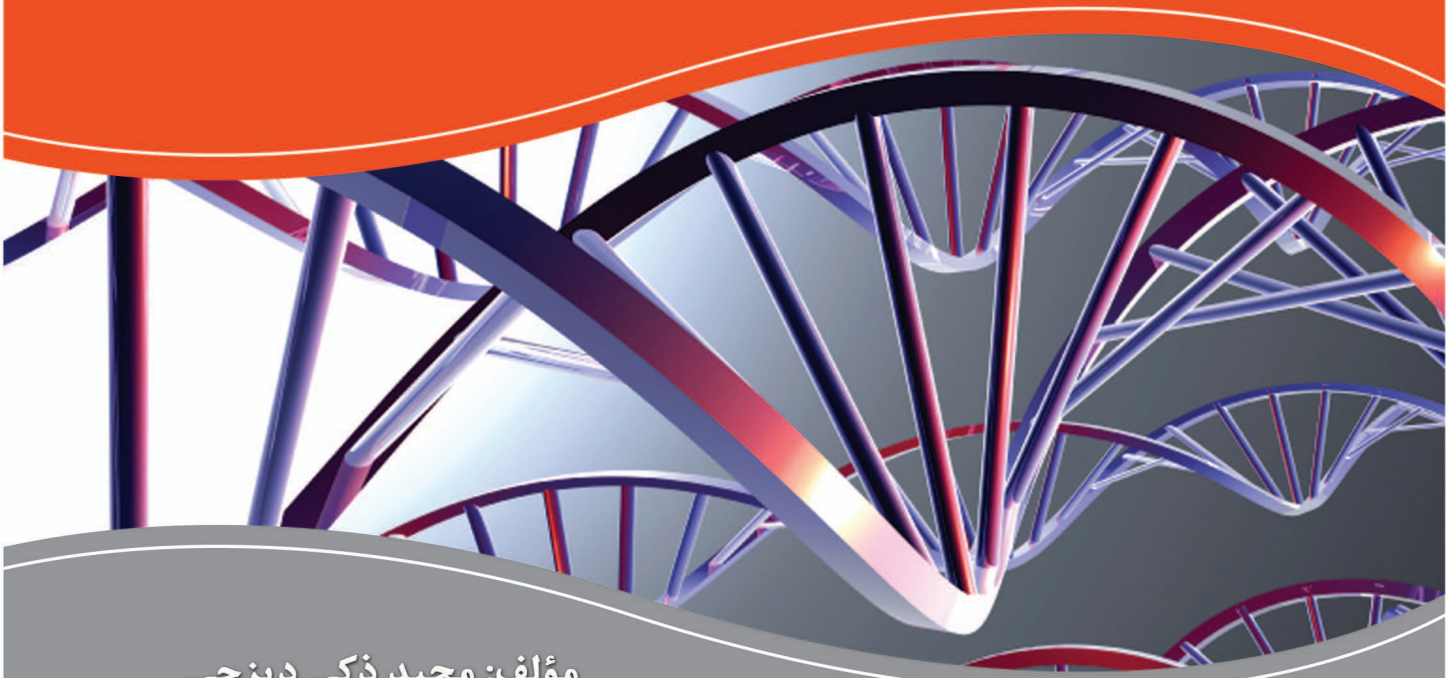
مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان راه دانش

فرهیختگان

نمونه

ژنتیک

درسنامه - نکات کلیدی - تست های فصل به فصل



مؤلف: مجید ذکی دیزجی

دکتری دانشگاه تهران

به نام خالق

ژنتیک

تألیف و گردآوری: مجید ذکی دیزجی

« دکتری دانشگاه تهران »

مؤسسه علمی آموزشی فرهیختگان راه دانش

قبولی، کمترین موفقیت شماست

مقدمه:

موسسه علمی آموزشی فرهیختگان راه دانش با هدف ارائه کیفی ترین خدمات آموزشی و با تلاش گسترده توانست مجموعه‌ای از خدمات آموزشی را که از نظر علمی، به روز بودن مطالب، پوشش دادن مطالب رفرنس‌ها و بازدهی در زمره بهترین‌ها است ارائه دهد.

