فهرست مطالب

پیشگفتار ۷

فصل اول: اصول ژنتیک انسانی و وراثت مندلی مفاهیم پایه ژنتیک انسانی ۹

فصل دوم: غربالگری نوزادان و غربالگری جمعیت‌های پرخطر برای بیماری‌های متابولیک توارثی عصبی ۳۳

فصل سوم: تصویربرداری عصبی بیماری‌های متابولیک توارثی در بزرگسالان ۴۵

فصل چهارم: بیماری فابری ۶۷

فصل پنجم : بیماری پمپه ۹۵

فصل ششم : نیمن پیک نوع C ۱۱۷

فصل هفتم : بیماری ویلسون ۱۳۹

فصل هشتم : هوموسیستینوریا ۱۶۱

واژه یاب ۱۶۷

تقدیم به

قلبم، پدر مهربان و فداکارم محمد جمیل ژولیده

و نفسم، مادر مهربان و فداکارم فریبا دزی

پیشگفتار

فَتَعَالَى اللَّهُ الْمَلِكُ الْحَقُّ ۗ وَلَا تَعْجَلْ بِالْقُرْآنِ مِنْ قَبْلِ أَنْ يُقْضَىٰ إِلَيْكَ وَحْيُهُ ۖ وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا (طه/ ۱۱۴)

اختلالات نورومتابولیک شرایط ارثی هستند که عمدتاً بر عملکرد مغز و سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد. این نوع بیماری‌ها تقریباً می‌توان گفت شیوع بالایی دارند. تعدادی از اختلالات نورومتابولیک درمان‌های شناخته شده‌ای دارند. با این حال، برای جلوگیری از عوارض طولانی‌مدت، عوامل کلیدی، تشخیص زودهنگام و درمان هستند که روش‌های تشخیصی ژنتیک مولکولی یکی از راه‌های مطمئن تشخیص این‌گونه بیماری‌ها است. در این کتاب به بررسی چند مورد از شایع‌ترین این بیماری‌ها به همراه ویژگی‌ها و راه‌های درمان آنها پرداخته‌ایم. از این رو این کتاب برای محققان علوم ژنتیک و پزشکی می‌تواند مفید واقع شود.

برای انجام کارهای بزرگ داشتن پشتکار بسیار قدم بزرگ و مهمی است ولی من قبل از هر چیزی اتمام این کتاب را مدیون نگاه مهربان خدای بزرگ و دعای پیامبر عزیزم هستم. پدر مهربانم عزیزترینم بخاطر تمام حمایت‌هایت ممنونم همیشه در همه‌جا پشتیبانی تو قابل لمس است. مادر فداکار و قشنگم همیشه از قلب مهربانت تواضع آموختم و ممنونم که اولین معلمم بودی و در چهار سالگی به من خواندن و نوشتن آموختی تا از کودکی با دنیای شیرین علم آشنا شوم. همسر دلسوز و عزیزم ممنونم همیشه مشوق من بودی و برای انجام تمام کارهایم حمایتم کردی و به من اعتماد داشتی که کارم را با موفقیت پشت سر می‌گذارم. سروه‌ی عزیزم دوستی ۲۰ ساله دیگر نامش دوستی نیست، خواهر گلم عزیزتر از جانم همیشه با مهربانی‌های بی‌دریغت همدم لحظاتم بودی ممنونم که هستی. خانم سلیمانی گل، شما از بهترین افرادی هستید که در طول عمرم شناختم یکی از بهترین پرستارهای دنیا ممنونم برای مهربانی‌های از ته دل شما.

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر سیدعلی رحمانی بسیار خرسندم که افتخار شاگردی شما را داشتم. برای جبران زحمات شما این کتاب شاید کمترین کاری بود که توانستم انجام دهم. همواره حق استادی بر گردن من دارید. امیدوارم شاگرد لایقی برای شما باشم.، .

