.

<sup>۱</sup> - hypoxemia



هموگلوبین بالغین (HbA) دارای دو زنجیر آلفا و دو زنجیر بتا است. در تالاسمی نقص ساخت زنجیره آلفا یا بتا وجود دارد. علائم بیماری فقط در اثر مقادیر کم HbA نیستند بلکه همچنین در اثر مقادیر نسبتاً زیاد زنجیره ای است که ساخت آن ادامه دارد.

### مراجع مهم و قابل دسترسی

#### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink  $\alpha$ -chain [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=122412&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=122412&org=1)]

BLink  $\beta$ -chain [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504349&all=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4504349&all=1)] related sequences in different organisms

#### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

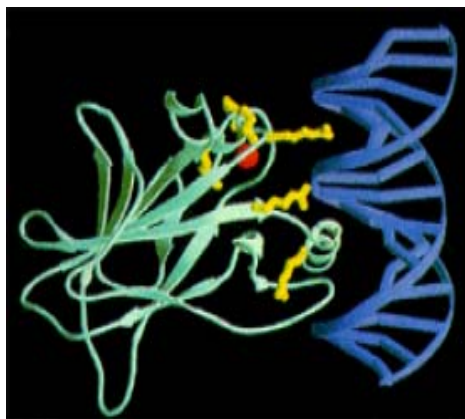
OMIM catalog of human genes and disorders

#### مراجع شبکه اینترنت

Cooley's Anemia Foundation [[www.cooleysanemia.org/](http://www.cooleysanemia.org/)] Further information for patients and families

Thalassemia.Com [[www.thalassemia.com/](http://www.thalassemia.com/)] Further information for patients and health care workers

مورد همه ی جنبه های عملکرد نرمال P53 و نحوه بیان جهش در سرطانهای انسانی در دسترس است، که نقش کلیدی آنرا در بیماری زایی سرطان های انسانی منعکس می نماید. واضح است که P53 فقط جزئی از شبکه وقایعی است که منجر به تشکیل تومور می شود.



ساختار ناحیه مرکزی پروتئین P53 (آبی روشن) که متصل به DNA (آبی تیره) است. ۶ تا از شایعترین اسیدهای آمینه در جهشهای سرطانهای انسانی به رنگ زرد نشان داده شده اند. همه این واحد های آمینواسیدی برای باند شدن P53 به DNA مهم هستند.

برگرفته و با تشکر ویژه از:

Cho, Y., et al. (1994) Science, 256, 346-355.

## پروتئین مهارکننده تومور P53

### (The p53 tumor suppressor protein)

ژن P53 مانند ژن Rb، نوعی ژن سرکوبگر تومور است، یعنی عملکرد آن باعث مهار تشکیل تومور می شود. اگر شخصی فقط یک کپی فعال از ژن P53 را از والدینش به ارث ببرد، در دوره میانسالی مستعد ابتلاء به سرطان در برخی بافتها خواهد بود. این حالت نادر است و به سندرم Li-Fraumeni معروف می باشد. با این وجود در بیشتر انواع تومورها بروز جهش در پروتئین P53 یافت می شود و با شبکه ی پیچیده ای از وقایع مولکولی مرتبط می باشد که در نهایت منجر به تشکیل تومور می گردد.

ژن P53 روی کروموزوم ۱۷ تعیین جایگاه شده است. پروتئین P53 درون سلول به DNA باند میشود و این امر به نوبه خود ژن دیگری را برای تولید پروتئینی به نام P21 تحریک می کند که با نوعی پروتئین تقسیم سلولی (cdk2) واکنش می دهد. وقتی که P21 با cdk2 ترکیب می شود سلول نمی تواند وارد مرحله ی بعدی تقسیم سلولی گردد. پروتئین P53 جهش یافته نمی تواند اتصال قوی با DNA داشته باشد و در نتیجه پروتئین P21 قادر نخواهد بود بصورت یک پیام توقف برای تقسیم سلولی عمل کند. بنابراین سلولها به صورت غیر قابل کنترل تقسیم می شوند و تشکیل تومور تشکیل میدهند.

در واقع با کمک و با استفاده از موش که مدل مناسبی برای سرطان انسان است و می توان از روشهای ناکارآمد کردن ژن<sup>۱</sup> در آنها استفاده نمود مکانیسم مولکولی رشد سرطانی بافتها مشخص گردیده است. امروزه حجم وسیعی از اطلاعات در

<sup>۱</sup> - gene knockout techniques



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=8400738&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=8400738&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH  
Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania  
American Cancer Society [[www.cancer.org](http://www.cancer.org)] research and patient support

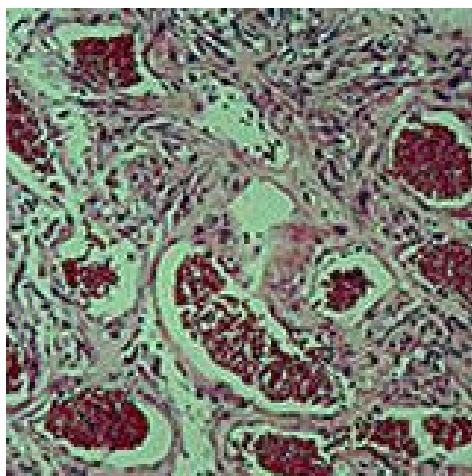
## بیماری سفت شدن غده ای بافت\*

## (Tuberous sclerosis)

بیماری سفت شدن غده ای بافت یا Tuberous sclerosis نوعی بیماری ارثی است که با ایجاد عقده های شبه توموری خوش خیم در مغز و شبکیه یا یکی از این دو بافت، ضایعات پوستی، تشنج یا عقب افتادگی ذهنی یا هردو حالت با هم مشخص می گردد. ممکن است افرا مبتلا به این بیماری برخی یا تمام این علائم را با درجات شدت مختلفی داشته باشند.

دو جایگاه ژنی برای Tuberous sclerosis شناسایی شده است: TSC1 روی کروموزم ۹، و TSC2 روی کروموزم ۱۶. حدود ۴ سال طول کشید تا یک ژن خاص را از ناحیه TSC1 کروموزم ۹ جداسازی کنند: در سال ۱۹۹۷ یک کاندیدای (پروتئینی) امیدوار کننده یافت شد. این پروتئین، که توسط کاشفان hamartin نامیده شد مشابه نوعی پروتئین مخمری است که عملکرد آن مشخص نیست، (و این پروتئین جداسازی شده از انسان) به نظر می رسد که بعنوان یک سرکوبگر تومور عمل می کند: بدون (فراورده) ژن TSC1، رشد سلولها در وضعیتی تنظیم نشده رخ می دهد که این امر منتج به ایجاد تومور می شود. ژن TSC2 پروتئین tuberin را کد می کند که براساس منابع اطلاعات علمی مشخص شده است که یک ناحیه تشابه ژنی<sup>۱</sup> با پروتئینی دارد که در مسیرهای تنظیم ژنی یافت می شود (این پروتئین GAP3 است که نوعی پروتئین فعال سازی GTPase<sup>۲</sup> می باشد).

SC1 یک نوع ژن همانند<sup>۳</sup> در مخمر است، که نوعی سیستم مدل برای بیماری انسان می باشد.



مقطع میکروسکوپی آنژیومیولیپوما، نوعی تومور خوش خیم کلیه که در بسیاری از بیماران مبتلا به Tuberous sclerosis ایجاد می شود.

با تشکر، برای تصویر بالا، از:

Moyra Smith, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

\* مترجم: نامهای دیگر این بیماری Bourneville's disease و

Epiloia می باشند

<sup>۱</sup> - homology

<sup>۲</sup> - GTPase-activation protein

<sup>۳</sup> - homolog

---

مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507693&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507693&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

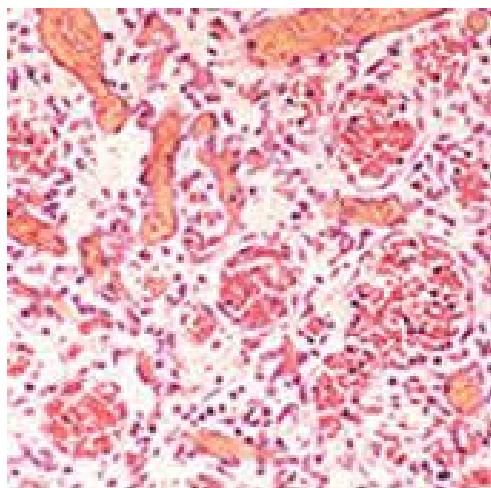
Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

CancerNet [[cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)] from the National Cancer Institute, NIH  
Oncolink [[oncolink.upenn.edu/](http://oncolink.upenn.edu/)] comprehensive cancer information from the University of Pennsylvania  
GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/tuberous-sclerosis/index.html](http://www.geneclinics.org/profiles/tuberous-sclerosis/index.html)] a medical genetics resource

از پروتئین‌ها انسانی هم خانواده نیستند. آزمایش‌های انجام شده وی این حیوانات، بعنوان موجودات الگو برای بیماری نوع انسانی به پژوهشگران کمک کرده تا نقش فیزیولوژیک طبیعی VHL را شناسایی کنند، که این امر به نوبه خود می‌تواند مکانیسم بیماریزایی آنرا مشخص سازد. نتایج اولیه حاصل از پژوهش‌ها حاکی از این است که VHL ممکن است در تنظیم خروج سلو از این چرخه سلولی نقشی داشته باشد.

مقطع میکروسکوپی همانژیوبلاستوما، نوعی تومور مغزی که د بیماران مبتلا به سندرم Von Hippel-Lindau مشاهده می‌شود.



مقطع میکروسکوپی همانژیوبلاستوما، یک تومور مغزی که از بیماری مبتلا به عارضه وون-هیپل-لیندووا بدست آمده است.