مشاوره و پشتیبانی تحصیلی:

مشکل عدیده ای که بیشتر داوطلبان با آن مواجه هستند و هر ساله با وجود صرف هزینه‌های مالی و زمان زیاد نمی توانند در آزمون قبول شوند به این دلیل می‌باشد که داوطلبان آگاهی کافی از منابع مطالعاتی، روشهای مطالعه و مرور مطالب صحیح، روشهای تست زنی و مدیریت زمان را ندارند بنابراین موسسه فرهیختگان جهت تحکیم رسالت خود که همواره ارتقاء کیفیت آموزش بوده است جمعی از برترین مشاورین و رتبه‌های تک رقمی را به خدمت گرفته است تا با ارائه منابع مطالعاتی کاربردی، آموزش روش‌های مطالعه و مرور مطالب هر درس، نحوه تستزنی صحیح و برنامه مطالعاتی روزانه و هفتگی به داوطلبان، آنها را از سردرگمی درآورده و با ایجاد انگیزه و تمرکز در داوطلبان سبب موفقیت آنها در آزمون گردد.

بسته‌های آموزشی موسسه:

بسته‌های آموزشی که به داوطلبان ارائه می‌گردد حاصل ماه‌ها تلاش بی پایان گروه علمی موسسه (که ترکیبی از رتبه‌های تک رقمی دکتری و کارشناسی ارشد و اساتید دانشگاه‌های تهران) می‌باشد که با در نظر گرفتن منابع وزارت بهداشت تالیف گردیده است. در این بسته‌ها تلاش شده است که درسنامه به صورت شرح جامعی از دروس ارائه گردد و جهت تفهیم بیشتر مطالب، نکات کلیدی منابع وزارت بهداشت و نکات تستی سوالات کنکور سال‌های اخیر نیز به درسنامه اضافه گردیده است و جهت محک و خودآزمایی داوطلبان، تست‌های هر فصل همراه با پاسخنامه گنجانده شده است. به این ترتیب بسته‌های آموزشی موسسه فرهیختگان را از نظر پوشش دادن سرفصل های آزمون به مجموعه‌ای کم نظیر تبدیل نموده به نحوی که داوطلب با مطالعه و جمع‌بندی بسته های آموزشی موسسه همراه با مطالعه منابع وزارت بهداشت براحتی پاسخ‌گوی بیشتر سوالات کنکور خواهد بود.

بسته‌های آموزشی موسسه هر سال ویرایش و به روز گردیده و نکات، مطالب و تست‌های جدید نیز به آن اضافه می‌گردد.

آزمونهای آزمایشی :

داوطلبان رشته‌های مختلف بایستی جهت محک و خودآزمایی خود و جمع‌بندی مطالب بایستی برنامه ریزی مطالعاتی صحیح داشته باشند. موسسه با در نظر گرفتن شرایط داوطلبان مختلف اقدام به برگزاری آزمون‌های آزمایشی ۹مرحله‌ای و ۳ مرحله‌ای در ۲۸ رشته نموده است.

