

بیماریهای کروموزومی در انسان (۱)

تهیه و تنظیم: دکتر پرتو رضائی *

تعریف کروموزوم: کروموزومها که يك مجموعه پروتئینی میباشند در هسته سلول بشکل رشتههای ظریفی قرار گرفتهاند و بخاطر رنگپذیری بیشتر آنها از اجزاء داخل هسته سلولی بنام کروما یعنی رنگ و سوما یعنی جسم ویا جسم رنگین نامیده شدهاند.

ساختن کروموزومها Cytogenetics

هر کروموزوم از دو رشته طولی که هر کدام را کروماتید گویند تشکیل میشود محل اتصال دو کروماتید را بیکدیگر سانترومر یا اتصال اولیه گویند.

هر کروماتید بوسیله سانترومر بدو قسمت یا بازو (arm) تقسیم میشود. معمولاً انتهای هر بازو تقریباً مدور و محل اتصالش در سانترومر باریک میباشد. در مرحله متافاز تقسیم سلولی قسمتی از کروماتید که به سانترومر چسبیده است پررنگتر است و این قسمت تیره رنگ یا فشرده را ناحیه هتروکروماتیک گویند حال آنکه قسمتی از کروموزوم که در رنگ آمیزی یکنواخت و روشن تر رنگ میگیرد بنام قسمت اوکروماتیک نامیده میشود معتقدند که بخش اوکروماتیک از لحاظ انتقال خواص ارثی فعالتر از هتروکروماتیک است. آمونالیتهای سلولی را بیشتر مربوط به ناحیه اتصال هتروکروماتیک به اوکروماتیک میدانند.

گاهی بطور اتفاقی ممکن است مناطق رنگ پریده که بآن هتروکروماتیک gap ویا اتصال ثانویه میگویند در کروموزوم مشاهده شود که به سانترومر قابل اشتباه است.

خصوصیات اصلی کروموزومها شامل: ۱- طول کلی کروموزوم ۲- پوزیسیون سانترومر ۳- طول بازوها ۴- وجود یا عدم وجود Satellites است.

پوزیسیون سانترومر از نظر فیزیکی برای تقسیم بندی و تعیین هویت کروموزومها حائز اهمیت است.

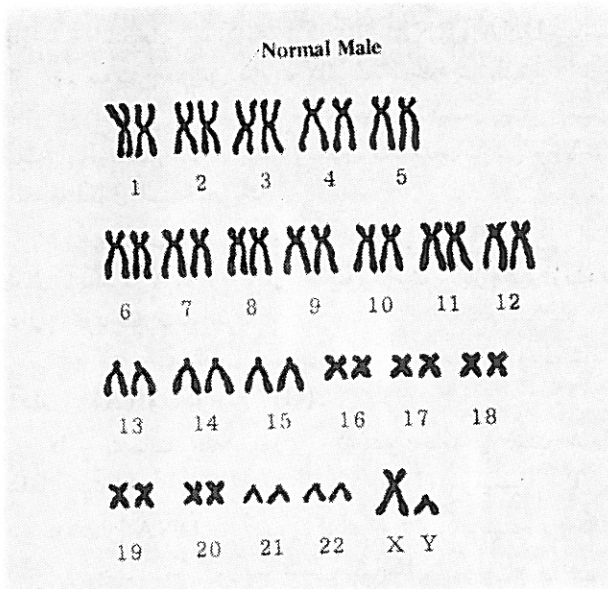
a - اگر سانترومر مرکزی و دوبازوی کروماتید مساوی باشند کروموزوم را متاساتریک گویند.