با تشکر، برای تصویر بالا، از:

Kevin Roth and Robert Schmidt,  
Washington University, St. Louis,  
Mo, USA

سندرم وون هیپل-لیندووا

### (Von Hippel-Lindau syndrome)

سندرم (VHL) Von Hippel-Lindau

عارضه ای است ارثی که چند سیستم را دچار می‌کند و با رشد غیر طبیعی عروق خونی مشخص می‌گردد. همانطور که می‌دانیم عروق خونی بطور طبیعی بصورت شاخه‌های درخت رشد می‌کنند در حالیکه در افراد مبتلا به VHL گاهی اوقات گره‌های کوچکی در شریانهای کوچک خونی ایجاد می‌شوند. این گره‌ها را آنژیوما یا همانژیوبلاستوما<sup>۱</sup> می‌نامند. این نوع رشد (گره‌ای) ممکن است در شبکه‌ی برخی نواحی مغز، طناب عصبی (نخاع)، غده‌های فوق کلیه و سایر بخشهای بدن ایجاد شوند.

ژن بیماری Von Hippel-Lindau

(VHL) syndrome روی کروموزم ۳ یافت شده و به حالت غالب<sup>۲</sup> به ارث می‌رسد. اگر یکی از والدین یک ژن غالب داشته باشد، هر کدام از فرزندان شانس ۵۰ به ۵۰ برای ارث بردن ژن را دارند. ژن VHL نوعی ژن سرکوبگر تومور است. مفهوم این جمله این است که این ژن در یک سلول طبیعی مانع رشد و تقسیم کنترل نشده سلول می‌گردد. اگر این ژن از بین برود یا جهش یابد، دیگر اثر مهار بر رشد سلولی آن از بین رفته یا کاهش می‌یابد، که این امر همراه با سایر نقصهای پروتئینهای تنظیم کننده دیگر می‌تواند منجر به رشد سرطانی گردد. ژن VHL نیز مثل ژن Rb، که نوعی سرکوبگر تومور است، احتمالاً برای فرایند چند مرحله ای تومورزایی بصورت یک دروازه بان<sup>۳</sup> عمل می‌کند.

ژنهای مشابه به VHL انسانی در موش و رت یافت شده‌اند، با این وجود این پروتئینها با هیچکدام

<sup>۱</sup> - angiomas or hemangioblastomas

<sup>۲</sup> - dominant fashion

<sup>۳</sup> - gatekeeper

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507891&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4507891&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM [193300] catalog of human genes and disorders

## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/vonhippe\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/vonhippe_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH

## سندرم واردنبرگ

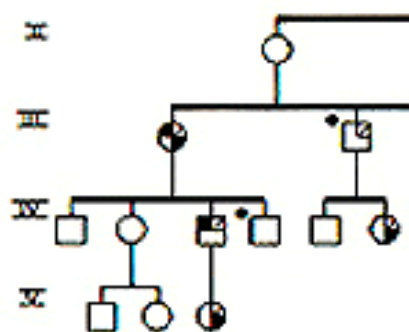
## (Waardenburg syndrome)

مشخصات اصلی سندرم واردنبرگ (WS) عبارت اند از: برآمدگی طویل بینی، اختلالات رنگدانه های چشم مثلاً دو چشم یک فرد رنگهای متفاوت دارند، موهای پیشانی و پلک های فرد سفید شده و پیش از بلوغ موهای او شروع به خاکستری شدن می کنند؛ و دچار درجاتی از ناشنوایی حلزونی<sup>۱</sup> هستند. نام این بیماری به افتخار و از نام Petrus Johannes Waardenburg گرفته شده که یک چشم پزشک هلندی (۱۸۸۶-۱۹۷۹) و اولین کسی بود که افرادی دارای دو چشم با رنگهای متفاوت را که اغلب دچار مشکلات شنیداری نیز بودند، شناسایی و نمود و توضیح داد.

طبق یافته ها انواع مختلف سندرم WS بصورت صفت غالب به ارث رسیده اند، از همین روست که محققان بطور کاملاً مشهود خانواده هایی را یافته اند که در چند نسل آنها این بیماری با یک نما یا چند نمای مختلف متظاهر شده است. نوع ۱ این عارضه با از جا در رفتن لایه پلک چشمها مشخص می شود، در حالیکه افراد مبتلا به نوع ۲ این مشخصه بالینی را ندارند، اما در عوض دچار درجات بالاتری از ناشنوایی هستند.

کشف ژنی انسانی که باعث سندرم واردنبرگ نوع ۱ می شود بخاطر تلاشهای دانشمندانی بود که می گفتند ژنی که باعث ایجاد موشهای خالدار<sup>۲</sup> می شود (یعنی موشهایی که دارای یک لایه خال خالی روی پوست خود هستند) ممکن است همان ژنی باشد که در انسان سندرم واردنبرگ را باعث می شود. آنها ژن انسانی را در کروموزوم ۲ قرار دادند و دریافتند که

مثل همان ژن Pax3 موش می باشد. Pax3 یکی از هشت ژن خانواده Pax3 است که در تنظیم تکامل جنین و در سطح رونویسی ژن دخالت دارد. با استفاده از نوعی موش مدل به منظور طراحی مدل بیماری، دانشمندان قادر خواهند بود در مورد اینکه چگونه Pax3 باعث بروز سندرم واردنبرگ می شود چیزهای بیشتری بیاموزند.



قسمتی از شجرنامه سندرم واردنبرگ، که نشاندهنده بروز عوارضی مثل ناشنوایی و تغییر رنگدانه های چشم بوده و سفید شدن موهای پیشانی را نیز شامل می شود.

با تشکر، بخاطر تصویر از:

Victor McKusick, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

<sup>۱</sup> - cochlear deafness

<sup>۲</sup> - splotch mice

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6654638&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=6654638&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Health information [<http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/waard.asp>] from the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, NIH

باعث می شود سلولهای مخمر طول عمر کوتاه تری نسبت مخمرهای فاقد جهش داشته باشند و علائم دیگری را نیز نشان می دهند که از مشخصه های پیر شدن در مخمر می باشد، مثلاً وجود هستک های بزرگ شده و قطعه قطعه شده. بطور کلی استفاده از مخمر به عنوان مدلی برای بیماری نوع انسانی در کل می تواند چشم اندازی به مکانیسمهای موجود در سندرم ورنر و بیماریهایی همانند آن برایمان ترسیم کند.



نتیجه ابتلا به این سندرم را ببینید. این فرد با نژاد ژاپنی - آمریکایی در سنین نوجوانی (سمت چپ) طبیعی به نظر می رسد اما تا سن ۴۸ سالگی اثر سندرم ورنر کاملاً مشخص و بارز گشته است (سمت راست).

با تشکر، بخاطر تصویر، از:

William and Wilkens Publishing Inc.

## سندرم ورنر (Werner syndrome)

سندرم ورنر نوعی بیماری پیرشدن قبل از موعد است که در دوره نوجوانی یا اوایل جوانی شروع می شده و باعث می شود فرد مبتلا قیافه افراد ۳۰ تا ۴۰ ساله را بگیرد. مشخصات فیزیکی این افراد می تواند شامل کوتاه قدی (که معمولاً از همان دوران کودکی است) و مشخصات دیگر که در طول دوران بلوغ نمایان می شوند ممکن است شامل این موارد باشند: پوست چروکیده، کچلی، آب مروارید چشم، تحلیل عضلات و گرایش به ابتلا به دیابت شیرین مثالهایی از عوارض این سندرم هستند.

این عارضه بصورت نوعی صفت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. در محیط کشت سلولی، سلولهای بیماران مبتلا به سندرم ورنر (WS) طول عمر کوتاه تری نسبت به سلول های طبیعی دارند. ژن بیماری ورنر (WRN) روی کروموزوم ۸ تعیین جایگاه شده و کلون گردیده است: با مقایسه توالی های ژن این سندرم با توالی های موجود در بانک ژن می توان به نقش نوعی آنزیم هلیکاز که متعلق به خانواده RecQ است پی برد. اما به هر حال هنوز برای اینکه نشان دهیم این عامل اصلاً آنزیمی است که واقعاً فعالیت هلیکازی دارد (یعنی بعنوان یک عامل بازکننده مارپیچ DNA<sup>۱</sup> که برای همانندسازی DNA ضروری است) نیازمند بررسی و تحقیق بیشتر است. بنابراین هنوز جا دارد تا نقش مولکولی ژن WRN در سندرم ورنر به اثبات برسد، و بطور کلی هرگونه نقش احتمالی آن در فرایند پیری.

نوعی پروتئین مخمری مشابه با ژن پروتئین سندرم ورنر انسانی، که در مخمر SGS1 نامیده شده است، شناسایی گشته. وقوع جهش در ژن SGS1

<sup>۱</sup> - DNA unwinder



## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations

Entrez Gene collection of gene-related information

BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5739524&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5739524&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text

Books online books section

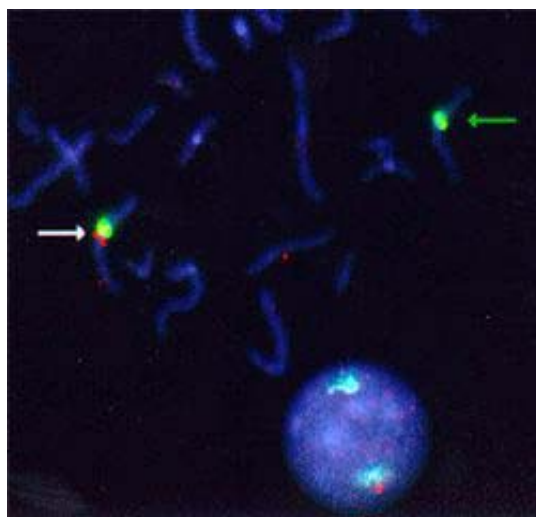
OMIM catalog of human genes and disorders

### سندرم ویلیامز (Williams syndrome)

سندرم ویلیامز نوعی سندرم نادر مادرزادی است که با بروز مشکلات جسمی و تکاملی فرد مبتلا مشخص می گردد. نماهای معمول این بیماری شامل چهره "شبه به جن"<sup>۱</sup>، مشکلات قلبی و عروق خونی، کج خلقی و بی طاقتی<sup>۲</sup> در طی دوران نوزادی، ناهنجاری دندانها و کلیه ها، شنوایی حاد<sup>۳</sup> (قدرت شنوایی حساس<sup>۴</sup>) و مشکلات عضلات اسکلتی می باشند. با وجود اینکه افراد مبتلا به سندرم ویلیامز ممکن است در زمینه هایی مثل زبان گفتاری، موسیقی و مسائل خودشناختی<sup>۵</sup> قابلیت کافی داشته باشند ولی معمولاً ضریب هوشی (IQ) آنها پائین است.