۲ نکته بارزی که آزمون‌های آزمایشی موسسه فرهیختگان را از دیگر موسسات متمایز می‌نماید این است که در آزمون‌های آزمایشی موسسات دیگر، سوالات زبان به صورت جامع و کلی طرح می‌گردد که این موضوع سبب سردرگمی داوطلبان گردیده و داوطلبان نمی دانند مطالعه درس زبان انگلیسی را از کدام منبع مطالعاتی شروع کنند، به همین دلیل اکثریت قریب به اتفاق داوطلبان مطالعه درس زبان را رها نموده و این موضوع لطمه بزرگی به داوطلب وارد می‌کند به نحوی که ممکن است داوطلب در چندین درس یک رشته تسلط کافی داشته باشد و در آزمون اصلی نیز درصدهای خوبی را کسب کرده باشد ولی با توجه به اینکه درس زبان را مطالعه نکرده معمولا این درس را سفید و یا درصد بسیار ضعیفی کسب نماید که این مقوله سبب عدم قبولی داوطلب با وجود شایستگی‌های علمی وی می‌گردد. موسسه فرهیختگان جهت برطرف نمودن این مشکل و چه بسا معضل، اقدام به ارائه طرح درس و سرفصل زبان انگلیسی در آزمون‌های آزمایشی خود نموده تا داوطلبان بتوانند با برنامه ریزی صحیح مطالعه زبان انگلیسی(که ضریب بالایی دارد) را انجام داده و دچار سردرگمی نشوند، این روش سبب می‌شود که داوطلب با طبقه بندی مبحثی، درس زبان را مطالعه نمایند.

نکته دوم اینست که فواصل زمانی آزمون‌های آزمایشی (۶مرحله طبقه بندی و ۳ مرحله جامع) با توجه به حجم مطالب تنظیم گردیده است، تا داوطلب بتواند با مطالعه بدون استرس و صحیح و مرور و جمع بندی مطالب به آمادگی کامل دست یابد.

داوطلبان می‌توانند بعد از ثبت نام جزوه روش‌های مطالعه صحیح، روشهای مرور و تست‌زنی را به صورت رایگان از موسسه دریافت نمایند.

کلاسهای آمادگی :

با توجه به این که بیشتر دانشجویان در دانشگاه به دلیل ساعات کلاسی کم، موفق به یادگیری مطالب دروس تخصصی نمی‌شوند و با مطالعه چند باره جزوات نیز، بسیاری از نکات برای آنها قابل فهم و یادگیری نمی‌باشد. موسسه فرهیختگان با در نظر گرفتن شرایط داوطلبانی که امکان استفاده از کلاس‌های آمادگی حضوری را ندارند اقدام به تهیه و تدوین DVDهای آموزشی (با استفاده از تدریس اساتید برتر دانشگاه‌های تهران) در دروس مختلف نموده است. سبک تدریس در این کلاس‌ها بمانند کلاس‌های حضوری شامل شرح درس، نکته گویی و حل تست می‌باشد.

داوطلبان رشته‌های مختلف می‌توانند جهت بهره‌گیری از خدمات آموزشی موسسه (بسته‌های آموزشی، آزمون‌های آزمایشی، کلاس‌های آمادگی و مشاوره و پشتیبانی تحصیلی) می‌توانند به نمایندگی‌های سراسر کشور مراجعه نموده و یا با دفتر مرکزی موسسه ۲۴ ۹۵ ۹۷ ۶۶ - ۰۲۱ تماس حاصل فرمایند.

امید است که در سایه حق تعالی و بهره‌مندی از تلاش خود و خدمات آموزشی موسسه شما عزیزان به موفقیت‌های بزرگتری دست یابید.

با آرزوی موفقیت

مدیریت موسسه فرهیختگان راه دانش

مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان راه دانش

تاریخچه
و
قوانین مندل

تاریخچه

طبق توافق علمی فعلی، بشر امروزی(Homo sapiens) در حدود ۲۰۰,۰۰۰ سال قبل در آفریقای شرقی می-زیسته است. وراثت از دیرباز مورد توجه بشر بوده است؛ کنده کاری‌هایی با قدمت حداقل ۶۰۰۰ سال قبل شجره نامه‌هایی را نشان می‌دهد که نشان دهنده نحوه انتقال برخی ویژگی‌های یال اسب می‌باشند. فیلسوف‌ها و پزشکان یونان باستان مثل ارسطو و بقراط بر این باور بودند که ویژگی‌های مهم انسان توسط منی تعیین می‌شود که از خون قاعدگی به عنوان محیط کشت و از رحم به عنوان انکوباتور استفاده می‌کند. کشف اسپرم و تخمک در قرن هفدهم توسط لیون هوک و دگراف (DeGraaf) خط بطلانی بر این باور بود. Pierre de Maupertuis با بررسی شجره‌های صفات و اختلالاتی مانند پلی‌داکتیلی و آلبینیسم به تفاوت در نحوه توارث این دو بیماری پی برد. جوزف آدامز (۱۸۱۸-۱۷۵۶) مکانیسم‌های متفاوت توارث را شناسایی و در مورد ویژگی‌های فرضی وراثتی بیماری‌ها بیانیه‌ای منتشر کرد که این بیانیه به عنوان پایه‌ای برای مشاوره ژنتیک در نظر گرفته شد.

