

بخش هفتم: یادآوری مبانی ژنتیک انسانی، توارث مندلی (Mendelian Inheritance)

محمد حسن کریمی نژاد*

دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد - نجم آبادی

در بخش هفتم، نحوه توارث بیماریها و تفاوت آنها را در ژنهای بارز (غالب) و استثنائات آن، ژنهای نهفته (مغلوب) وابسته به جنس Y و X و تفاوت ژن بارز و نهفته را در موارد صفت وابسته به ایکس مشاهده می نمایید.

توارث جسمی بارز (Autosomal Dominant Inheritance)

این توارث شامل بسیاری از بیماریهای شایع زندگی بزرگسالان می شود و غالب بیماران (هتروزیگوت) می باشند و بندرت ممکن است هموزیگوت باشند. خصوصیات کلی آنها را می توان در زیر خلاصه نمود:

- بیماری در تمام نسلها به طور پیاپی و بدون وقفه بروز میکند.
- احتمال ابتلای فرزندان شخص بیمار هتروزیگوت، اعم از مذکر یا مونث ۵۰٪ است.
- معمولاً فرزندان سالم شخص بیمار، بیماری را به اولاد خود منتقل خواهند کرد.
- ابتلاء و انتقال بیماری ارتباطی به جنس ندارد.
- بیماری در نسل های پیاپی به صورت عمودی بروز می نماید.

استثنائات:

گاهی موردی از این دسته بیماریها در خانواده ای پیدا می شود که هیچ یک از والدین ظاهراً مبتلا نمی باشند.

بیماری های مندلی بیماری هایی هستند که ناشی از اثرات یک ژن بر فوتیپ فرد می باشند. انتقال آنها از نسلی به نسل دیگر همانند الگوهایی است که مندلی توضیح داد.

اگر ژن بیماریها بر روی کروموزوم های جسمی (اتوزوم) قرار داشته باشد این توارث را جسمی (utosomal) و اگر بر روی کروموزوم های جنسی قرار داشته باشد آن را توارث وابسته به جنس (Sex-Linked) می نامند.

طرح توارث بیماریها از طریق انتقال صفات در خانواده ها و با استفاده از شجره نامه بررسی می شود. علائم استاندارد برای تهیه شجره نامه در انسان در بخش ششم نشان داده شد. شناسایی بیماریهای ارثی مرتباً افزایش می یابد.

در جدول ۱-۷ سیر صعودی و تعداد آنها در جدول ۱-۷ دیده می شود.

* محمد حسن کریمی نژاد،

استاد پاتولوژی و ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران

رئیس انجمن نوروزنتیک ایران

تهران، شهرک غرب، میدان صنعت، شماره ۱۱۴۳

کد پستی: ۱۴۶۶۷۱۳۷۱۳ • تلفن: ۸۸۳۶۳۹۵۵ - ۰۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۱۳ • تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۵/۲۷

محمد حسن کریمی نژاد

Author	Year	AD	AR	-X Linked	YL	Mito	Total	Grand
Verchuer	1958	285	89	39	-	-	413	413
Mck. 1st Ed.	1966	269 (+568)	237 (+294)	68 (+51)	-	-	574 (+913)	1487
"th 11"	1994	4458	1730	412	19	59		6678

از این پس جایگاهی برای بیماری‌های ارثی انسان در شبکه اینترنت تحت عنوان On line Mendelian Inheritance in Mon (OMIM) تعبیه شده است که هر لحظه می‌توان از آمار دقیق و دست آوردهای روز مطلع شد.