در افراد مبتلا به سندرم ویلیامز، هر دو ژن الاستین و آنزیمی که LIM کیناز نامیده می شود حذف شده اند. هردوی این ژنها روی یک ناحیه واقع بر کروموزوم ۷ قرار دارند. در شرایطی که سلولها طبیعی باشند، الاستین به عنوان یک جزء کلیدی بافت همبند خصوصیات ارتجاعی بافت را تامین می کند. اما بروز جهش یا حذف در الاستین منجر به اختلالات عروقی می شود که در سندرم ویلیامز دیده می شود. از طرف دیگر آنزیم LIM کیناز در مغز شدیداً بیان می شود و به نظر می رسد حذف ژن LIM کیناز منجر به مختل شدن قدرت تشخیص بینایی، به دلیل اختلال در ساختار فضایی چشم<sup>۶</sup>، در بیماران مبتلا به سندرم ویلیامز می گردد.

سندرم ویلیامز نوعی بیماری پیوسته<sup>۷</sup> است، یعنی اینکه بروز حذف ژنی در این قطعه از کروموزوم ۷ می تواند چند ژن دیگر را نیز درگیر نماید. برای اینکه بتوان تمامی ژنهای حذف شده در این بیماری را مشخص نمود، مطالعات بیشتری باید انجام شوند. توانایی های بارز افراد مبتلا به سندرم ویلیامز در زمینه موسیقی و قدرت بیان و تمایل شدید آنها به اجتماعی بودن، حاکی از این است که بچه های مبتلا به سندرم ویلیامز برای داستان گویی و افسانه سرایی مانند افراد جادوگر و کوتوله ای هستند که موسیقیدان و راوی داستان اند.



سندرم ویلیامز در اثر حذف قسمتی از کروموزوم ۷ رخ میدهد که توالی های LIM کیناز و الاستین را کد می کنند. در تصویر بالا آن توالی (که قرمز رنگ است) را نمی توان در کروموزومی که دچار حذف شده است (و سبز رنگ می باشد) مشاهده نمود. با تشکر صمیمانه، برای تهیه این تصویر از:

L, G, Shaffer, Baylor College of Medicine.

<sup>۱</sup> - elfinlike

<sup>۲</sup> - irritability

<sup>۳</sup> - hyperacusis

<sup>۴</sup> - sensitive hearing

<sup>۵</sup> - interpersonal relations

<sup>۶</sup> - visuospatial constructive cognition

<sup>۷</sup> - contiguous disease

## مراجع مهم و قابل دسترسی

---

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
 Entrez Gene collection of gene-related information  
 BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5881413&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=5881413&org=1)] related sequences in different organisms

### مراجع متون

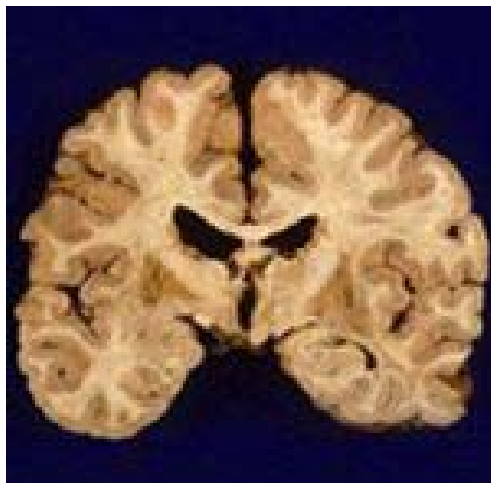
Research articles online full text  
 Books online books section  
 OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/williams/](http://www.geneclinics.org/profiles/williams/)] a medical genetics resource

### بیماری ویلسون (Wilson's disease)

بیماری ویلسون نوعی بیماری اتوزوم مغلوب مربوط به انتقال مس می باشد که به تجمع مس و مسمومیت کبد و مغز با آن منجر می گردد. بیماری کبدی معمولترین علامت کودکان مبتلا به این بیماری است؛ از طرف دیگر بیماری های عصبی در جوانان مبتلا مشاهده می شوند. قرینه چشم نیز می تواند دچار عارضه گردد؛ حلقه 'Kayser-Fleischer' ring نوعی حلقه مسی رنگ عمیق در اطراف قرینه است و گمان می شود که نشاندهنده رسوب مس باشد.



در بیماری ویلسون مقادیر سمی مس تجمع یافته و به بسیاری از بافتها و اعضاء منجمله ماده بنیادی خاکستری مغز (basal ganglia of the brain) آسیب می رساند.

با تشکر، به خاطر تصویر از:

Kevin Roth and Robert Schmidt,  
Washington university, St. Louis,  
MO, USA.

ژن بیماری ویلسون (ATP7B) روی کروموزوم ۱۳ شناسایی شده بود. توالی ژن شبیه آن ژنی بود که در بیماری Menkes دیده می شد. بیماری Menkes نوعی بیماری است که باعث نقص در نقل و انتقال مس می گردد. در بیماری ویلسون توالیهای مشابه ای که برای نواحی متصل شونده به مس<sup>۱</sup> کد می شوند، که جزء یک پمپ گذرنده از غشاء<sup>۲</sup> اند و ATPase نوع P<sup>۳</sup> نام دارند، بسیار شبیه به پروتئین بیماری Menkes هستند.

نوعی ژن مشابه با ژن ATP7B روی کروموزوم ۸ موش یافت شده و نوعی مدل مناسب برای بیماری نوع انسانی نیز موجود می باشد ( که به آن رت دارچین Long-Evans [LEC]<sup>۴</sup> می گویند). این سیستمهای مطالعاتی برای مطالعه نقل و انتقال مس و پاتوفیزیولوژی کبد مفیداند و می توانند برای طراحی یک نوع درمان برای بیماری ویلسون کمک کننده باشند.

<sup>۱</sup> - copper-binding regions

<sup>۲</sup> - transmembrane pump

<sup>۳</sup> - P-type ATPase

<sup>۴</sup> - Long-Evans Cinnamon [LEC] rat

## مراجع مهم و قابل دسترسی

## مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502323&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4502323&org=1)] related sequences in different organisms

## مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

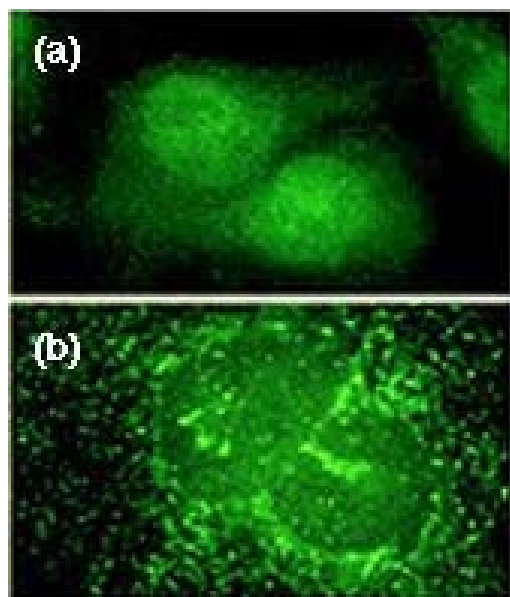
## مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/wilsons\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/wilsons_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH  
GeneClinics [[www.geneclinics.org/profiles/wilson/](http://www.geneclinics.org/profiles/wilson/)] a medical genetics resource

### سندرم زلوگر (Zellweger Syndrome)

سندرم Zellweger نوعی اختلال ارثی نادر می باشد که اطفال را مبتلا نموده و معمولاً منجر به مرگ طفل می گردد. از بین تظاهرات سندرم Zellweger می توان به این موارد اشاره نمود: اختلالات غیر معمول در تکامل پیش از تولد نوزاد، بزرگ بودن کبد، مقادیر بالای آهن و مس در خون، اختلالات بینایی ژن PXR1 را روی کروموزوم ۱۲ یافته اند که بروز جهش در این ژن باعث سندرم Zellweger می شود. فراورده ژن PXR1 نوعی گیرنده است که روی سطح پراکسیزومها یافت می شود. پراکسیزومها انواعی از ریز اجسام<sup>۱</sup> هستند که در سلولهای حیوانی یافت می شوند، بویژه در سلولهای کبدی، کلیه و مغز. عملکرد پراکسیزومها بطور کامل مشخص نشده است، اگرچه آنزیمهایی که در این ریز اجسام هستند چند واکنش متابولیک حائز اهمیت را انجام می دهند. گیرنده PXR1 برای انتقال این آنزیمها به داخل پراکسیزومها مهم است؛ اگر این پروتئین به درستی عمل نکند، پراکسیزومها نمی توانند از آنزیمها برای انجام عملکردهای حائز اهمیت شان، مثلاً متابولیسم لیپیدهای درون سلول و اکسیداسیون متابولیکی، استفاده کنند.

برای ژن PXR1 انسانی یک نوع همولوگ در مخمر شناسایی شده است، که می تواند تکنیک ژنتیک مولکولی قدرتمندی را برای بررسی نقش طبیعی پراکسیزومها در سلول، و همچنین بررسی وقایع مولکولی را که در شرایط بیماری رخ می دهند، فراهم نماید.