درک فعلی ما از ژنتیک انسانی مدیون کارهای کشیش اتریشی، گریگور مندل(۸۴-۱۸۲۸) است که نتایج حاصل از آمیزش‌های گیاه نخود فرنگی (Pisum sativum) را در سال ۱۸۶۵ منتشر کرد. یافته‌های مندل در سال ۱۹۰۰ درست ۱۶ سال پس از مرگ وی توسط De Veris، Correns و Tschermak تایید شد و بدین ترتیب قوانین مندل دوباره کشف شد. کارهای مندل را می‌توان کشف ژن‌ها و چگونگی وراثت آنها در نظر گرفت. اصطلاح **ژن** اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط جانسن (Johanssen) از کلمه پانژن (ارایه شده توسط دی وریس) اقتباس شد. خود کلمه پانژن از اصطلاح پانژنزیس(Pangenesis) گرفته شده که در سال ۱۸۶۸ توسط داروین به کار رفته است. اکنون اصطلاح **مندلی** به پاس کارهای مندل به الگوی توارث صفات تک‌ژنی و بیماری‌هایی با نقایص تک‌ژنی به کار می‌رود.

از نیمه قرن ۱۹ پس از پیشرفت تکنیک‌های رنگ آمیزی سیتوژنتیکی کروموزوم‌ها (chromosome، کروما به معنای رنگ و زوما به معنای جسم، بدن) مشاهده شدند. کروموزوم‌ها توسط ناجلی (C. Von Nagli) در سال ۱۸۴۲ کشف شدند. اصطلاح **کروموزوم** توسط والدیر (W. Waldyer) در سال ۱۸۸۸ به کار رفت. در سال ۱۹۰۲ والتر ساتن (Walter Sutton) و تئودور بوری (Theodour Boveri) به طور مستقل کروموزوم‌ها را حاملین عامل‌های وراثتی یا ژن‌ها عنوان کردند. سپس توماس مورگان (Thomas Morgan) تئوری کرموزومی ساتن را به تئوری ژن تبدیل کرد. در دهه ۱۹۲۰ اصطلاح ژنوم که ادغامی از کلمه ژنوم (genom، کلمه آلمانی برای ژن) و ome برگرفته از کروموزوم بود، وارد فهرست لغات علمی شد. بعد از برقراری ارتباط بین توارث مندلی و کروموزوم، تعداد کروموزوم انسان توسط تئوفیلوس پینتر (Theophilus Painter) ۴۸ عدد عنوان شد. اما در سال ۱۹۵۶، یعنی سه سال بعد از پیشنهاد الگوی صحیح ساختارDNA، تعداد صحیح کروموزوم‌ها(۴۶ کروموزوم) توسط تیجو لوان (Tjio-Levan) مشخص شد. در سال ۱۹۵۳ ساختار DNA توسط واتسون و کریک (و به کمک کارهای قبلی فرانکلین و ویلکینز) کشف شد. البته قبلا اسید نوکلئیک در سال ۱۸۴۹ کشف شده بود و در سال ۱۹۲۸ گریفیث (Griffith) حین کار روی دو سویه استرپتوکوکوس متوجه شده بود که ویژگی‌های یک سویه می‌تواند بوسیله چیزی که او **اصل**

ترانسفورماسیون[1] نامید، به دیگری منتقل شود(تبدیل باکتری غیر بیماری‌زا با کپسول ناصاف (R) به باکتری بیماری زا با کپسول صاف(S)). اوسوالد آوری (Oswald Avery)، مکلین مک کارتی (Maclyn McCarty) و کولی مک لود (Colin MacLeod) در سال ۱۹۴۴ هنگامی که آزمایش روی استرپتوکوکوس پنومونیا را تکرار می-کردند، نشان دادند اسید نوکلئیک (DNA) عامل ترانسفورماسیون و حاوی اطلاعات وراثتی است.