زمستان ۱۴۰۰

فصل اول

اصول ژنتیک انسانی و وراثت مندلی

مفاهیم پایه ژنتیک انسانی

هر گونه از موجودات دارای یک سری ویژگی‌های منحصربه‌فرد وراثتی می‌باشد (صفات)، که یک برنامه‌ی توسعه را مشخص و یک گونه را از سایر گونه‌ها متمایز می‌کند. تفاوت‌های بین فردی یک گونه (تنوعات) نتیجه‌ی فاکتورهای ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی، و/یا محیطی است. به عنوان حمایت مولکولی از وراثت هر موجود زنده، ژن‌ها طی فرآیند تولید مثل از والدین به فرزندان منتقل می‌شوند. یک ژن واحد فیزیکی و عملکردی توارث است. مفهوم ژن اخیراً به عنوان یک منطقه‌ی قابل تشخیص از توالی ژنوم مرتبط با مناطق تنظیم کننده، مناطق رونویسی، و/یا سایر مناطق توالی عملکردی تعریف شده است [۱].

در سال ۱۸۶۹، Friedrich Miescher دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) را به عنوان پایه‌ی شیمیایی ژن‌ها شناسایی کرد. اطلاعات ژنتیکی در DNA کد می‌شود که در هر سلول هسته دار موجودات و میتوکندری یافت می‌شود. در سال ۱۹۵۳، James Watson و Francis Crick ساختار سه بعدی مارپیچ دوگانه DNA ساخته شده زنجیره‌های دوگانه‌ای از زیرواحدهای نوکلئوتیدی که به دور هم پیچ خورده‌اند را پیشنهاد دادند. هر نوکلئوتید شامل یکی از چهار باز است: آدنین (A)، تیمین (T)، گوآنین (G)، یا سیتوزین (C). بازها مکمل یکدیگر (جفت دوتایی) در دو رشته‌ی DNA هستند: A با T و G با C جفت می‌شود [۲]. هر تغییری در ماده‌ی ژنتیکی، چه در بازها چه در توالی بازها، تنوع یا جهش نامیده می‌شود و به عنوان منبع نهایی تنوع میان موجودات محسوب می‌شود.

بیشترین صفات فنوتیپی مشاهده شده از تعامل ژن‌ها با هم و با عوامل محیطی به‌وجود می‌آید. این رابطه پیچیده است، نسبت و شیوه‌ای که آنها بر هم اثر می‌گذارند عمدتاً ناشناخته است، اما از اصول زیر پیروی می‌کند:

۱. هر ژن می‌تواند بیش از یک صفت را تحت تأثیر قرار دهد (پلیوتروپی)

۲. هر صفت می‌تواند بوسیله‌ی تعامل دو یا چندین ژن مختلف تحت تأثیر قرار گیرد (اپیستازی)

۳. بسیاری از صفات به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر عوامل محیطی همچنین زن‌ها قرار می‌گیرند: برای مثال توانایی کودکان مبتلا به فنیل کتونوریا را می‌توان با درمان رژیم غذایی به حالت طبیعی رساند.

توسعه‌ی ژنومیک مجموعه‌ی کاملی از اطلاعات ژنتیکی (ژنوم) در انسان را از طریق پروژه‌ی ژنوم انسان که در سال ۲۰۰۳ به پایان رسیده بود، رمز گشایی کرد که با این کار به توانایی ما در شناخت ژن‌های درگیر در عملکرد فیزیولوژیکی و بیماری‌ها افزوده می‌شود [۳]. اطلاعات ژنتیکی در توالی DNA مرتبط با پروتئین‌های هیستونی به عنوان کروماتین در هسته‌ی سلول و برای بخش کوچکی از مولکول‌های DNA داخل سلولی واقع در میتوکندری کد می‌شود. حین تقسیم سلولی (میتوز)، DNA فشرده شده و خود را به ساختارهایی به نام کروموزوم سازماندهی می‌کند، هر یک دارای یک انقباض مرکزی (سانترومر)، یک بازوی کوتاه (p) و یک بازوی بلند (q) می‌باشد. انسان‌ها دیپلوئید و دارای دو مجموعه‌ی ۲۳ کروموزومی می‌باشند که شامل یک نسخه از ژن (الل) در مکان مشابه (لوکوس) در هر کروموزوم هستند (جدول ۱.۱). ژنوم انسان شامل DNA غیر کد کننده و کدکننده (ژن‌ها) است که اهمیت آن اخیراً بیان شده است [۴]. ژنوم هاپلوئید انسان در سلول‌های تخمک و اسپرم یافت می‌شود که شامل سه میلیارد جفت باز DNA است، در حالی که ژنوم‌های دیپلوئید در سلول‌های سوماتیک دو برابر DNA دارد.