تاریخچه:

در سال ۱۸۳۱ Brown اولین کسی بود که کروموزومها را در هسته سلولها تشخیص داد و نشان داد که هسته سلولی در انتقال صفات جنسی از سیتوپلاسم تاثیر بیشتری دارد. ۵۲ سال بعد Weisman تئوری دخالت کروموزومها را در توارث بنیان نهاد و سه سال بعد یعنی در سال ۱۸۸۶ مندل قوانین توارث را در گیاهان مورد مطالعه قرارداد. در سال ۱۹۱۲ تعداد کروموزومها را ۴۷ عدد در جنس مذکر و ۴۸ عدد در جنس مونث گزارش دادند و از سال ۱۹۲۳ تا ۱۹۵۶ تعداد آنها را ۴۸ عدد در هر دو جنس قبول داشتند تا اینکه در سال ۱۹۵۶ Tico Fard و Levan با افزودن فیتوهموگلوبین تقسیم میتوزی را در سلولهای سوماتیک تشدید نمودند و بعد با افزودن کلشی سین تقسیم میتوزی را در مرحله متافاز متوقف نمودند و سپس با له کردن جدار هسته و ایجاد پراکندگی نسبی در کروموزومها بدقت آنها را شمارش نموده و باین نتیجه رسیدند که سلولهای سوماتیک انسان ۴۶ کروموزوم (دیبلوئید) و اسپرماتوزوئید و اوول هر کدام نصف این مقدار یعنی ۲۳ کروموزوم دارند (هاپلوئید) از این ۴۶ کروموزوم ۲۲ زوج را اتوزوم یا غیرجنسی و یک زوج را کروموزوم جنسی نامیدند که در زن XX و در مرد XY است. کروموزومهای جنسی در زن مشابه بود آنها را Homologus گویند در صورتیکه در مرد غیر مشابه یا Heterologus میباشد. کروموزومهای غیرجنسی را که تماماً دو بدو مشابه هستند اتوزوم و کروموزومهای جنسی را که مشابه نباشند Heterosome گویند.

حیوانات و نباتات نیز تعداد مشخصی کروموزوم دارند مثلاً آسکاریس ۲ و نوعی سرخس متجاوز از ۵۰۰ کروموزوم دارد.

گروه بندی کروموزومهای یاخته‌ای را کاریوتیپ گویند .



شکل ۱

ژن‌ها (Genes)

مهمترین عمل کروموزومها خاصیت انتقال خواص ارثی و رده‌ای از نسلی به نسل دیگر است و این بواسطه وجود ذرات کوچکی است که ژن نامیده میشود . درحقیقت ژنها واحدهای اصلی انتقال موروثی میباشند . ژنها بصورت خطی در روی کروموزوم قرار گرفته‌اند و حدس میزنند که در حدود ۱۲۵۰ ژن در هر کروموزوم وجود دارد که هر کدام مکان مشخصی را که Locus نامیده میشود در داخل زنجیره کروموزومی دارا میباشند بنابراین در هر کروموزوم هزاران Loci وجود دارد که بطور مشخصی آرایش یافته‌اند و ژنهای کروموزومهای همولگ از نظر تعداد و آرایش کاملاً یکسان و نظیر یکدیگرند .

ژنهائی که Loci های همولگ را اشغال کرده‌اند Allels یا Partner گفته میشوند .

گرچه ژنها معمولاً از نسلی به نسل دیگر ثابت باقی میمانند ولی ممکن است دچار تغییراتی گردند که این کیفیت را Mutation گویند و باعث انتقال صفت مشخصه جدیدی میگردد که به نسلهای بعدی منتقل میشود . موتاسیون ممکن است خودبخود ظاهر گردد و یا در نتیجه عواملی نظیر رادباسیون ، Medication ، و یا عفونتهای ویروسی و غیره برقرار گردد .

ژنها دو عمل بزرگ انجام میدهند .

۱- replication یا ایجاد مجدد مولکولی شبیه

بخود . ۲- دخالت در سنتز پروتئینهای سلولی .

b — اگر سانترومر کمی دور از مرکز و دو بازوی کروماتید نامساوی باشند کروموزوم Sube-metacentric گویند .

c — اگر سانترومر نزدیک به انتهای دو بازوی کروموزوم باشد آنرا آکروساتنریک گویند .

d — اگر دو کروماتید ازدو انتها یکدیگر وصل شوند کروموزوم را تلوساتنریک گویند .

در روی بازوهای کوتاه کروموزومهای آکروساتنریک معمولاً زائده‌ای بنام Satellite وجود دارند که از جنس DNA است .