◆ جان دالتون که به دلیل تئوری اتمی‌اش معروف است توارث خاصی که امروزه توارث وابسته به جنس یا x می-گوییم در رنگ کوری (کوررنگی) و هموفیلی مشاهده کرد. به همین خاطر رنگ کوری به نام دالتونیسم (Daltonism) نیز معروف است.

◆ در سال ۱۹۰۰ کار مندل دوباره مطرح شد و مقاله او تقریبا همزمان توسط دی وریس (De Veris از هلند)، کورنز (Correns از آلمان) و ون تسچر ماک (Von Tschermak از اتریش) نقل قول گردید و این مرحله آغاز حقیقی ژنتیک پزشکی بود.

◆ اولین صفت تک ژنی توسط ویلیام باتسون (William Bateson) و آرچیبلد گارود (Archibald Garrod) شناسایی شد. آنها پیشنهاد دادند که آلکاپتونوری یک بیماری مغلوب است. در این بیماری به دلیل ناتوانی بیمار در متابولیسم هموجنتیسیک اسید، ادرار این افراد در معرض قلیا یا هوا تیره می‌شود. در نوزادان تغییر رنگ پوشک بچه دیده می‌شود و بزرگسالان به آرتریت در مفصل بزرگ مستعد هستند.

◆ گارود با توجه به اینکه در بیماری آلکاپتونوری ارثی یک فرایند شیمیایی دخیل است، برای اولین بار اصطلاح **خطاهای مادرزادی متابولیسمی** (inborn error of metabolism) را در سال ۱۹۰۸ به کار برد.

◆ کم خونی داسی شکل اولین صفت ژنتیکی است که درسطح مولکولی تعیین شد و محل جهش مشخص شد. اینگرام (Ingram) درسال ۱۹۵۷ با روش پر زحمت توالی یابی پروتئین، توالی تغییر یافته هموگلوبین را مشخص نمود.

◆ در سال ۱۹۱۱، نحوه توارث اولین ژن انسانی مربوط به صفت رنگ کوری توسط ویلسون (Wilson) به صورت وابسته به کروموزوم X اعلام شد.

◆ ویکتور مک‌کیوسیک (Victor Mckusick) پزشک آمریکایی لیست بیماری‌ها و صفات تک‌ژنی را به صورت کاتالوگی از سال ۱۹۶۶ چاپ می‌کرد، تا اینکه بعدا این کاتالوگ به صورت الکترونیکی از طریق اینترنت به عنوان OMIM در دسترس قرار گرفت.

◆ توالی یابی ژنوم ۱۸۰ میلیون بازی درزوفیلا ملانوگاستر در سال ۱۹۹۹تکمیل شد. امروزه ازمگس سرکه در زمینه‌های بیولوژی تکوین استفاده می‌شود.

◆ پروژه ژنوم انسان از سال ۱۹۹۰ شروع شد و در سال ۲۰۰۳ (دو سال زودتر از زمان برنامه ریزی شده) به پایان رسید. در پروژه ژنوم انسان حدود ۹۹/۹۹ ٪ ژنوم انسان توالی یابی شد.

[1]Transforming principle

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

◆ در سال ۲۰۰۶ تکنیکی به نام هاپلوتایپ ژنتیکی پیش از لانه گزینی PGH[1] معرفی شد. در این تکنیک همانند PGD[2] ، پس از انجام لقاح در آزمایشگاه (IVF) یک سلول از رویان جدا می‌شود و DNA آن برای یک سری ماکرهای DNA که پیوستگی نزدیک با ژن دارند بررسی می‌شوند، بدون اینکه نیازی به اطلاعات قبلی و دقیقی از جهش عامل بیماری داشته باشیم.