تخمین زده شده که ۱۷۳۰۰-۲۰۰۰۰ ژن کد کننده‌ی پروتئین انسانی وجود دارد [۵] (جدول ۱.۱). اگرچه توالی ژنوم انسان تقریباً به‌طور کامل شناسایی شده است, عملکرد بسیاری از ژن‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. کمبود ابزار مناسب برای مهندسی ژن به صورت دقیق و اثر گذار, مانع درک ما از چگونگی توسعه‌ی مستقیم ژنوم, فیزیولوژی طبیعی, و بیماری در موجودات پیشرفته شده است. سیستم دو جزئی CRISPR-Cas۹ با استفاده از جفت بازهای واتسون-کریک و RNA راهنما, برای شناسایی توالی DNA هدف به کار می‌رود که یک تکنولوژی جدید و خلاقانه است. با معرفی اصلاحات مخصوص مکانی در ژنوم سلول‌ها و موجودات, CRISPR-Cas۹ تحول بزرگی را ایجادکرده است که در آزمایشگاه‌های سراسر دنیا از این تکنولوژی برای کاربردهای خلاقانه در زیست شناسی استفاده می‌شود [۶].

جدول۱.۱ تعداد تخمینی ژن‌ها و جفت بازها در هر کروموزوم انسانی

کروموزوم#	ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین	ژن‌های غیر کد کننده	ژن‌های کاذب	کل جفت بازها	ژن‌های کد کننده‌ی افزاینده (%)
۱	۲۰۴۴	۱۹۲۴	۱۲۲۳	۲۴۸۹۵۶۴۲۲	۱۰,۰۸
۲	۱۲۹۲	۱۵۹۸	۱۰۲۹	۲۴۲۱۹۳۵۲۹	۶,۳۷
۳	۱۰۷۳	۱۱۵۸	۷۶۱	۱۹۸۲۹۵۵۵۹	۵,۲۹
۴	۷۴۶	۹۹۳	۷۲۷	۱۹۰۲۱۴۵۵۵	۳,۶۸
۵	۸۸۲	۱۲۰۷	۷۰۷	۱۸۱۵۳۸۲۵۹	۴,۳۵
۶	۱۰۳۸	۹۸۵	۸۰۰	۱۷۰۸۰۵۹۷۹	۵,۱۲
۷	۹۸۴	۹۷۳	۸۸۹	۱۵۹۳۴۵۹۷۳	۴,۸۵
۸	۶۷۰	۱۰۵۲	۶۱۳	۱۴۵۱۳۸۶۳۶	۳,۳۱
۹	۷۷۵	۷۸۸	۶۶۳	۱۳۸۳۹۴۷۱۷	۳,۸۲
۱۰	۷۲۸	۸۸۱	۵۶۸	۱۳۳۷۹۷۴۲۲	۳,۵۹
۱۱	۱۳۰۱	۱۰۶۰	۸۱۱	۱۳۵۰۸۶۶۲۲	۶,۴۲
۱۲	۱۰۳۳	۱۲۰۲	۶۱۷	۱۳۳۲۷۵۳۰۹	۵,۱۰
۱۳	۳۲۴	۵۸۶	۳۷۳	۱۱۴۳۶۴۳۲۸	۱,۶۰
۱۴	۸۲۰	۸۵۶	۵۱۸	۱۰۷۰۴۳۷۱۸	۴,۰۵
۱۵	۶۰۵	۹۹۲	۵۰۸	۱۰۱۹۹۱۱۸۹	۲,۹۹
۱۶	۸۶۵	۱۰۴۶	۴۶۲	۹۰۳۳۸۳۴۵	۴,۲۷
۱۷	۱۱۸۴	۱۱۹۹	۵۳۵	۸۳۲۵۷۴۴۱	۵,۸۴
۱۸	۲۶۸	۶۰۸	۵۴۷	۸۰۳۷۳۲۸۵	۱,۳۲
۱۹	۱۴۶۹	۸۹۴	۵۱۴	۵۸۶۱۷۶۱۶	۷,۲۵
۲۰	۵۴۰	۵۹۴	۲۴۷	۶۴۴۴۴۱۶۷	۲,۶۶
۲۱	۲۳۴	۴۰۴	۱۸۳	۴۶۷۰۹۹۸۳	۱,۱۵
۲۲	۴۸۹	۵۱۵	۳۲۵	۵۰۸۱۸۴۶۸	۲,۴۱
X	۸۴۱	۶۳۹	۸۷۱	۱۵۶۰۴۰۸۹۵	۴,۱۵
Y	۶۳	۱۰۹	۳۹۲	۵۷۲۲۷۴۱۵	۰,۳۱
مجموع	۲۰۲۶۸	۲۲۲۶۳	۱۴۵۸۳	۳۰۸۸۲۶۹۸۳۲	۱۰۰