تقسیم بندی کروموزومها : چنانچه قبلاً ذکر کردیم کروموزومها بطور کلی بدو دسته تقسیم میگردند :

۱- اتوزومها که ۲۲ زوج میباشند و غیرجنسی هستند .

۲- کروموزومهای جنسی که یک زوج بوده و چنانچه ذکر شد در زن XX و در مرد XY است .

در سال ۱۹۶۰ در کنفرانس Denver پیشنهاد شد که کروموزومها آتوزوم را به ترتیب که از درازایشان کاسته میشود به گروههای فرعی زیر تقسیم شوند .

گروه A یا گروه I (زوجهای ۱-۲-۳)
طولترین کروموزومها هستند و سانترومرشان در حد وسط قرار دارد متاساتنریک (و در نتیجه طول دو بازوی کروماتید تقریباً یکدیگر برابر است .

گروه B یا گروه II (زوجهای ۴ و ۵) در این دو زوج سانترومر از حد وسط خارج شده است .

Sube-metacentric در نتیجه کروماتیدها شامل یک بازوی بلند و یک بازوی کوتاه هستند . گروه C یا گروه III (زوجهای ۶ تا ۱۲) هفت زوج کروموزوم های این گروه طول یکسان دارند و سانترومر آنها Sube-metacentric است .

گروه D یا گروه IV (زوجهای ۱۳ و ۱۴ و ۱۵) سانترومرهای این سه زوج Acrocentric میباشد .

گروه E یا گروه V (زوجهای ۱۶ و ۱۷ و ۱۸) سانترومرهای این سه زوج Sube-metacentric است .

گروه F یا گروه VI (زوجهای ۱۹ و ۲۰) سانترومرهای این دو زوج Metacentric است .

گروه G یا گروه VII (زوجهای ۲۱ - ۲۲) کوتاهترین کروموزومها هستند که سانترومرهایشان کاملاً از حد وسط خارج شده‌اند .

کروموزومهای جنسی زن که هر دو X میباشد مربوط به گروه C است و در مرد که XY است X مربوط به گروه C و Y مربوط به گروه G (کوچکترین کروموزومها) میباشد . کروموزومهایی که هویتهای بیشتر مشخص شده زوجهای ۱ و ۲ و ۳ و ۱۶ و اغلب کروموزوم Y است و آن دسته که تعیین هویتهای آنها از همه مشکلتر است گروه ۶ تا ۱۲ است .

ساختن ژنها:

هر ژن از يك مولكول عظيم دزاکسی رايبو- نوکلينک اسيد با DNA تشکیل شده است. اسيدهای نوکلئیک که شامل RNA و DNA میباشند از بهم پیوستن ذراتی بنام نوکلئوتید ساخته شده اند. هر نوکلئوتید از سه قسمت تشکیل شده است: يك باز دار آلی، يك مولكول قند پنج کربنی و بالاخره يك مولكول اسیدفسفریک.

قند موجود در نوکلئوتیدهای RNA ریبوز است حال آنکه در DNA دزوکسی رايبو است. بازهای ازت دار عالی خود دو دسته اند.

a — مشتقات حلقه پورین که دو حلقه ای است شامل آدنین (A) و گوانین (G).

b — مشتقات حلقه پورین که دو حلقه ای است شامل سیتوزین (C)، اوراسیل (U) و تیمین (T) در ساختمان DNA: آدنین گوانین، تیمین و سیتوزین بکار رفته و حال آنکه در ساختمان RNA. آدنین گوانین، سیتوزین و اوراسیل بکار رفته است.

ترکیب یکی از این بازهای ذکر شده با قند ۵ کربنی نوکلئوزید و از ترکیب نوکلئوزید با اسید فسفریک نوکلئوتید بوجود می آید.