در سندرم Zellweger پراکسیزومها در فیبروبلاستها قابل تشخیص نیستند (a)، اما با انتقال ژن PXR1 به سلول مبتلا می توان آنها را بازیافت نمود (b).  
با تشکر، به خاطر تصویر از:

Nancy Braverman, Gabrielle Dodt, Hugo Moser, Stephen Gould and David Valle, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

<sup>۱</sup> - microbodies

---

## مراجع مهم و قابل دسترسی

### مراجع توالی ژن

Genome view see gene locations  
Entrez Gene collection of gene-related information  
BLink [[www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506347&org=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/blink.cgi?pid=4506347&org=1)] related sequences in different organisms

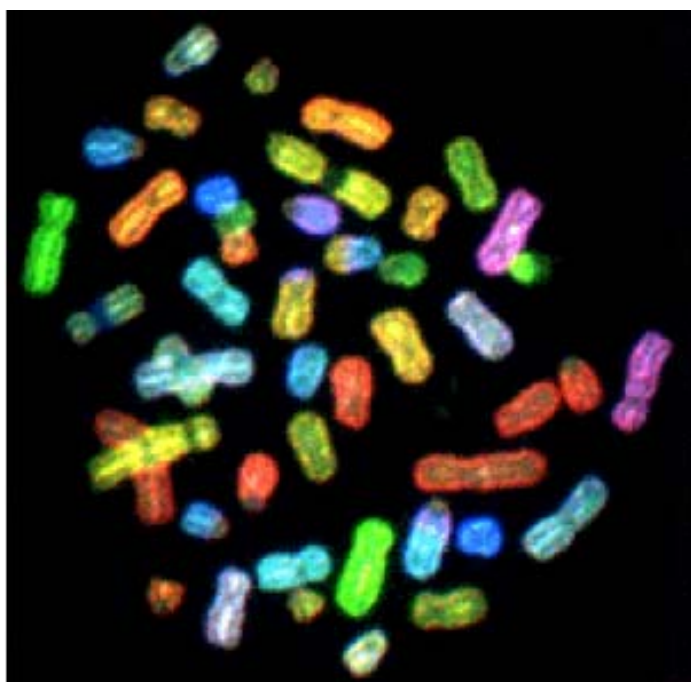
### مراجع متون

Research articles online full text  
Books online books section  
OMIM catalog of human genes and disorders

### مراجع شبکه اینترنت

Fact sheet [[www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/zellwege\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/zellwege_doc.htm)] from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke NIH

### نقشه کروموزومی (Chromosome Map)



این تصویر یک دسته کامل از کروموزومهای بیماری مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) را نشان می‌دهد. روش جدیدی که رنگ آمیزی کروموزوم (Chromosome Painting) نامیده می‌شود این امکان را فراهم می‌سازد که بتوانیم دو تا کروموزوم را از یکدیگر افتراق دهیم و می‌توان از این روش برای نشان دادن جابجایی‌های کروموزومی که به میزان زیادی در سرطانهای انسان رخ می‌دهند استفاده نمود. در مورد APL، کروموزوم ۱۳ از بین می‌رود، بین کروموزوم ۷ و ۱۵ جابجایی اتفاق می‌افتد، جابجایی بین کروموزومهای ۱۱، ۱۵، ۱۷ و بین کروموزومهای ۹ و ۱۸ مشاهده می‌شود (کروموزومهایی را که بیش از یک رنگ را به خود گرفته‌اند مشاهده کنید).  
با تشکر، بخاطر تهیه این تصویر، از:

Thomas Ried, National Human Genome Research Institute, NIH.

اطلاعات ژنتیکی ما در ۲۳ جفت کروموزومی که از نظر اندازه و شکل شدیداً با یکدیگر تفاوت دارند ذخیره شده‌اند. کروموزوم ۱ بزرگترین کروموزوم و حدود سه برابر بزرگتر از کروموزوم ۲۲ می‌باشد. جفت ۲۳ کروموزومها دوتا کروموزوم ویژه هستند، یعنی کروموزومهای X و Y، که جنسیت ما را تعیین می‌کنند. افراد مؤنث دارای یک جفت کروموزوم X هستند (یعنی بصورت XX، ۴۶ می‌باشند)، درحالی‌که افراد مذکر یک کروموزوم X و یک Y دارند (یعنی بصورت XY، ۴۶ هستند). کروموزومها از DNA ساخته شده‌اند، و ژن‌ها واحدهای خاصی از DNA کروموزومی هستند. هر کروموزوم مولکولی بسیار بلند است، لذا لازم است تا بدور پروتئینها تابیده شود تا بطور مناسبی بسته بندی گردد.



در نزدیکی مرکز هر کروموزوم بخش سترومر آن قرار دارد، یعنی ناحیه باریکی که کروموزوم را به یک بازوی بلند (q) و یک بازوی کوتاه (p) تقسیم می نماید. همچنین می توانیم کروموزوم را با استفاده از رنگهای خاصی به قطعات بیشتری تقسیم بندی کنیم که نوارهایی ایجاد می کنند که به الگوی باند باند شدن کروموزوم<sup>۱</sup> معروف اند. هر کروموزوم یک الگوی باند باند شدن ویژه ای دارد، و هر باند را شماره گذاری می کنند تا به شناسایی مکانهای خاص یک کروموزوم کمک کند. این روش تعیین نقشه یک ژن<sup>۲</sup> با الگوهای خاص باند باند شدن کروموزوم را روش تعیین نقشه ژنتیک سلول<sup>۳</sup> می گویند. برای مثال، ژن هموگلوبین بتا (HBB) روی کروموزوم 11p15.4 یافت می شود. معنی این علائم این است که ژن HBB روی بازوی کوتاه (p) کروموزوم ۱۱ قرار داشته و در جایگاه باند 15.4 می باشد.

با اختراع روشهای جدید در آنالیز DNA، ما قادر خواهیم بود نگاهی بسیار دقیق تر و مشروح تر به کروموزوم داشته باشیم. همچنانکه روش تعیین نقشه ژنتیک سلول چشمانی بینا برای مشاهده دقیق کروموزوم به ما می دهند، روشهای پیشرفته نیز می توانند DNA را با تفکیک پذیری بسیار بالای به ما نشان دهند. پروژه ژنوم انسان<sup>۴</sup> کمک می کند تا چیزی حدود ۳۰۰۰۰ ژن را در DNA انسان شناسایی و تعیین مکان نمائیم.