بیان ژن

فرآیند تغییرات از اطلاعات DNA به ساخت پروتئین، بیان ژن نامیده می‌شود و نیاز به حضور RNA دارد. این فرآیند پیچیده شامل رونویسی از DNA به ریبونوکلئیک اسید پیش پیغام رسان (pre-mRNA)، اسپلایسینگ pre-mRNA به mRNA، ترجمه‌ی mRNA به پروتئین‌ها، و اصلاحات پس از ترجمه‌ای پروتئین‌ها است. به‌طور ساختاری، RNA به صورت یک زنجیره‌ی نوکلئوتیدی تشکیل می‌شود که اغلب به‌طور طبیعی، به حالت یک رشته درهم پیچیده است. اجزای RNA نسبت به DNA متفاوت است (ریبوز به‌جای دئوکسی ریبوز) و باز یوراسیل (U) به‌جای تیمین (T).

فرآیندی که در آن کدهای DNA برای mRNA و کدهای mRNA برای پروتئین‌ها است، به‌عنوان پایه‌ی مرکزی ژنتیک مولکولی می‌باشد.

در طول ترجمه، یک بخش از سه باز مجاور (کدون) RNA به یک اسیدآمینه یا کدون پایان ترجمه می‌شود که به‌وسیله‌ی کد ژنتیکی شناخته می‌شود (جدول ۱.۲).

جدول ۱.۲ کد ژنتیکی برای **DNA** هسته‌ای

پایه‌ی اول کدون	پایه‌ی دوم کدون: T	C	A	G	پایه‌ی سوم کدون	پایه‌ی اول کدون
T	TTT Phe	TCT Ser	TAT Tyr	TGT Cys	T	T
	TTC Phe	TCC Ser	TAC Tyr	TGC Cys	C	
	TTA Leu	TCA Ser	TAA Stop	TGA Stop	A	
	TTG Leu	TCG Ser	TAG Stop	TGG Trp	G	
C	CTT Leu	CCT Pro	CAT His	CGT Arg	T	C
	CTC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C	
	CTA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A	
	CTG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G	
A	ATT Ile	ACT Thr	AAT Asn	AGT Ser	T	A
	ATC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C	
	ATA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A	
	ATG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G	
G	GTT Val	GCT Ala	GAT Asp	GGT Gly	T	G
	GTC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C	
	GTA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A	
	GTG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G	

هر کدون یک اسیدآمینه را کد می‌کند. علائم اختصار برای ۲۰ اسیدآمینه استاندارد: Phe (F) فنیل‌آلانین، Leu (L) لوسین، Ile (I) ایزولوسین، Met (M) متیونین، Val (V) والین، Ser (S) سرین، Pro (P) پرولین، Thr (T) ترئونین، Ala (A) آلانین، Tyr (Y) تیروزین، His (H) هیستیدین، Gln (Q) گلوتامین، Asn (N) آسپارژین، Lys (K) لیزین، Asp (D) آسپارتیک اسید، Glu (E) گلوتامیک اسید، Cys (C) سیستئین، Trp (W) تریپتوفان، Arg (R) /ارژنین، Ser (S) سرین، Gly (G) گلایسین. در ریبونوکلئیک اسید (RNA)، تیمین (T) با یوراسیل (U) جایگزین شده است.