در سال ۱۹۵۴ crick و waston با تاباندن اشعه X روی اسیدهای نوکلئیک کریستالیزه ثابت کردند که مولكول DNA از دو زنجیر طویل پولی نوکلئوتید ساخته شده که بصورت نردبانی طول محور طولی خود چرخیده اند بین این دو زنجیر اتصالهای شیمیائی در بین بازهای ازت دار مقابل هم وجود دارد این دو باز متصل را که از دور زنجیر متفاوت هستند باز مکمل گویند چون آدنین مکمل تیمین و گوانین مکمل سیتوزین میباشد از نظر تعداد همیشه آدنین برابر تیمین و گوانین برابر سیتوزین پس اگر تعداد بازهای يك زنجیر مشخص باشد تعداد و آرایش بازهای زنجیر دیگر را نیز میتوان پیدا کرد مثلاً اگر ترتیب قرار گرفتن بازهای يك رشته DNA از چپ بر راست TTGAAC رشته دیگر بهمان ترتیب شامل بازها AACTTG خواهد بود. تفاوت مولكولهای DNA از یکدیگر بخاطر آن است که تعداد بازهای آدنین و تیمین آنها بیشتر و یا کمتر از تعداد بازهای سیتوزین و گوانین است.

DNA کوچکترین واحد زنده است که قابلیت همشکل سازی خود یا تولید مثل را دارد. رشته دابل DNA در تحت شرایط خاص و در دوره بخصوصی از زندگی که بنام مرحله سنتز یا S نامیده میشود تحت تاثیر آنزیمی موسوم به DNA-Polimerase با استفاده از انرژی ATP بطور طولی بدو رشته تقسیم میگردد و هر رشته مکمل خود را با استفاده از مواد اولیه که در هسته سلولی وجود دارد میسازد و در نتیجه دو مولكول DNA جدید بوجود می آید که

هر مولكول شامل يك زنجیر قدیمی و يك زنجیر جدید است این عمل دوتائی شدن را قالب گیری و یا Replication گویند اخیراً با مطالعات اتورادیوگرافیک DNA بوسیله Tritium (H^3) نشان داده شده است که شروع و خاتمه ساخته شدن DNA در هر کروموزوم ثابت و مشخص است و این مقدمه ای است برای مطالعات دقیق بعدی. (شکل ۲)

RNA از نظر ساختمان مثل DNA است با تفاوتی زیر:

اولاً — از يك رشته ساخته شده و دو رشته ای نیست.

ثانیاً — بجای تیمین اوراسیل دارد.

ثالثاً — قند ۵ کربنی آن ریبوز است.

رابعاً — فقط برای ساختن پلی پپتیدهای لازم

جهت سنتز پروتئینها بکار میرود و با عبارت دیگر واسطه ایست بین DNA و پلی پپتیدهای ساخته شده در سلول.

RNA بر سه نوع است.

۱ — Messenger RNA — در هسته سلولی ساخته

میشود و شبیه یکی از دو رشته DNA است و در سنتز آن RNA Polymerase بکار رفته و انرژی لازم از ATP

گرفته میشود این RNA قادرست از غشاء سلولی گذشته و به سیتوپلاسم برود تا در آنجا ترتیب قرار گرفتن اسیدهای آمینه

برای ایجاد پلی پپتیدها از روی آن الگو شود.

۲ — Soluble RNA یا RNA منتقل کننده کار

آن انتقال اسیدهای آمینه به نزد RNA پیامبر است.

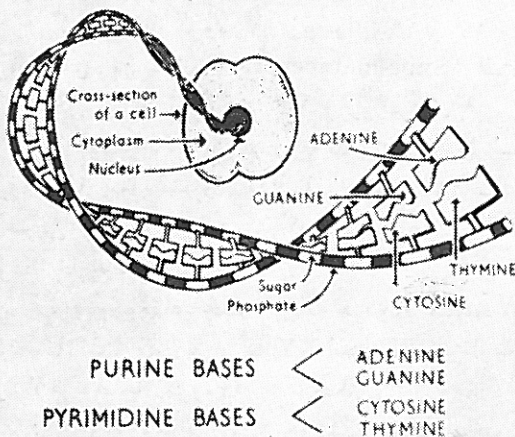
۳ — Ribosomal RNA عمل آن بخوبی مشخص نشده

و در ساختمان ریبوزماها که در حقیقت ذخائر پروتئینی سلولها هستند بکار رفته است.