OMIM Statistics for January 29, 2012

Number of Entries

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
* Gene with known sequence	<u>13063</u>	<u>640</u>	<u>48</u>	<u>35</u>	<u>13786</u>
+ Gene with known sequence and phenotype	<u>158</u>	<u>6</u>	0	<u>2</u>	<u>166</u>
# Phenotype description, molecular basis known	<u>3090</u>	<u>259</u>	4	<u>28</u>	<u>3381</u>
% Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	<u>1653</u>	<u>137</u>	<u>5</u>	0	<u>1795</u>
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	<u>1795</u>	<u>128</u>	<u>2</u>	0	<u>1925</u>
Total	<u>19759</u>	<u>1170</u>	<u>59</u>	<u>65</u>	<u>21053</u>

(جدول ۲-۷)

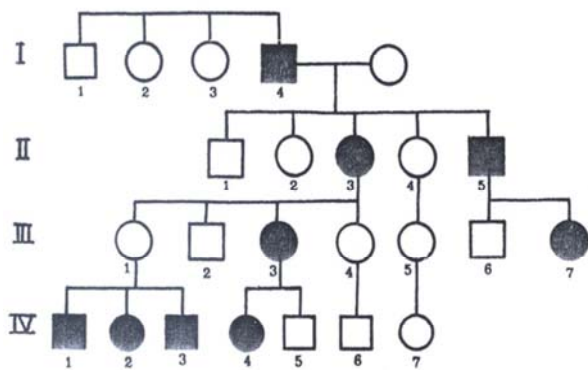
کم‌ری به جلو (Lumbar Lordosis) می‌باشد، ناشی از جهش جدید هستند. مدارکی وجود دارد که در بسیاری از موارد جهش به علت بالا بودن سن پدر می‌باشد. به فردی که جهش در او رخ داده است فرد موتانت می‌گویند و انتقال بیماری از فرد موتانت به فرزندان تابع قوانین توارث جسمی بارز است.

علل:

۱. تک مورد (Sporadic): که ناشی از جهش جدید می‌باشد. برای مثال ۸۰٪ موارد بیماری آکوندروپلازی که شامل خصوصیات کوتولگی ناشی از کوتاهی اندامها (دستها و پاها)، سر بزرگ، قاعده بینی پهن و کوتاه، پیشانی برآمده و افزایش تحدب ستون فقرات

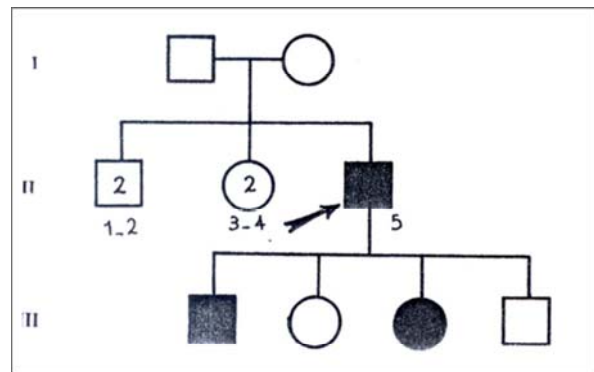
• توارث مندلی

در صورتیکه شخص III-1 بایستی حامل ژن باشد زیرا مادر و سه فرزند او مبتلا هستند ولی هیچگونه علائمی از بیماری بروز نمی‌دهد. بنابراین این آلل نفوذ کاسته (Decreased Penetrance) دارد یعنی در برخی افراد نفوذ نخواهد کرد و در این شخص III-1 نیز نفوذ نداشته است. در این شجره نامه از ۱۰ نفر هتروزیگوت ۹ نفر علائم بیماری را نشان می‌دهند و ضریب نفوذ در این شجره نامه ۹۰٪ است.



شکل ۷-۲: شجره نامه خانواده مبتلا به Erythromelalgia برگزیده از کتاب: "Principles of Medical Genetics", ۱۹۹۰, Collins & Gelehrter

همان طوری که در شجره نامه زیر مشاهده می‌شود والدین شخص II-5 هیچ گونه علائم بیماری آکوندروپلازی ندارند و شخص II-5 اولین فرد مبتلا در خانواده است. ولی از شخص II-5 بیماری به فرزندان منتقل شده است. هر چه تعداد بیمارانی که به سن تولید مثل می‌رسند بیشتر باشند نسبت بیمارانی حاصل از جهش جدید به کل بیماران کمتر و برعکس هر چه بیماری شدیدتر و افراد کمتری به سن بلوغ برسند این نسبت بیشتر خواهد بود.