ریبوزوم یک زیرواحد سلولی است که میزبان فرآیند ترجمه است. RNA پیام رسان (mRNA) به عنوادن الگو برای ساخت پروتئین استفاده می‌شود. پیوند فیزیکی بین توالی‌های نوکلئوتیدی اسیدنوکلئیک (mRNA) و توالی آمینواسیدی پروتئین‌ها، به‌وسیله‌ی مولکول‌های RNA انتقال دهنده (tRNA) انجام می‌گیرد. هنگامی‌که یک کدون مخصوص در mRNA شناخته می‌شود، یک زیرواحد مخصوص آمینواسیدی به

پلی‌پپتید نوساخته متصل می‌شود. ساخت پلی‌پپتید به‌وسیله‌ی کدون‌های مخصوصی تعدیل می‌شود: یک کدون آغاز (AUG یا کدون آغازگر) که متیونین را کد می‌کند و سه کدون پایان (UAA,UGA, یا UAG) که باعث اتمام ساخت پروتئین می‌شود. پروتئین‌های نوساخته معمولاً برای رسیدن به شکل نهایی بالغ خود به پروتئین‌های فیزیولوژیکی چاپرون نیاز دارند زیرا اطلاعات mRNA کامل نیست.

جهش/تنوع

هر فرآیند سلولی که از توالی DNA استفاده می‌کند, می‌تواند تحت تأثیر جهش قرار بگیرد. تغییرات در یک یا چند کدون در قسمت‌های کد کننده‌ی DNA ممکن است در توالی اسیدآمینه‌های سازنده‌ی پروتئین تغییراتی را ایجاد کند. حتی تغییر در مناطق غیر کد کننده‌ی DNA می‌تواند پتانسیل تغییر بیان ژن را داشته باشد, برای مثال تغییر در قدرت پروموتر [۷]. این می‌تواند منجر به ایجاد پروتئینی باشد که به صورت جزئی یا کامل دارای عملکرد معیوب باشد, یا پروتئین تولید نشود. در مقابل برخی جهش‌ها هیچ اثری ندارند یا پروتئین‌های جدیدی را تولید می‌کنند که ممکن است منجر به مزیت بقای موجودات شود (به دست آوردن عملکرد) [۸].

اصطلاح نوع وحشی مربوط به گونه‌ای است که در طبیعت یافت می‌شود. این می‌تواند به معنی یک موجود یا توالی نوکلئوتیدی, مجموعه‌ای از ژن‌ها, یک ژن, و یک محصول ژنی باشد (پروتئین). در اصل نوع وحشی ژن به عنوان الل استاندارد طبیعی در یک مکان, در مقابل هر الل غیر استاندارد جهش یافته مفهوم یافته است.

ساختار DNA می‌تواند سه نوع اصلی جهش داشته باشد: جایگزینی, حذف, و اضافه (در حین نسخه برداری) که به صورت جدا یا ترکیبی ظاهر می‌شود. هر کدام از تتغییرات ساختاری می‌تواند فقط برای یک یا تعداد کمی نوکلئوتید, همه‌ی ژن‌ها, یا قطعات کروموزومی با چندین ژن رخ بدهد.

جهش‌ها همچنین می‌توانند بر طبق اندازه‌ی آنها طبقه بندی شوند و بر ساختار پروتئین بین دو نوع اصلی اختلالات ژنتیکی تأثیر بگذارد: اختلالات ژنومیکی و بیماری‌های مونوژنیک.

اختلالات ژنتیکی

اختلال ژنتیکی هر بیماری است که به علت ناهنجاری در ژنوم شخص به وجود می‌آید, از تغییرات در مقیاس بزرگ کروموزومی به جهش‌های نقطه‌ای شامل:

- اختلالات ژنومی ناشی از کاهش تعداد کپی (یا حذف‌های کوچک) و افزایش تعداد کپی (یا سندرم نسخه برداری کوچک) یا دیزومی یک جانبه (UPD).
- اختلالات مونوژنیک (ناهنجاری‌های توارثی مندلی, گسترش تکرارهای سه تایی و ناهنجاری‌های میتوکندریایی).

حدود ۷۰۰۰ بیماری مونوژنیک شناسایی شده است که اکثر آنها از الگوی توارث مندلی پیروی می‌کنند.