---

<sup>۱</sup> - banding pattern

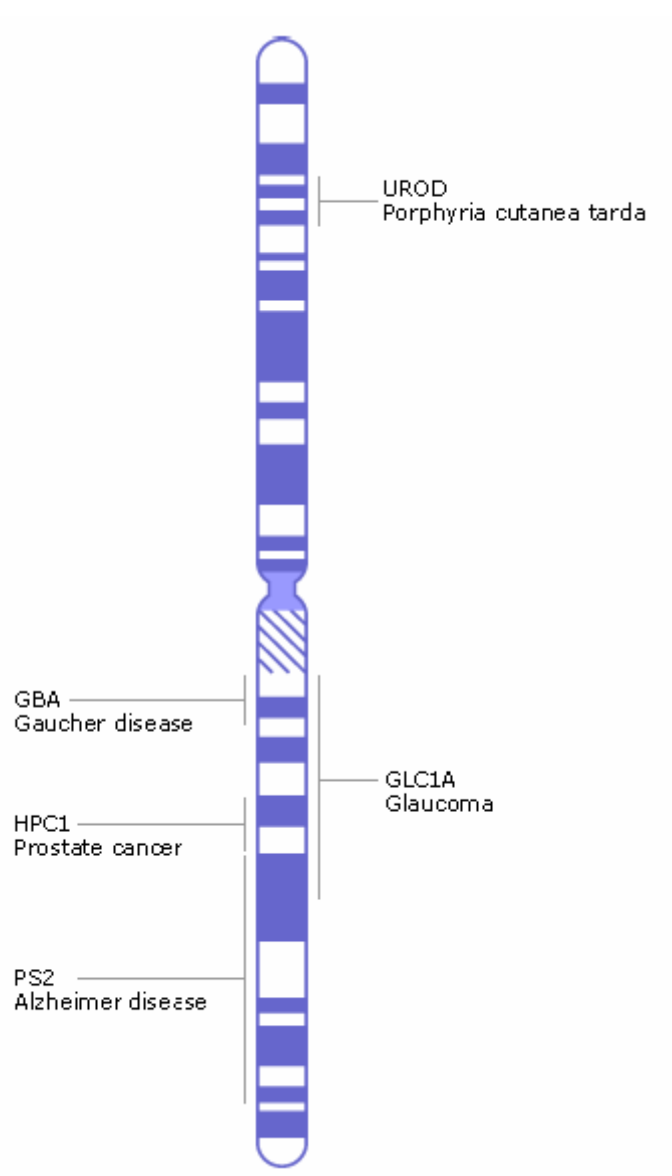
<sup>۲</sup> - gene mapping

<sup>۳</sup> - cytogenetic mapping

<sup>۴</sup> - Human Genome Project

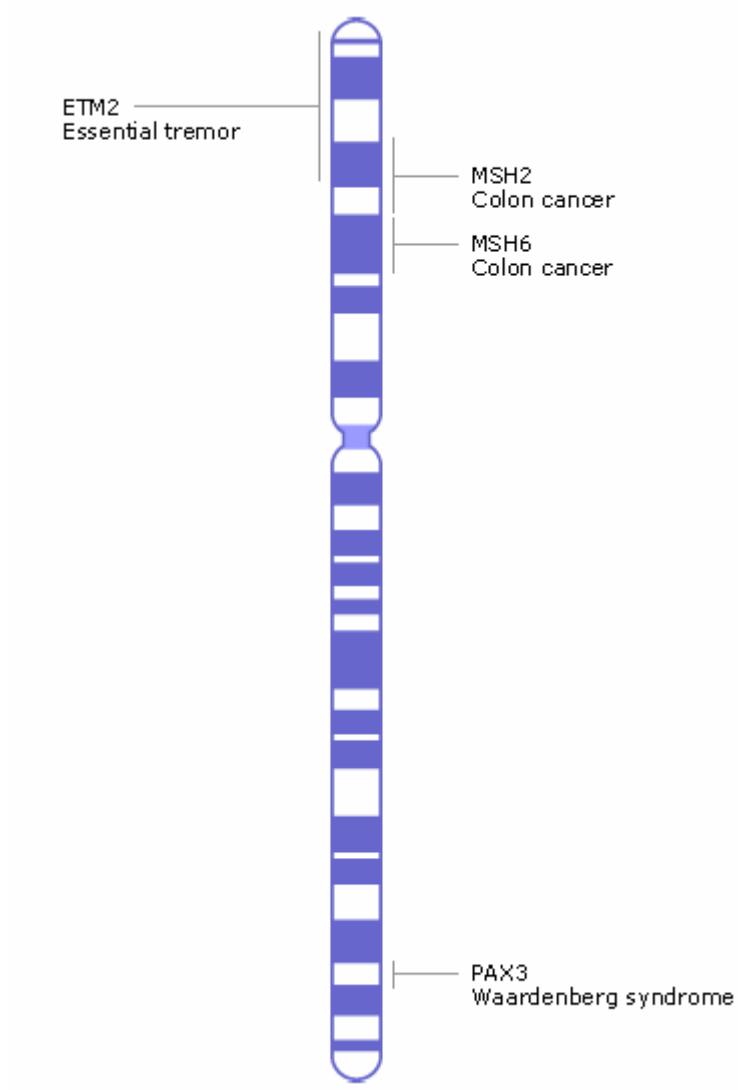
## کروموزوم ۱

- دارای بیش از ۳۰۰۰ ژن است
- بیش از ۲۴۰ میلیون جفت باز دارد، که حدود ۹۰٪ از آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



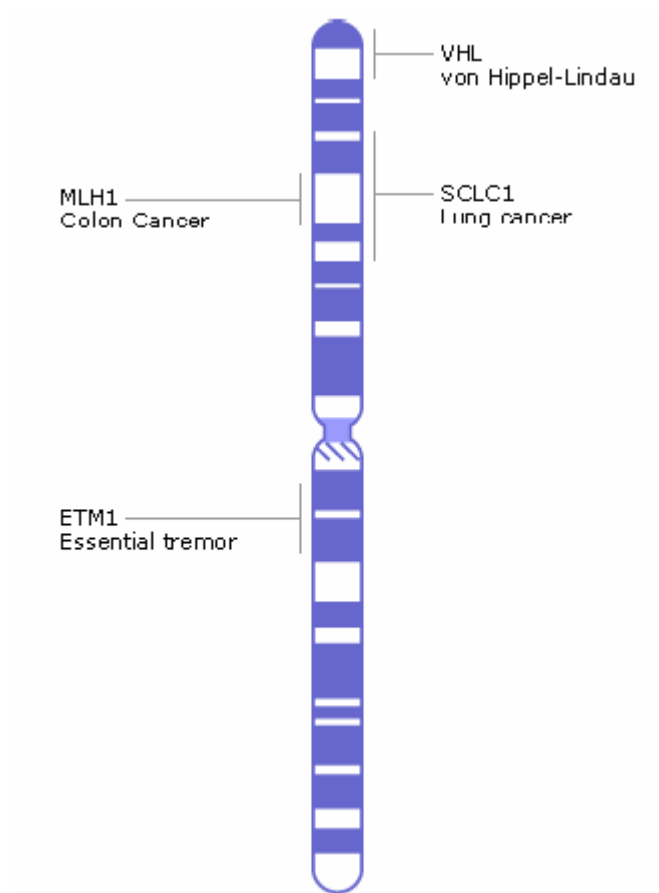
## کروموزوم ۲

- بیش از ۲۵۰۰ ژن دارد
- حاوی ۲۴۰ میلیون جفت باز است، که تقریباً ۹۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۲ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



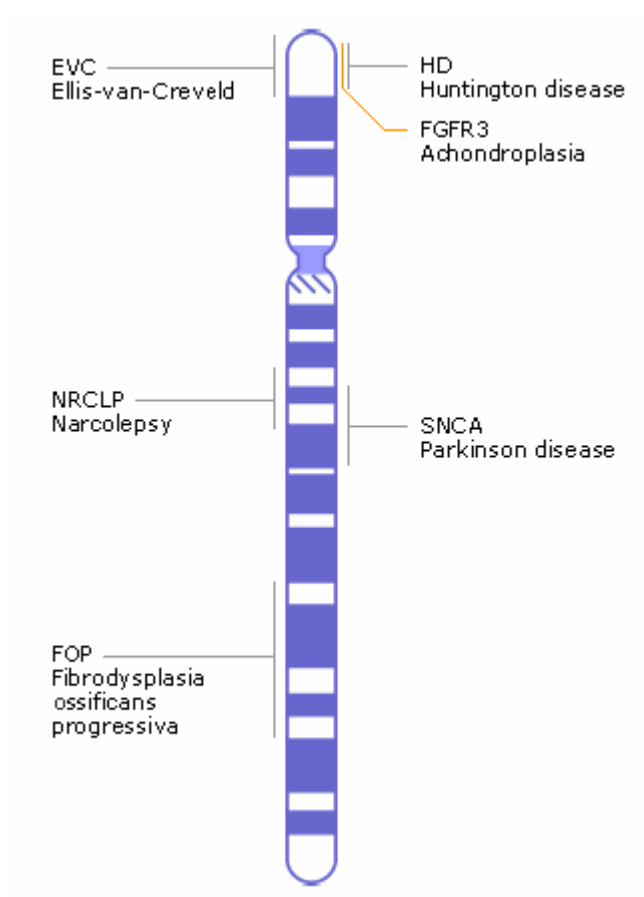
### کروموزوم ۳

- حاوی تقریباً ۱۹۰۰ ژن می باشد
- حدود ۲۰۰ میلیون جفت باز دارد، که تقریباً ۹۵٪ آنها شناسایی شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۳ می توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



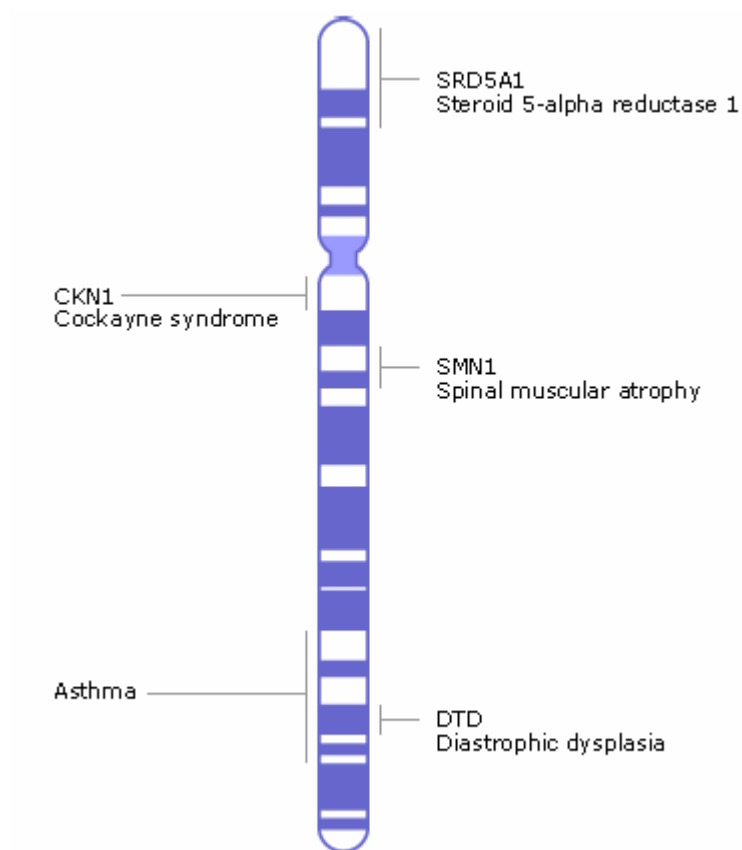
## کروموزوم ۴

- حاوی تقریباً ۱۶۰۰ ژن است
- تقریباً ۱۹۰ میلیون جفت باز دارد، که ۹۵٪ آنها شناسایی شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۴ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



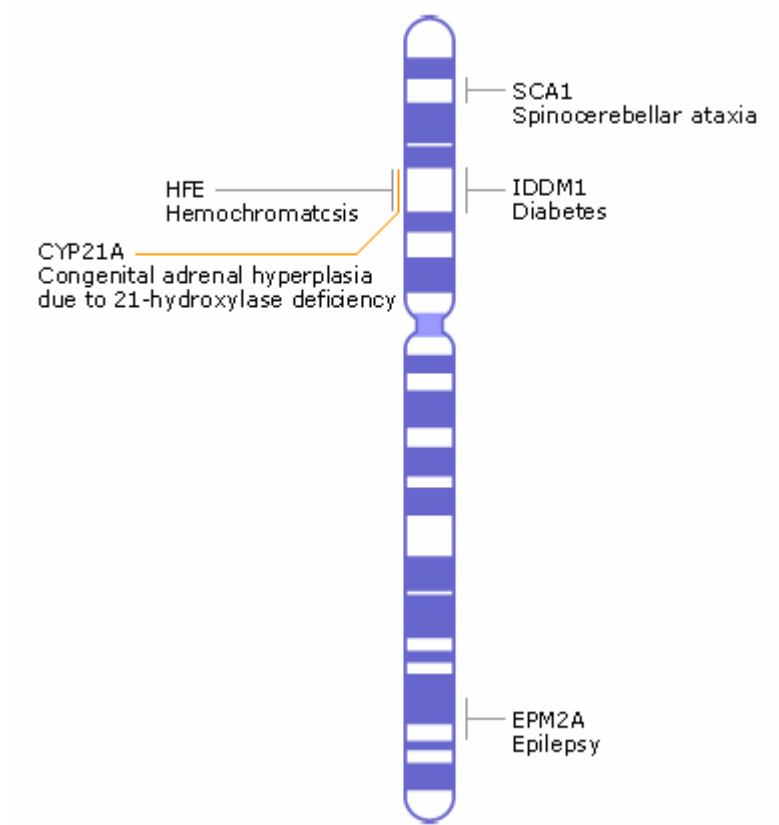
## کروموزوم ۵

- حاوی تقریباً ۱۷۰۰ ژن است
- تقریباً ۱۸۰ میلیون جفت باز دارد، که بیش از ۹۵٪ آنها شناسایی شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۵ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