شکل ۷-۱: اعداد رومی I - III نماینده سه نسل که از والدین شروع می‌شود. اعداد داخل علامت نماینده تعداد افراد و اعداد پایین علائم ترتیب فرزندان است بدین معنا که فرزند اول و دوم دو پسر و فرزند سوم و چهارم دختران سالم و آخرین فرزند (پنجمین) پسری است مبتلایکانشانگر اولین فردی می‌باشد که مورد بررسی قرار گرفته است و مطالعه خانواده از او شروع شده است.

بنابراین قدرت نفوذ حدود ۹۰٪ را نشان می‌دهد. یعنی ۹۰٪ افرادی که حامل آلل موتانت هستند علائمی از بیماری را خواهند داشت.
۳. بروز (Expressivity): میزان و شدت علائم، طبیعت فنوتیپی است که بوسیله ژن موتانت ایجاد می‌شود. در برخی بیماری‌ها خصوصاً بیماری‌هایی که ژن آنها اثرات پلئوتروپیک دارند یعنی چندین عضو را گرفتار می‌کنند (یک ژن و چند اثر) شدت علائم بیماری متغیر است.

در بیماری **کروزون (Crouzon)** که بیماری پلئوتروپیک است و علائم آن شامل بسته شدن زودرس سوتورها (Craniosynostosis) که گاهی منجر به فلج عصب ششم و استرابیسم می‌گردد هیدروسفالی، هیپوپلازی استخوان گونه، آگروفتالمی، هیپرتلوریسم و گاهی شکاف پلکی عکس مونگول‌ها، کری همراه با اختلالات در ساختمان گوش می‌باشد. فرد مبتلا به کروزون ممکن است یک، چند یا کلیه علائم بیماری را بروز بدهد.

۲. نفوذ (Penetrance): در برخی از بیماری‌ها نفوذ ژنها در افراد مختلف معتبر است، به این معنا که در بعضی افراد نفوذ نداشته و در برخی دیگر نفوذ کامل دارد. این اصل تابع قانون هیچ یا همه است. از نظر کمی قدرت نفوذ عبارت از نسبت بیمارانی هتروزیگوت به کل افراد هتروزیگوت (اعم از اینکه علائم بیماری را نشان بدهند یا سالم باشند) می‌باشد.

در شجره نامه زیر خانواده ای با بیماری (Erythromelalgia) ارثی دیده می‌شود. در این بیماری پاها و گاهی دستها قرمز و داغ و دردناک می‌باشد. به طوریکه از شجره نامه برآورد می‌شود، این بیماری از طریق ژن بارز جسمی منتقل می‌شود و افراد موتانت هتروزیگوت هستند. همه آنها غیر از III-1 مبتلا هستند.

که احتمال ابتلای فرزند آنان ۲۵٪ است. به طور معمول فرزند مبتلا به بیماری جسمی نهفته ناشی از ازدواج دو هتروزیگوت می باشد و غیر از بیماری های بسیار شایع احتمال ازدواج در فرد هتروزیگوت به طور معمول بسیار کم است لذا غالب این بیماری ها در ازدواج فامیلی دیده می شوند.

توارث وابسته به جنس (Sex-Linked Inheritance)

ژن صفات وابسته به جنس بر روی کروموزوم X یا Y قرار دارد. ژنهای روی کروموزوم X بسیار زیادند. در حالی که تعداد ژنهای روی کروموزوم Y محدود می باشند. ژنها بر روی کروموزوم X را وابسته به x-Linked, x (که به علت وفور انواع آن گاهی مترادف با وابسته به جنس Sex-Linked به کار می رود) و ژنهای بر روی کروموزوم Y را وابسته به Y-Linked یا Holandric می گویند.