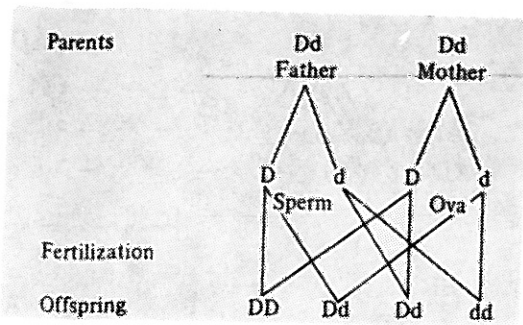
طرق وراثت: اگر ژنی برای اعمال اثر خود

بيك یا هر دو کروموزوم يك جفت احتیاج داشته باشد آنرا

Dominant (b) یا غالب گویند در صورتی که اگر حتماً بيك



شکل ۲



شکل ۴

اینک به ذکر مهمترین بیماریهای ارثی که چگونگی وراثت آنها شناخته شده است میپردازیم .

- AD = Autosomal Dominant
- AR = Autosomal Recessive
- SD = Sex-linked Dominant
- SR = Sex-linked Recessive

سلسله اعصاب

- A — اسکروز مغزی منتشر (تیپ) SD?, SR? (Pelizaeus-Merzbacher)
- B — اسکروز مغزی منتشر (تیپ Sholz) SD?, SR?
- C — بیماری چشمی ، مغزی کلیوی SR. LOWE
- AD — رتینوبلاستوم

دستگاه گوارش

- A — بیمار Cystic Fibrosis پانکراس AR
- B — هیپرپیلی روبینمی
- ۱ — یرقان مادرزادی غیرهمولی تیک همراه کرن ایکتروس AR, (Crigler Najjar)
- ۲ — یرقان فامیلیان غیرهمولی تیک AD (Gilbert)
- ۳ — یرقان مزمن ایدیوپاتیک AD (Dubin Johnson)
- ۴ — یرقان مزمن فامیلیان غیرهمولی تیک AD (Rotor's Syn)

دستگاه ادراری تناسلی

- A — سیستینوز : AR
- B — سیستین اوری : AR
- C — سندرم فانکونی (نوع شیرخواران و بالغین) : AR
- D — بیماری AR Hartnup
- E — دیابت انسیدنفروژنیک SR
- F — گلیکوزوری کلیوی AD
- G — راشی تیسم مقاوم به ویتامین D SD

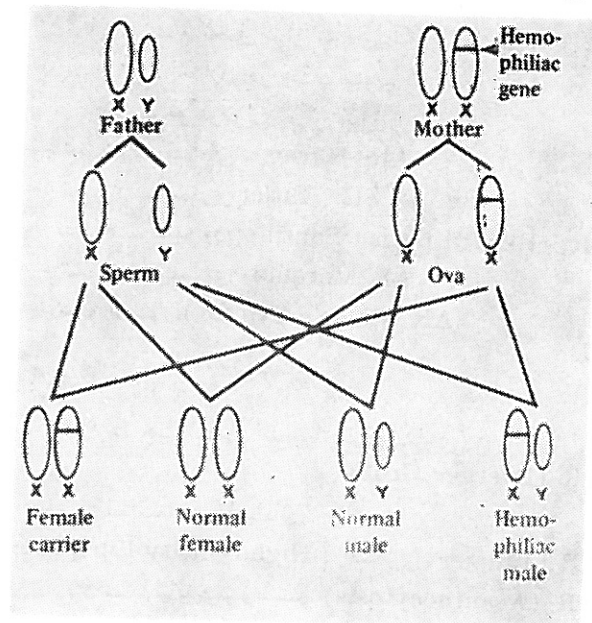
خون

- A — اختلالات سلولی
- ۱ — کمخونی همولی تیک غیراسفروسیتیک مادرزادی (کمبود پروتئین کیناز) : AR
- ۲ — بیماری سیکل سل (هموزیگوس هموگلوبین S) :

AD

جفت کروموزوم برای اعمال اثر خود داشته باشد آنرا Recessive (d) یا مغلوب گویند . ترکیب دو ژن شبیه بهم (DD, dd) را هموزیگوت گویند و ترکیب دو ژن غیرمشابه (Dd) را هتروزیگوت گویند .