◆ در سال ۲۰۰۷ اولین گزارش نقشه هاپلوتایپی (Haplotype Map) با ۳,۱ میلیون SNP در دسترس قرار گرفت. هدف پروژه بین المللی HapMap پیدا کردن مناطقی از کروموزوم بود که در آن مناطق واریانت‌های ژنتیکی بین افراد مختلف یکسان هستند.

◆ پروژه بین المللی ۱۰۰۰ ژنوم در ۲۰۰۸ شروع و در ۲۰۱۰ نتایج منتشر گردید. هدف از این پروژه توالی یابی ژنوم ۱۰۰۰ فرد از مناطق مختلف دنیا برای پیدا کردن تنوع‌های ژنتیکی با حداقل فراوانی ۱٪ در جمعیت‌های مورد مطالعه بود. هم اکنون فازهای دیگر پروژه در حال انجام است.

ژنتیک در واقع مطالعه مکانیسم توارث است که به عنوان انتقال ویژگی‌ها و صفات از والدین به زاده‌ها و چگونگی بروز آنها تعریف می‌شود. **ژن** به واحد عملکردی (functional unit) ژنوم که حاوی اطلاعات ژنتیکی برای یک یا چند محصول (پروتئین یا RNA) است گفته می‌شود. ژنوم انسان بر اساس تخمین‌های موجود کمی بیش از ۲۵۰۰۰ ژن دارد. طی قرن بیستم با پیشرفت‌های حوزه پزشکی سهم بیماری‌های ژنتیکی(مثلا در مرگ و میر قبل از تولد) افزایش یافته است. با اینکه احتمالا تعداد واقعی موارد با عوامل منحصرا ژنتیکی ثابت باقی مانده، اما به دلیل کاهش سایر عوامل مثل عفونت‌ها، مقدار نسبی بیماری‌های ژنتیک در کل افزایش یافته است. البته در بیماری‌های مزمن دوره بزرگسالی(مثل آلزایمر، تخریب ماکولار، کاردیومیوپاتی و دیابت شیرین)، به طور قطع سهم ژنتیک به خاطر افزایش امید به زندگی افزایش یافته است.

◆ **بروز (Incidence)**: به میزان موارد جدید بیماری در هنگام تولد دلالت دارد.

◆ **شیوع (Prevalence)**: به نسبتی از جمعیت مبتلا در هر زمان اشاره دارد.

◆ شیوع یک بیماری ژنتیکی معمولا کمتر از میزان بروز آن است. این به دلیل کاهش امید به زندگی و بیماری‌های دیر شروع شونده می‌باشد.

◆ **فراوانی (Frequency)**: این اصطلاح واژه عمومی است و ویژگی علمی ندارد. این واژه اغلب در محاسبه فراوانی ژنی معادل با بروز در نظر گرفته می‌شود.

◆ **مادرزادی (Congenital)**: به بیماری گفته می‌شود که در لحظه تولد بیماری وجود داشته باشد. تمام اختلالات ژنتیکی مادرزادی نیستند (بیماری هانتینگتون) و تمام ناهنجاری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند(مثل سندرم الکل جنینی).