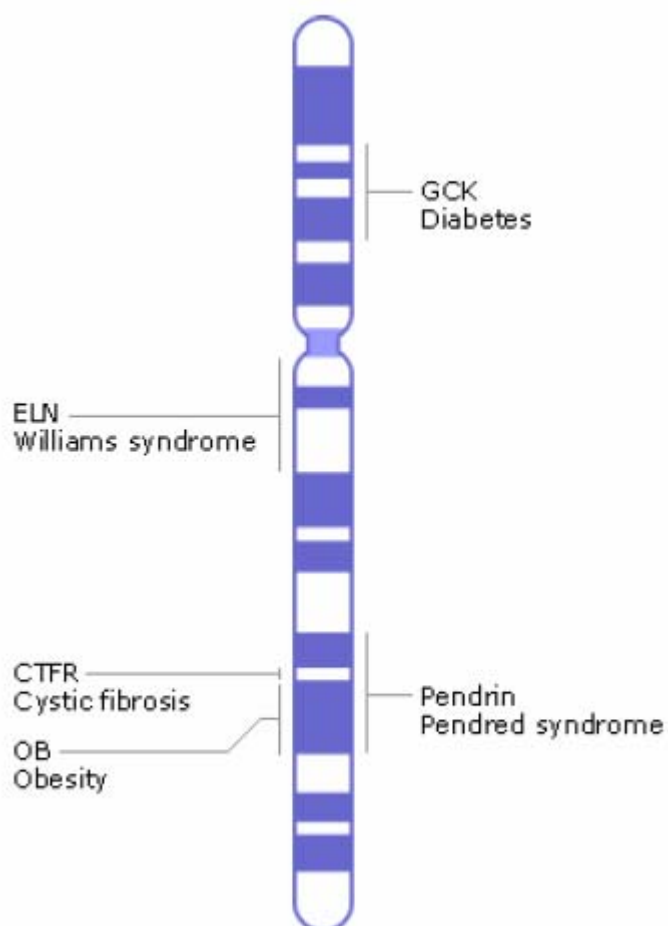
## کروموزوم ۶

- حاوی تقریباً ۱۹۰۰ ژن است
- تقریباً ۱۷۰ میلیون جفت باز دارد، که بیش از ۹۵٪ آنها مشخص شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۶ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



## کروموزوم ۷

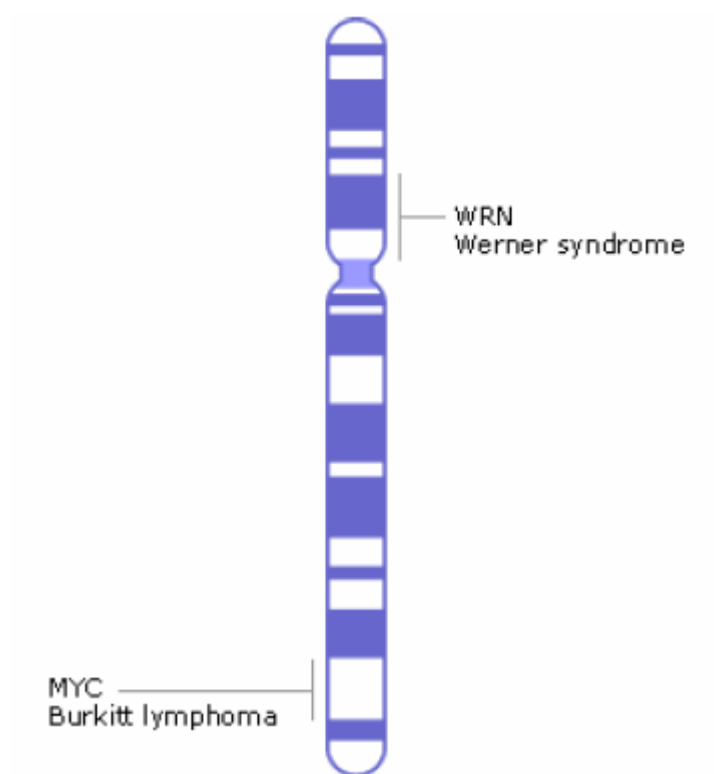
- حاوی تقریباً ۱۸۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۵۰ میلیون جفت باز می باشد که بیش از ۹۵٪ آنها مشخص شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۷ می توانید [اینجا را کلیک کنید](#)





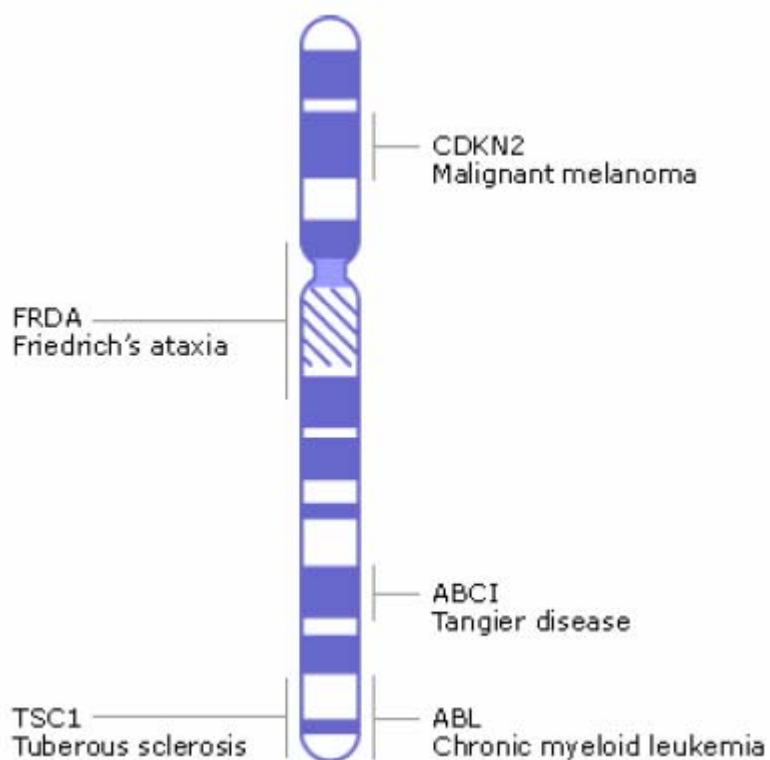
## کروموزوم ۸

- حاوی بیش از ۱۴۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۴۰ میلیون جفت باز است که ۹۵٪ از آنها مشخص شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۸ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



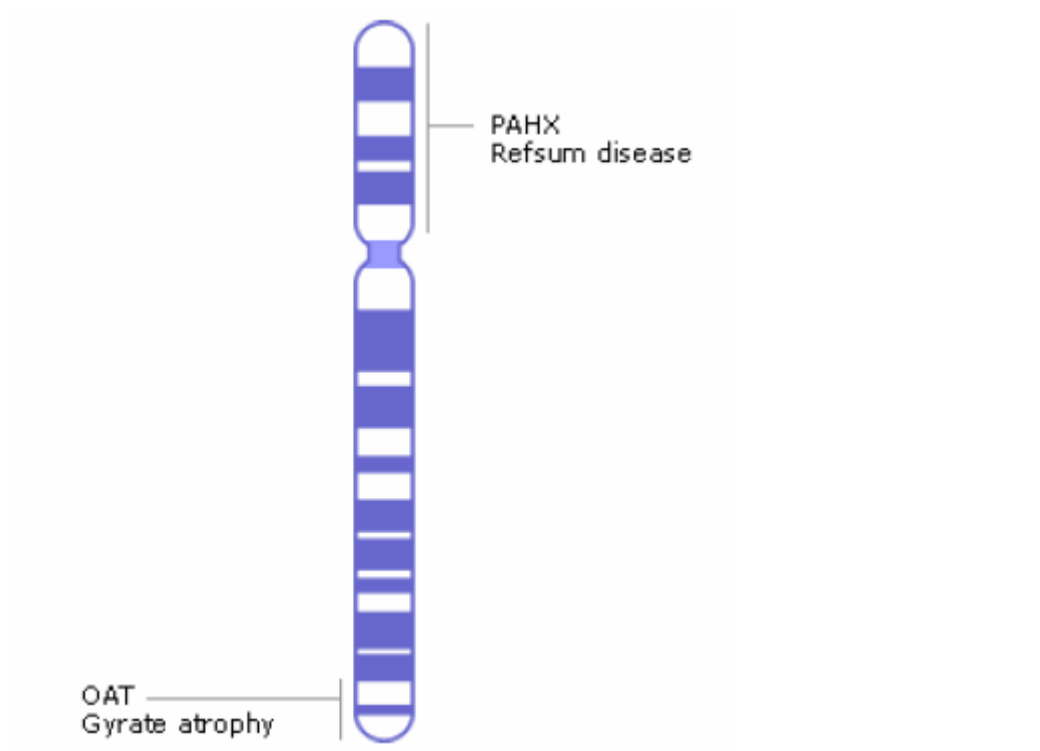
## کروموزوم ۹

- حاوی بیش از ۱۴۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۳۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۵٪ آنها شناسایی شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۹ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