بیماری‌های ژنومیک سطح وسیعی از ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی را در بر می‌گیرند. شامل:

- تغییرات تعداد کپی (CNV) که در آن بخش یزرگی از ماده‌ی ژنتیکی حذف یا دو برابر شده است. مضاعف شدگی‌های کوچک تعداد کپی‌های یک بخش از کروموزوم را افزایش, و دوزاژ ژن‌های مستقر در آن منطقه را بالا می‌برند. ریزحذف‌های کروموزومی باعث فقدان ژن‌های مستقر در آن محل می‌شود. هنگامی که موجودات نتوانند به مقدار کافی و مناسب محصولات ژنی را تولید کنند منجر به از دست رفتن عملکرد بخشی از محصول پروتئینی (haploinsufficiency) و هنگامی که حذف در ارتباط با یک جهش آمورفیک روی سایر الل‌ها باشد باعث فقدان کلی عملکرد می‌شود که در انواع خاصی از سرطان‌ها مشاهده می‌شود مانند جهش ژرمینال توارثی در RB۱ بر روی یک الل در ارتباط با یک ریزحذف سوماتیک اکتسابی روی کروموزوم ۱۳ در سلول‌های تومورال رتینا (فقدان هتروزیگوسیتی یا تئوری Knudson)

- جابجایی‌های متعادل تغییرات ساختاری هستند که شامل مبادله‌ی قطعات ژنتیکی بین دو کروموزوم غیر همتا است و اگر باعث افزایش یا کاهش ماده‌ی ژنتیکی نشود, لزوماً منجر به ایجاد ناهنجاری نمی‌شود. با این حال هنگامی‌که جابجایی متعادل ژن‌هایی را که قبلاً جدا شده بودند را کنار هم می‌آورد ممکن است باعث بیان ژن‌های فیوژن با ویژگی‌های سرطانی شود مانند ژن‌های فیوژن BCR-ABL (t(۹, ۲۲)(q۳۴;q۱۱)) در لوسمی میلوئید مزمن. هنگامی‌که شکست داخل ژنی رخ می‌دهد, جابجایی‌های متعادل می‌توانند مسئول ایجاد یک بیماری مونوژنیک هم باشند.
- جابجایی‌های رابرت‌سونین اتصال سانترومرهای دو کروموزوم آکروسانتریک (کروموزوم‌های ۱۳-۱۴-۱۵-۱۶-۲۱-۲۲-Y) است که آنها بازوهای کوچک خود را از دست داده‌اند.
- حذف‌های بینابینی بیماری‌های ژنومیکی می‌باشند و شامل فقدان بخشی از کروموزوم که تلومر را در بر نمی‌گیرد هستند. این‌ها می‌توانند مسئول سندرم‌های ژن‌های هم‌جوار باشند (برای مثال ۲۲q۱۱, ۲۲q۱۳, سندرم اسمیت-مگنیس, سندرم ویلیامز).
- وارونگی‌های کروموزومی که می‌تواند پاراسنتریک و پری‌سنتریک باشد و همچنین منجر به بیماری شود (مانند هموفیلی B و سندرم هانتر).
- دیزومی‌های تک والدی (UPD).

بیماری‌های مونوژنیک

این‌ها به علت جهش یا جهش‌هایی در یک تک ژن به وجود می‌آیند که مسئول کسب یا از دست دادن عملکرد هستند. شامل:

- **جانشینی‌ها**

a .**جهش‌های بدمعنی** جهش‌های نقطه‌ای هستند که شامل جانشینی یک اسیدآمینه با اسیدآمینه‌ی دیگر است و همیشه باعث ایجاد بیماری نمی‌شود مانند جهش جانشینی هموزیگوس p.Glu۶Val در ژن بتاگلوبین. HBB مسئول ایجاد بیماری کم خونی داسی شکل است.

- جهش بسیار شایع مربوط به بیماری Gaucher که در جمعیت یهودیان اشکنازی دیده می‌شود, تبدیل A به G در نوکلئوتید ۱۲۲۶.c در cDNA ژن اسیدبتاگلوکوزیداز است که منجر به تغییر آسپارژین به سرین در کدون ۳۷۰ می‌شود (p.Asn۳۷۰Ser). این جهش فقط با نوع یک این بیماری در ارتباط است و باقی‌مانده‌ی فعالیت بتاگلوکوزیداز ناشی از این جهش از آسیب مغزی جلوگیری می‌کند. مورد دیگر تبدیل T به C در نوکلئوتید ۱۴۴۸.c است که نمنجر به تبدیل لوسین به پرولین در کدون ۴۴۴ می‌شود (p.Leu۴۴۴Pro). این جهش اغلب و نه همیشه در ارتباط با اشکال نورونوپاتیک این بیمار هنگامی که هموزیگوت است می‌باشد [۹].
- جهش بسیار شایع مسئول فنوتایپ غیر کلاسیک بیماری فابری تبدیل G به A در نوکلئوتید ۶۴۴.c مربوط به cDNA ژن آلفاگالاکتوزیداز است که منجر به تغییر آسپارژین به سرین در کدون شماره‌ی ۲۱۵ می‌شود (p.Asn۲۱۵Ser). این جهش در ارتباط با شکل دیر وقوع این بیماری است و به چاپرون درمانی جواب می‌دهد.