توارث وابسته به Y (Y-Linked)

مهمترین این ژنها تعیین خصوصیات جنس نر می باشد. ژن پر مویی لاله گوش خارجی (Ear Pinnae Hairy) جزو ژنهای وابسته به Y است. این صفات فقط از پدر به فرزند مذکر منتقل می شوند. تا ۱۸ نوامبر ۲۰۱۱، پنجاه و نه (ژن) بر روی کروموزوم Y ثبت شده است.

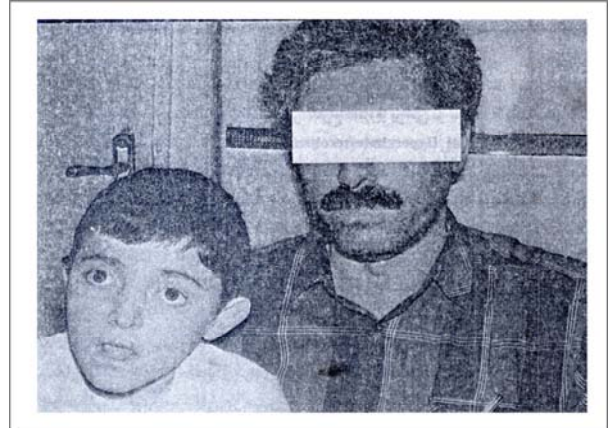
توارث وابسته به X (X-Linked)

چون زنان دارای دو کروموزوم X می باشند و مردان یک X و یک Y دارند لذا از نظر انواع کروموزوم جنسی زنان فقط یک نوع گامت دارند (هوموگامت) و مردان دارای دو نوع گامت (هتروگامت) هستند. برای مثال برای آلل های H و h که جایگاه آنان بر روی کروموزوم X قرار دارد در زنان ۳ ژنوتیپ و در مردان فقط ۲ ژنوتیپ دیده می شود.

مرد $X_H Y$ و $X_h Y$

زن $X_H X_H$ ، $X_H X_h$ و $X_h X_H$

در صورتیکه H بارز و h نهفته باشند، در مردان که فقط یک کروموزوم X دارند و اصطلاحاً همی زیگوت هستند با وجود یک آلل اعم از H و h فنوتیپ آن بروز خواهد کرد ولی بانوان دو کروموزوم X دارند و فنوتیپ بستگی به ترکیب آلل ها دارد.



شکل ۲-۷: در سمت راست پدر و در سمت چپ پسر مبتلا به کروزون، بیماری در فرزند شدیدتر و علائم واضح تر می باشد

معمولاً در انواع نادر بیماری های بارز، فرد هموزیگوت دیده نمی شود زیرا چنین فردی باید از ازدواج دو فرد مبتلا بوجود آید که عملاً کمتر اتفاق می افتد. بنابراین هر چه ژن شایع تر باشد احتمال اینکه شخص هموزیگوت باشد بیشتر خواهد بود. به طوری که مشاهده شده است در این موارد بیماری شدت بیشتری دارد. برای مثال در بیماری آکوندروپلازی افراد هموزیگوت به علت نقص شدید اسکلتی معمولاً از بین می روند و همچنین افراد هموزیگوت هیپرلیپیدمی در سنین جوانی دچار ضایعات قلبی و مرگ زودرس می شوند.

توارث نهفته جسمی

(Autosomal Recessive Inheritance)

برای اینکه فردی علائم بیماری پیکری نهفته را بروز دهد بایستی برای آلل های آن بیماری هموزیگوت باشد.

خصوصیات:

۱. بیماری در خواهران و برادران (Sibs) بروز نموده و معمولاً والدین مبتلا نیستند.
 ۲. در هر دو جنس به نسبت مساوی دیده می شود.
 ۳. در اغلب موارد والدین نسبت خویشاوندی دارند.
 ۴. خطر بروز بیماری برای زوجین حامل آلل بیماری در هر آبستنی ۲۵٪ است.
- در شکل ۱-۷- ازدواج بین دو فرد هتروزیگوت مشاهده می شود

تا نوامبر ۲۰۱۱ بر روی کروموزوم ۵۹۲ و بر روی کروموزوم X 116 ژن پیش بینی شده است.