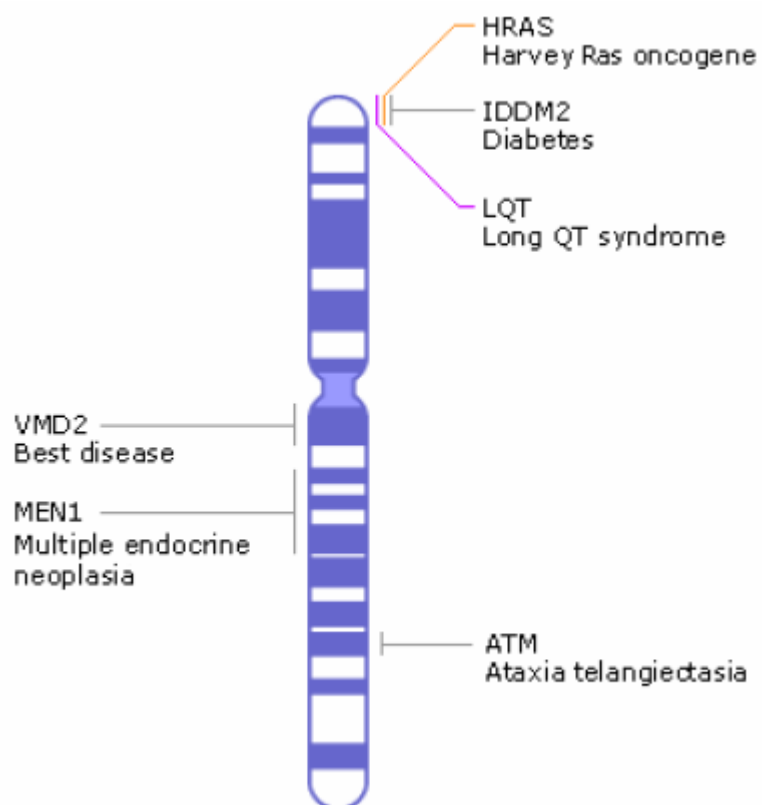
### کروموزوم ۱۰

- حاوی بیش از ۱۴۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۳۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۹۵٪ آنها شناسایی شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۰ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



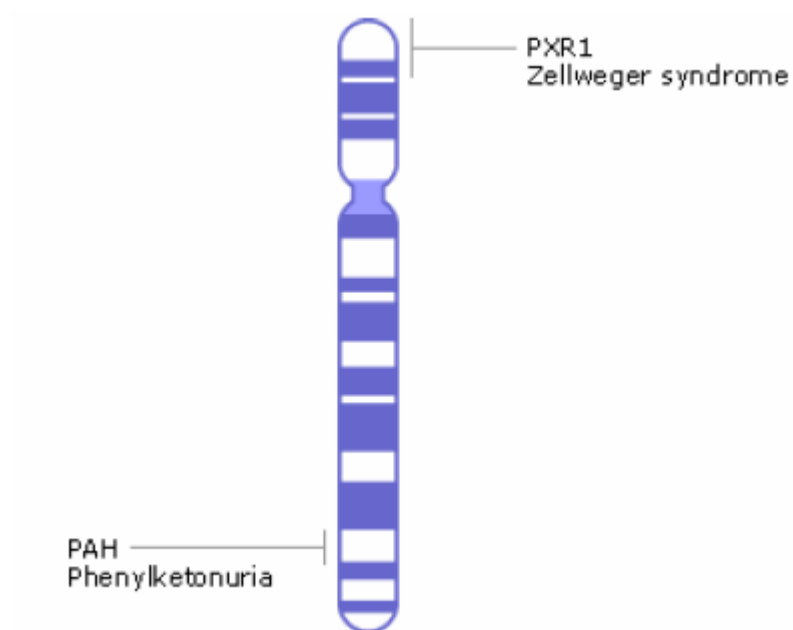
## کروموزوم ۱۱

- حاوی تقریباً ۲۰۰۰ ژن است
- بیش از ۱۳۰ میلیون جفت باز دارد که ۹۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۱ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



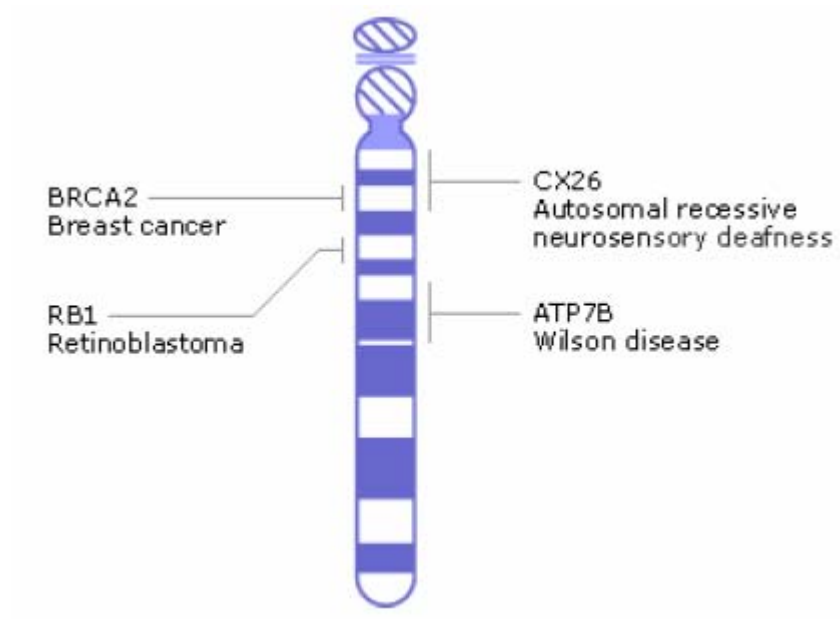
## کروموزوم ۱۲

- حاوی بیش از ۱۶۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۳۰ میلیون جفت باز است که ۹۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۲ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



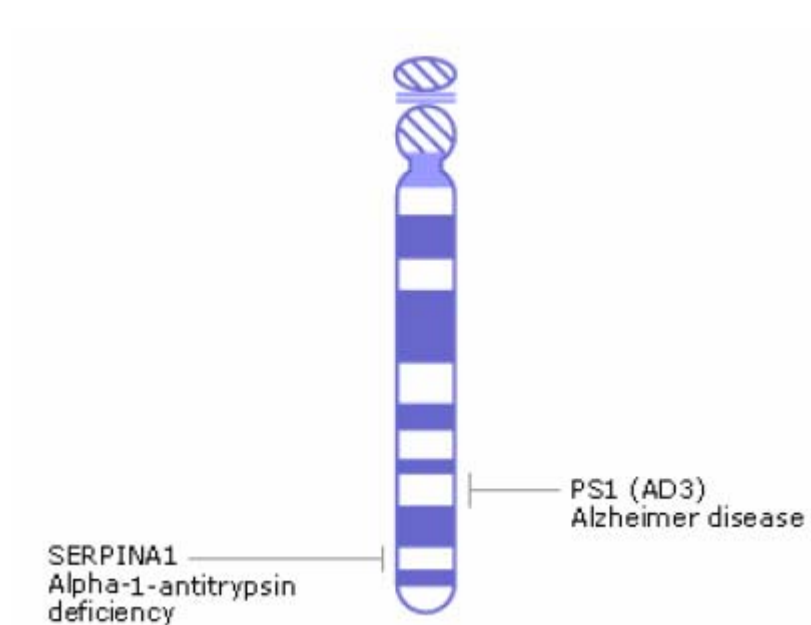
## کروموزوم ۱۳

- حاوی تقریباً ۸۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۱۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۳ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



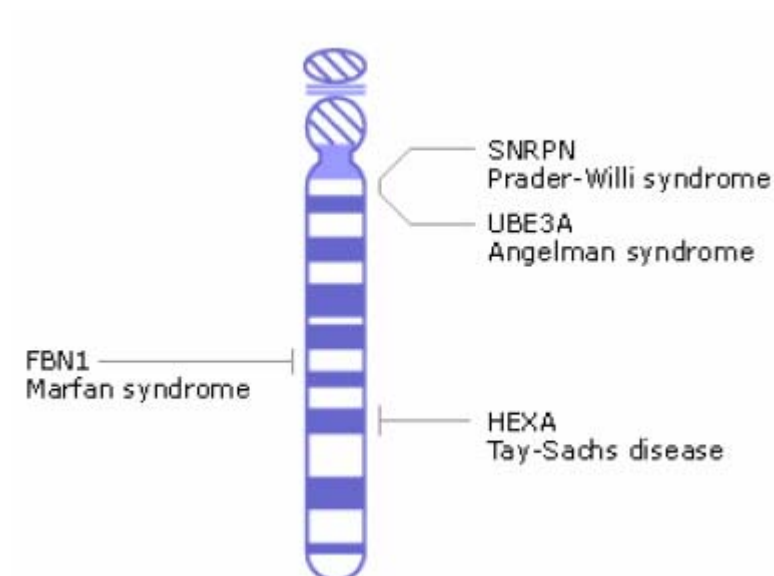
## کروموزوم ۱۴

- حاوی تقریباً ۱۲۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۰۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۴ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



## کروموزوم ۱۵

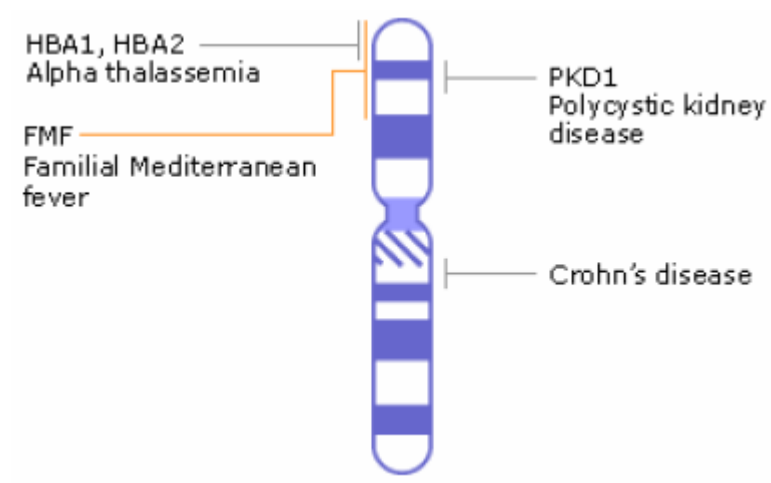
- حاوی تقریباً ۱۲۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۰۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۵ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)