b .**جهش‌های بی‌معنی** جهش‌های نقطه‌ای هستند که باعث ایجاد کدون پایان (UAG, UGA و UAA) و متعاقب آن فروپاشی mRNA واسطه‌ی بی‌معنی (NMD) یا ناتمام ماندن انتهای ساخت پروتئین می‌شوند.

- درتبدیل ۲۰۸C>T.c در ژن IDUA روی کروموزوم ۴, سیتوزین (پیریمیدین) قرار گرفته در موقعیت ۲۰۸ با یک تیمین (پریمیدین) جایگزین می‌شود که یک کدون خاتمه را در موقعیت ۷۰ (p.Gln۷۰* یا p.Q۷۰X) و متعاقب آن فروپاشی mRNA واسطه‌ی بی‌معنی (NMD) را ایجاد می‌کند. فروپاشی mRNA واسطه‌ی بی‌معنی باعث کاهش خطاها در بیان ژن توسط حذف رونوشت mRNA دارای کدون‌های خاتمه‌ی نابالغ می‌شود [۱۱]. این یک شکل نظارتی RNA است و باور بر این است که از بدن در برابر عواقب احتمالی پروتئین‌های کوتاه شده‌ی مداخله‌گر در عملکرد طبیعی حفاظت می‌کند [۱۲]. جهش بی‌معنی p.Gln۷۰* در الل‌های ۱۵٪ تمام موارد مبتلا به موکوپلی‌ساکاریدوز (MPS) نوع یک یافت می‌شود. این جهش در ارتباط با فنوتایپ‌های شدید بالینی MPSI (بیماری

هورلر)، هنگامی که به حالت هموزیگوت وجود دارد است.

-تغییر C به T (c.۶۷۹C>T) در یکی از دی‌نوکلئوتیدهای CpG در ژن GLA که به عنوان نقاط داغ جهش هم شناخته می‌شود، منجر به وقوع جهش بدمعنی p.Arg۲۲۷* و ایجاد شکل کلاسیک بیماری فابری می‌شود [۱۳].

c. **جهش‌های تغییرچارچوب** حذف و اضافه‌هایی از نوکلئوتیدها هستند که مضربی از سه درواز DNA نمی‌باشند که منجر به ایجاد خطا در قالب خواندن ژن می‌شوند. همچنین اغلب باعث ایجاد کدون خاتمه‌ی زودرس همراه با فروپاشی mRNA واسطه‌ی بی‌معنی یا برش پروتئین می‌شود (برای مثال مضاعف شدن مکان گوانین در موقعیت ۸۴.c مربوط به DNA مکمل (c.۸۴insG) ژن GBA در مکان ۱q۲۱ که باعث جهش تغییرچارچوب و تغییر در قالب خواندن در بیماری Gaucher می‌شود هنگامی که به حالت هموزیگوت (نوع دو) یا هتروزیگوت مرکب برای الل جهش یافته‌ی متفاوت GBA باشد.

d. **جهش‌های اسپلایس** جهش‌هایی هستند که در آنها نوکلئوتیدها در مکان‌های خاص مرتبط با اسپلایسینگ اینترون‌ها از mRNA اولیه به mRNA بالغ جایگزین می‌شوند. جهش‌ها در مکان‌های استاندارد اسپلایسینگ قرار گرفته در مرز اینترون-اگزون (GT در محل دهنده و AG در محل پذیرنده)، ممکن است منجر به باقی‌ماندن قطعات DNA اینترونی در mRNA، یا جدا شدن کل اگزون از mRNA شود (پرش اگزونی). ژنوم یوکاریوت‌ها به‌طور طبیعی حاوی تعدادی مکان اسپلایسینگ است که به نام مکان‌های اسپلایسینگ رمزی شناخته می‌شوند که عموماً خاموش‌اند یا فقط در سطوح پایین مورد استفاده قرار می‌گیرند مگر اینکه توسط جهش در مجاورت دقیق مکان‌های اسپلایسینگ فعال شوند. اگر که فعال شوند، مکان‌های اسپلایسینگ رمزی ممکن است مورد استفاده قرار گیرد و منجر به ایجاد بیماری‌های ژنتیکی شود [۱۴]. علاوه بر این جایگزینی بازها منجر به ظاهر شدن جهش‌های بدمعنی خاموش می‌شود که می‌تواند منجر به اسپلایسینگ نامعمول به دلیل جهش در توالی تقویت کننده‌ی اسپلایسینگ اگزون شود.