[1]Preimplantation Genetics Haplotype
[2]Preimplantation Genetics Diagnosis

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

بیماری ارثی نوعی بیماری ژنتیکی است که از والدین به فرزند منتقل می‌شود. ترکیب ژنتیکی فرد را **ژنوتیپ**، و بیان ژنوتیپ به صورت صفت یا بیماری قابل مشاهده را **فنوتیپ** می‌گویند. به جایگاه یک ژن بر روی کروموزوم یا مولکول DNA **لوکوس** یا جایگاه ژنی گفته می‌شود و به هر یک از نسخه‌های یک ژن در جمعیت **آلل** گفته می‌شود. هر فردی برای یک ژن دو آلل می‌تواند داشته باشد. اما در جمعیت تعداد آلل ها برای یک ژن می‌تواند خیلی بیشتر باشد. جایگاه ژن‌ها در روی کروموزوم‌ها برای هر گونه‌ای مشخص و در تمام افراد گونه یکسان است. اختلالات ارثی به صورت مرسوم به **تک ژنی** (مانند آلکاپتونوری، آلبنیسم و سیستینوری)، **کروموزومی** (سندروم داون) و **چند عاملی** (مانند شکاف کام و لب، فشار خون و دیابت شیرین) تقسیم می‌شوند. **بیماری‌های ژنتیکی سوماتیک اکتسابی**، گروه دیگری است که باید در نظر گرفت. در این گروه بیماری‌هایی قرار دارند که بر اثر تجمع جهش‌ها در طول زندگی بوجود می‌آیند، مانند سرطان غیر ارثی، سندرم مک کیون-آلبرایت (McCune- Albright) که بیماری ارثی نیست و ناشی از جهش‌های سوماتیکی بعد لقاح در ژن GNAS1 است. با افزایش سن، بروز این نوع بیماری‌ها بیشتر می‌شوند. **اختلالات میتوکندری** نیز در اثر تغییرات کروموزوم میتوکندی به وجود می‌آیند.

◆ در ۴۰ تا ۵۰ درصد سقط‌های سه ماهه نخست بارداری یک ناهنجاری ژنتیکی وجود دارد. تقریبا حدود ۵ تا ۷ درصد بارداری‌های شناخته شده داراری ناهنجاری کروموزومی هستند و حدود یک-ششم تمام بارداری‌های شناخته شده سقط (miscarriage) می‌شوند.

◆ ۲ تا ۳ درصد همه نوزادان حداقل یک ناهنجاری عمده دارند. بروز ناهنجاری‌های کروموزومی $\frac{۱}{۲۰۰}$ (٪۰,۵) و تک ژنی $\frac{۱}{۱۰۰}$(٪۱) است.

◆ ناهنجاری‌های ژنتیکی عامل ۵۰ درصد نابینایی‌های دوران بچگی، ناشنوایی‌ها و مشکلات یادگیری و مرگ و میرها می‌باشند. همچنین ۵ درصد از جمعیت انسانی را در سن ۲۵ سالگی مبتلا می‌کنند.

ژنتیک پایه

آزمایش‌ها و قوانین مندل

در آزمایشات تولید مثلی بر روی نخود فرنگی، مندل صفات متضاد را مورد مطالعه قرار داد. در هر آزمایش نخودهایی را انتخاب کرد که تنها در یک صفت با هم متفاوت بودند. برای مثال در آمیزش سویه‌های خالص سازی شده بلند با سویه‌های کوتاه تمامی نوزادان نسل اول(First Filial) که با F1 نشان می‌دهند، بلند بودند. از خودلقاحی گیاهان F1، هر دو گیاه بلند و کوتاه به نسبت ۳ به ۱ به دست می‌آید (شکل ۱-۱). صفاتی که در هیبریدهای F1 تظاهر می‌یابند به عنوان **غالب** (Dominant) و آنهایی که دوباره در نسل F2 دیده می‌شوند **مغلوب** (Recessive) نامیده شدند. پیشنهاد مندل این بود که هر یک از صفات مورد مطالعه به وسیله یک جفت فاکتور کنترل می‌شود که

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۰۲۱-۶۶۹۷۹۵۲۴

هر یک از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسد. به گیاهان کاملا خالص‌سازی شده با دو ژن یکسان که در آمیزش‌های اول به کار رفتند **هموزیگوت** و گیاهان هیبرید F1 که دارای یک ژن بلندی و یک ژن کوتاهی هستند **هتروزیگوت** اتلاق می‌شود. به ژن‌های مسئول صفات متضاد نیز **آللومورف** (Allelomorph) یا به اختصار آلل گفته می‌شود. روش دیگر برای تعیین ژنوتیپ در فرزندان، تهیه مربع پانت است (شکل ۱-۲).