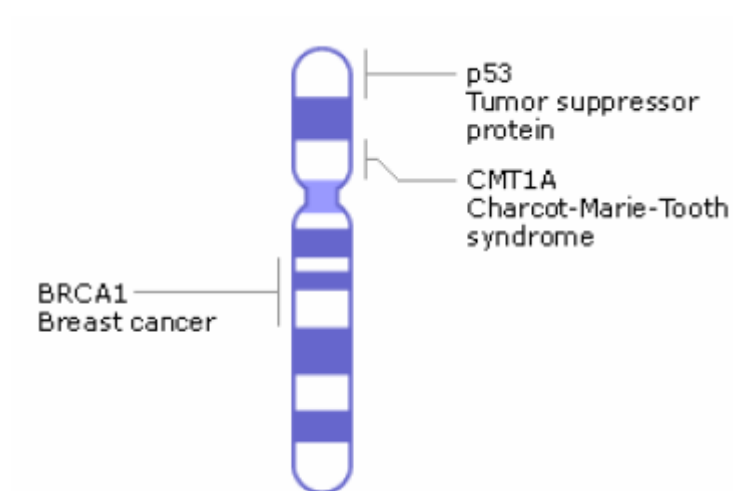
## کروموزوم ۱۶

- حاوی تقریباً ۱۳۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۹۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۶ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



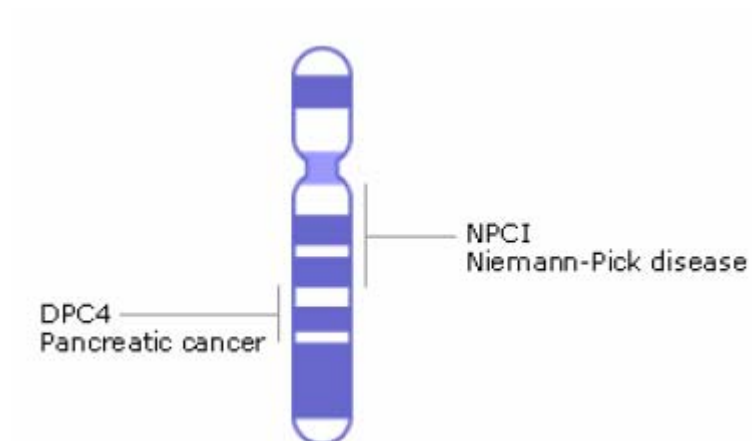
## کروموزوم ۱۷

- حاوی بیش از ۱۶۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۸۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۹۵٪ آنها مشخص شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۷ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



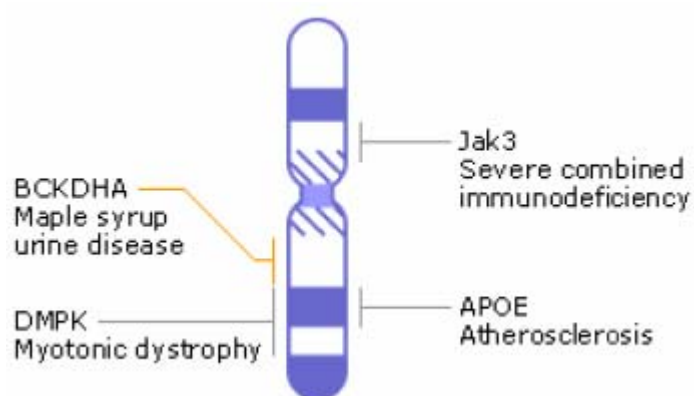
## کروموزوم ۱۸

- حاوی بیش از ۶۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۷۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۹۵٪ آنها مشخص شده اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۸ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



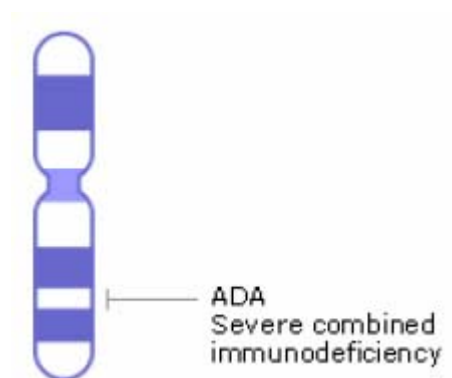
## کروموزوم ۱۹

- حاوی بیش از ۱۷۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۶۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۸۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۱۹ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



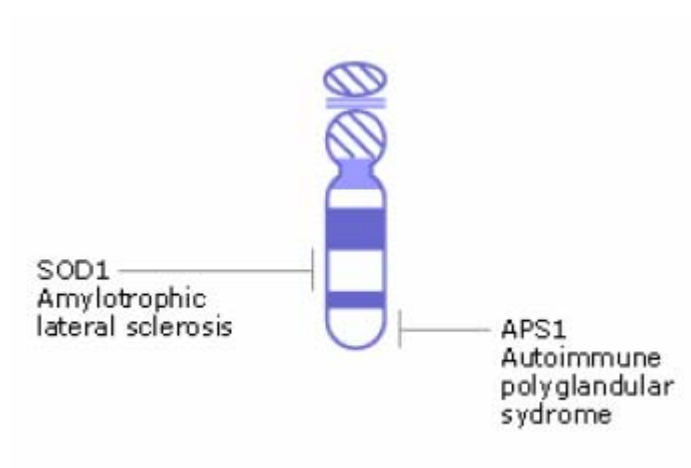
## کروموزوم ۲۰

- حاوی بیش از ۹۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۶۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۹۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۲۰ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



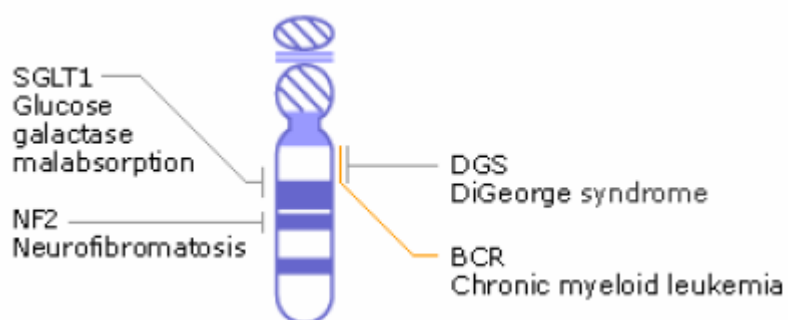
## کروموزوم ۲۱

- حاوی بیش از ۴۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۴۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۷۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۲۱ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



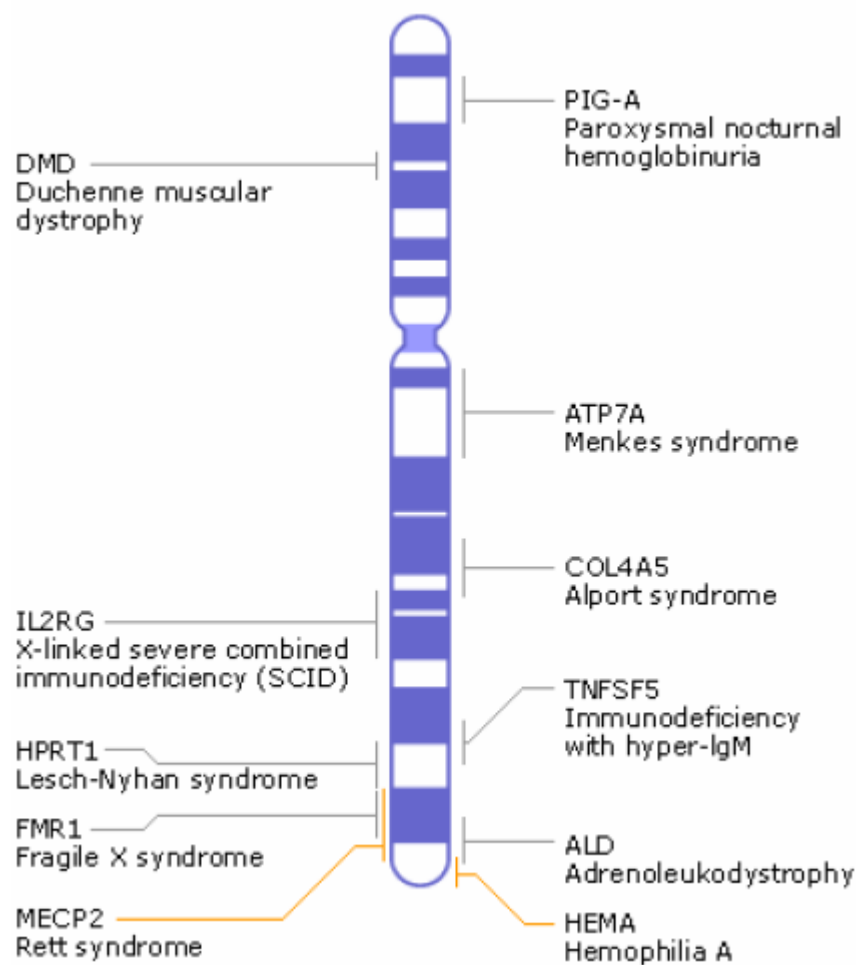
## کروموزوم ۲۲

- حاوی بیش از ۸۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۴۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۷۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم ۲۲ می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



## کروموزوم X

- حاوی بیش از ۱۴۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۱۵۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۹۵٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم X می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)





## کروموزوم Y

- حاوی بیش از ۲۰۰ ژن است
- دارای بیش از ۵۰ میلیون جفت باز است که بیش از ۵۰٪ آنها مشخص شده‌اند
- برای یافتن بیماری‌های مرتبط با کروموزوم Y می‌توانید [اینجا را کلیک کنید](#)



SRY  
Testes-determining factor

# *Genes And Disease*

## *Translated by:*

*Abdorrahim Absalan*

*Freshteh Parto*

*Sedigheh Pashapour*

*Zahra Absalan*

*Razieh Sadat Mousavi Roknabadi*

*Edited by: Abdorrahim Absalan*

*a.r.absalan@gmail.com*

*Year: 2010*

*With special thanks, for Online Publishing of Persian  
Translation, to: Dr.Bernd Sebastian Kamps*

*Acknowledgment to:*

*National Library of Medicine (NLM)*