توارث بارز وابسته به X (X-Linked Dominant Inheritance)

بیماری‌های بارز وابسته به X بارز در هر دو جنس دیده می‌شود. خصوصیات آنها را می‌توان به شرح زیر خلاصه نمود:

۱. بروز بیماری در زنان بیشتر از مردان و تقریباً دو برابر خواهد بود ولی شدت بیماری در زنان هتروزیگوت کمتر از مردان (همی زیگوت) می‌باشد.

۲. بیماری از مرد مبتلا به تمام دختران منتقل می‌شود ولی همه پسرهای مرد مبتلا سالم خواهند بود زیرا پسر از پدر فقط کروموزوم Y را به ارث می‌برد.

۳. بیمار هموزیگوت مونث بیماری را به تمام فرزندان خود اعم از پسر و دختر منتقل می‌نماید ولی احتمال انتقال بیماری از بیمار مونث هتروزیگوت به فرزندان ۵۰٪ است.

توجه: مشخصه بیماری و محک افتراق آن از صفات بارز جسمی عدم انتقال صفت از والد مذکر به فرزند مذکر است. برخی از بیماری‌های بارز وابسته به X در جنین‌های مذکر به علت همی زیگوت بودن، کشنده است.

توارث نهفته وابسته به X (X-Linked Recessive Inheritance)

۱. بروز بیماری در مردان به مراتب بیشتر از زنان است.
۲. بیماری از مرد به فرزند مذکر قابل انتقال نیست (زیرا پسر فقط کروموزوم Y را از پدر به ارث می‌برد).

۳. تمام فرزندان مونث مرد مبتلا حامل ژن بیماری می‌باشند.
۴. احتمال انتقال بیماری از خانم حامل (هتروزیگوت) به فرزندان مذکر ۵۰٪ (مبتلا) و احتمال انتقال ژن بیماری به فرزندان مونث ۵۰٪ (حامل) است.
۵. صفات نهفته وابسته به X در افراد مذکر حامل به طور کامل بروز می‌کند.

علل بروز بیماری یا علائمی از آن در افراد مونث:

۱. آلل به حدی شایع است که افراد مونث هموزیگوت با شیوع بالایی در اجتماع وجود دارند. برای مثال آلل G6PD که منجر به فقدان آنزیم G6PD می‌شود در ایران شایع است. در مناطقی که وفور آن بالاست، تعداد بانوان هموزیگوت (مبتلا) دیده می‌شوند.

۲. بانوانی که فقط یک ایکس دارند (سندرم ترنر) یا آنهایی که کمبود قسمتی از کروموزوم ایکس همولوگ ژن بیماری دارند.

۳. شایع‌ترین عاملی که باعث بروز علائمی از بیماری‌های نادر در بانوان حامل صفات نهفته وابسته به X می‌شود فرآیند لیونیزاسیون (Lyonization) است. در این موارد نسبت ایکس فعال حامل آلل موتانت بیش از حد معمولی باشد، یعنی لیونیزاسیون حامل آلل سالم را به نسبت بیشتر غیر فعال نموده و لیونیزاسیون در جهت ابتلای شخص Unfavorable Lyonization صورت گرفته، بر حسب نسبت X های حامل آلل موتانت که فعال باقی می‌مانند علائم و شدت بیماری متفاوت خواهد بود.

منابع / References

2. Thompson & Thompson
In Medicine
NUSS Baum. Melnnes.willword, Chap 5, Patterns of
Single-Gene Inheritance
Ed. W.B. Saunders Com 2001

3. Emery S, Elements of Medical Genetics
Peter Tumpenny & Sian Ellard, Chap 7 Patterns of
Inheritance
14th Ed. Elsevier 2012

۱- محمد حسن کریمی نژاد و رکسانا کریمی نژاد
الفبای ژنتیک پزشکی، بخش‌های ششم، هفتم و هشتم صفحات
۹۲-۸۸، انتشارات نوید شیراز سال ۱۳۸۰