- **گسترش تکرارهای سه تایی** (تکرارهایی از بخش از DNA حاوی سه نوکلئوتید) دسته‌ی مجزایی هستند که به عنوان جهش‌های پویا نیز شناخته می‌شوند (تعداد تکرارها ممکن است از یک نوع به نوع دیگر تفاوت داشته باشند). بر ای مثال بیماری هانتیگتون دارای الگوی توارث اتوزوم غالب است که در ارتباط با افزایش تکرارهای CAG در ژن HD روی کروموزوم شماره‌ی چهار انسانی است. افرادی با بیش از ۳۶ تکرار CAG، ناکارآمدی پیشرونده‌ی حرکتی، شناختی و روانی را نشان می‌دهند. دیستروفی میوتونیک که به دلیل گسترش تکرارهای سه تایی CTG در سمت ۳ ژن DMPK به‌وجود می‌آید نیز یک بیماری نورولوژیک دارای الگوی توارثی اتوزوم مغلوب است که در نسل‌های بعدی با کاهش سن وقوع و افزایش شدت در خانواده همراه است (Anticipation). این موضوع به دلیل این حقیقت رخ می‌دهد که طول تکرارهای CTG در هر نسل متوالی افزایش پیدا می‌کند، مخصوصاً هنگامی که جهش از طریق مادر منتقل شده باشد، احتمالاً حالت شدید این بیماری بعداً بروز پیدا می‌کند.

Variants of unknown significance (VUS) نشان دهنده‌ی جهش‌های مبهم یا نامشخص مربوط بخ بیماری‌زایی است که در نشریات، داده پایگاه‌های جهش و بالین مشخص نشده است. توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) اغلب این‌گونه تغییرات اللی را در ۲۰۰۰۰-۲۲۰۰۰ ژن شناخته شده مشخص می‌کند. برای مثال p. (Leu۳Pro), p. (Arg۱۱۸Cys), p. (Ser۱۲۶Gly), p. (Arg۱۴۳Thr)، این‌ها VUS های مختلفی از ژن GLA هستند که به احتمال بالا خوش‌خیم‌اند برخلاف انواع پاتوژنیک آن‌ها که مسئول ایجاد بیماری فابری هستند. این VUS ها یک چالش تفسیر بالینی را مطرح، و وضعیت دشواری را در مشاوره‌ی ژنتیک را ایجاد می‌کند [۱۳].

یک واریانت یا جهش به عنوان هرگونه تغییر در توالی DNA شناخته می‌شود در حالی‌که پلی‌مورفیسم حالت غیرپاتوژنیک تغییر توالی DNA است که در جمعیت شایع است. در این حالت به هیچ الل واحدی به عنوان توالی استاندارد اشاره نشده است. در عوض دو یا چند گزینه‌ی معادل قابل قبول وجود دارد. حد مطلق بین پلی‌مورفیسم و واریانت حداقل فراوانی الل (MAF) یعنی یک درصد است (با توجه به تعریف، پلی‌مورفیسم دارای MAF>۱٪ است). اگر که فراوانی کمتر از یک درصد باشد، الل در دسته بندی واریانت قرار می‌گیرد. برای مثال فراوانی طبیعی الل p.Asp۳۱۳Tyr یا p.D۳۱۳Y در جمعیت حدود ۰.۵ درصد است. افراد دارای نوع خوش‌خیم این واریانت هیچ علامت بالینی از بیماری فابری را از خود نشان نمی‌دهند اما گاهی اوقات ممکن است کاهش فعالیت آلفا-گالاکتوزیداز پلاسما در آنها مشاهده شود (کمبود