انتقال صفات ارثی ممکن است توسط اتوزومها ویا کروموزوم جنسی صورت گیرد (Sex Linked) که در صورت اخیر آنها را صفات وابسته بهجنس گویند . از نظر کلینکی مقام خاصی برای بیماریهایی که بصورت صفت وابسته بهجنس مغلوب منتقل میگردند قائل هستند نظیر بیماری هموفیلی . چون زنها دو کروموزوم X دارند ژنهای رسیسیو باید در آن واحد روی هر دو کروموزوم X بنشینند تا از نظر کلینکی بتوانند عارضه برقرار نمایند این موضوع امکان پذیر است ولی خیلی بندرت ولی بعکس در مردان چون کروموزومهای جنسی XY هستند کروموزوم Y نمیتواند ژنی که روی کروموزوم X نشسته خنثی نماید در نتیجه بیماری خود را بروز خواهد داد واز این جاست که بیماریهایی که بصورت صفت وابسته بهجنس مغلوب منتقل میگردند Mother to son inheritance است . پس بطور کلی میتوان گفت که تمام خصوصیات ارثی وابسته بهجنس که بطور Recessive در مردان برقرار میگردند از نظر کلینیکی خود را بروز خواهند داد .



شکل ۳

فوتوتیپ ممکن است دومینانت ، رسیسیو و اترمدیر باشد بخصوص در افراد هتروزیگوز . اگر ژنوتیپ والدین هتروزیگوز باشد ، ژنوتیپ و فوتوتیپ اعقاب بصورت زیر است : شکل (۴)

- AD — ۱ دیابت بی مزه هیپوفیزی
—B تیروئید .
— ۱ — کرتی نیسم فامیلیال همراه گواتر .
—a نقص Trapping ید : AR
—b نقص Arganification ید : AR AD?
—C نقص ید و تیروسیل : AR?
—D نقص آنزیم Deiodinase : AR
—c یدوپروتئین غیرطبیعی سرم : AR
—C آدرنال
- ۱ — هیپرپلازی مادرزادی ویریلیزان سورنال AR
اختلالات متابولیک :
- A قندها
— ۱ — هیپوگلیسمی ایدیوپاتیک اسپونتانه : AR
— ۲ — دیابت قندی : AR
— ۳ — گالاکتوسمی : AR
— ۴ — بیماری ذخیره گلیکوژن (تیپ ۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶)
(بیماری فون جیرکه) : AR
— ۵ — گارگوئیلیسم (لیپوکندرودیستروفی) (بیماری Hurler) : AR.SR
— ۶ — هیپراگرالوری : AR
— ۷ — عدم تحمل ارثی به فروکتوز و فروکتوزوری اسانسیل : AR
— ۸ — عدم تحمل ارثی به لاکتوز : AR
— ۹ — عدم تحمل ارثی به دی ساکاریدها : AR
— ۱۰ — اختلال در جذب منو ساکاریدها : AR
— ۱۱ — موکوپولی ساکاریدوز :
- A تیپ ۱ — بیماری Hurler . AR
—B تیپ ۲ — بیماری Hurler . SR
—C تیپ ۳ — سندرم Sanfilippo (Heparitinuria) AR
—D تیپ ۴ — بیماری Morquio AR
—C تیپ ۵ — Scheie's Symdron AR
- چربیها
— ۱ — هیپرلیپمی ایدیوپاتیک (بیماری Buerger Grutz) AR
— ۲ — بیماری فامیلیال High Density Lipoprotein (بیماری Tangier) AR
— ۳ — آبتالیپوپروتئینمی (Acanthocytosis) AR
— ۴ — هیپرکلسترولمی اولیه : AD
— ۵ — بیماری گوشه AD.AR (Cerebrosid Lipidosis)
— ۶ — نیمان پیک AR (Sphingomyelin Lipidosis)
— ۷ — بیماری تی ساکس AR (Infantil Amaurotic Idiocy)
- ۳ — Sickle Cell Trait (هتروزیگوس هموگلوبین AD : S
— ۴ — اسفروسیتوز AD :
— ۵ — تالاسمی ماژور (هموزیگوز) AD :
— ۶ — تالاسمی مینور (هتروزیگوز) AD :
—B اختلالات پلازما
— ۱ — آگاما گلوبولینمی مادرزادی : SR
— ۲ — آفیبیرینوزمی مادرزادی : SR
— ۳ — هموفیلی A (نقصان AHG) : SR
— ۴ — هموفیلی B (نقصان PTC) : SR
— ۵ — هموفیلی C (نقصان PTA) : AD
— ۶ — نقصان فاکتور Hageman (فاکتور XII) AR
— ۷ — نقصان فاکتور Labile (فاکتور V) و تسریع کننده AC گلوبولین پلازما) : AR
— ۸ — نقصان فاکتور Stable (فاکتور VII) و یا تسریع کننده تبدیل پرترومبین سرم) : AR
— ۹ — نقصان فاکتور Stuart Prower (فاکتور AR:(X
— ۱۰ — بیماری Von Willebrand (نقصان فاکتور AD :(VIII
پوست :
—A آلنیم :
—B دیسپلازی اکتودرمال آنهیدروتیک : AR?
—C گرودما پیگمانتوزوم : AR
استخوان و عضلات :
—A دیستروفی عضلانی فامیلیال منتشر شدید (دیستروفی عضلانی SR (Duchenne's Psudshypertrophic
—B دیستروفی عضلانی AD (Facioscapulohumeral Syndrom of Landouzy - Deterin)
—C دیستروفی پیشرونده AD Ophtalmoplegica
—D میوتونی آتروفیک AD
—E دیستروفی عضلانی پیشرونده SR (Tardive Type of Becker)
—F آتروفی عضلات پروئال AD , AR (Charcot Marie Tooth)
—G پسودورهیپوپاراتیروئیدیسم : SR
—H فلج دوره ای
— ۱ — هیپرکالمیک : AD
— ۲ — هیپوکالمیک : AD
— ۳ — نرموکالمیک : AD
سیستم آندوکراین
—A هیپوفیز :

- AR. Phenyl Ketonuria —P
 AD? Tryptoptanurio —Q
 AR. Thyrosinosis —R
- ۲ - پرفیریها
- a پرفیری رتیروپوئیتیک مادرزادی : AR
 —b پرفیری اریترپوئیتیک : AR
 —c پرفیری حاد اینترمیتانت : AD
 —d پرفیری ارثی AD Cutanea Tarda
- ۳ - اختلالات دیگر :
- a هیپوفسفاتازی AR
 —b نقصان فسفودوکولین استراز AR
 —c نقصان گلوکز و فسفات دهیدروژناز : SD
 —d AR. Acatalasia
 —e آلکاپتون اوری : AR
 —f متمموگلوبینمی مادرزادی : AR
 —g هیپیریوریسمی AD
 —h AR Hereditary Arotic Aciduria
 —D مواد معدنی
- ۱ - بیماری ویلسن AR
 ۲ - هموکروماتوزیس AQ AD.
- ۸ - بیماری
 AR (Junenile Amaurotic Idiocy) Vogt
 Spilmeyer
- ۹ - لکودیستروفی متاکروماتیک
 AR (Sul Fatide Lipidosis)
- ۱۰ - بیماری
 SR (Glucolipid Lipidosis) Fabry
- پروتئینها :
- ۱ - اسیدهای آمینه :
- A اسید اوری AR Arginosuccinic
 —B اسید اوری AR B. Aminoisobutiric
 —C AR. Citrolinemia
 —D AR. Cystathioninemia
 —E AD. Glucoglinuria
 —F AR. Glycinuria
 —G AR. Histidinemia
 —I AR. Homocystinuria
 —J AR. Hydronykynureninuria
 —K AR Hyperlisenemia
 —L AR. Hyperprolinemia
 —M AR. Irovaleric Acidemio
 —N AR. Hypervalinemia
 —O AR. Maple Syrup
 Urinedisease

(بقیه در شماره آینده)