بر اساس آزمایش‌های مندل، سه اصل اساسی پایه‌ریزی شد که به قوانین **یکنواختی**[۱]، **تفکیک**[۲]، و **جور شدن مستقل**[۳] معروف هستند.

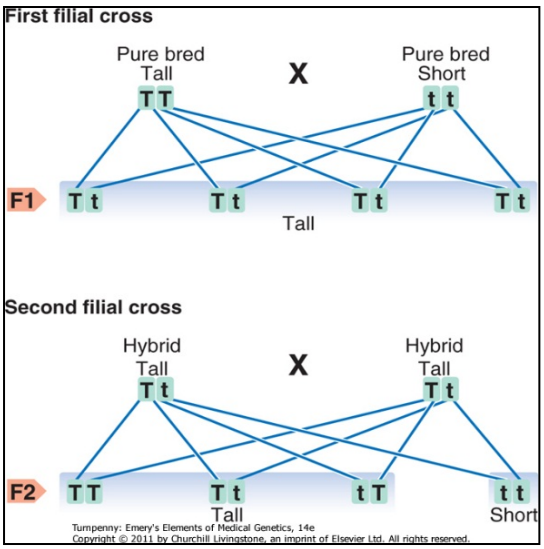
قانون یکنواختی: با آمیزش دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت (AA×aa) تمام فرزندان نسل F1 یکسان و هتروزیگوت هستند. به عبارتی دیگر برخلاف تصور قبلی (فرضیه آمیخته شدن یا blending) صفات با هم مخلوط نمی‌شوند و می‌توانند در نسل‌های بعدی دوباره ظاهر شوند.

قانون تفکیک: هر فرد دارای دو ژن (آلل) برای هر صفت خاص است و تنها یکی از آنها را در هر بار می‌تواند منتقل نماید. در هنگام تقسیم میوز آلل‌های یک ژن از هم جدا شده و وارد گامت‌های مستقل می‌گردند. استثناهای نادر این قانون زمانی رخ می‌دهد که آلل‌های یک ژن هنگام تقسیم اول میوز به دلیل عدم تفکیک کروموزوم‌ها (nondisjunction، به فصل ۲ مراجعه کنید) نمی‌توانند از هم جدا شوند.

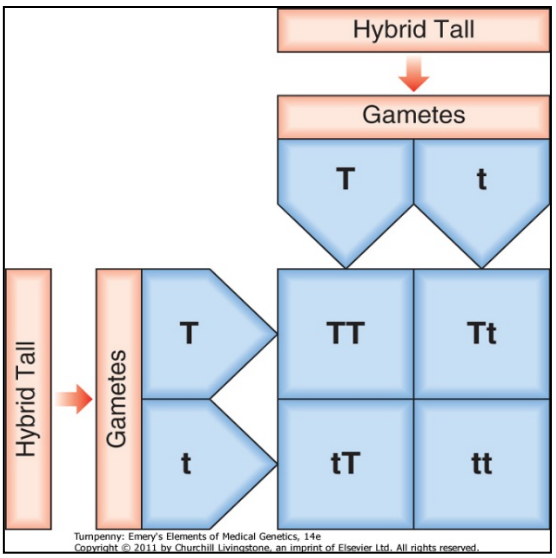
قانون جورشدن مستقل: اعضا جفت ژن‌های مختلف، به طور مستقل از هم در انتقال به فرزندان تفکیک می‌شوند. در پروفازI میوز هنگامی که تترادها تشکیل می‌شوند، کروموزوم‌ها به صورت مستقل از هم بر روی رشته‌های دوک تقسیم قرار می‌گیرند. این مطلب همیشه صدق نمی‌کند، زیرا ژن‌های موجود بر روی یک کروموزوم به ویژه ژن‌های مجاور تمایل دارند با هم به ارث برسند زیرا آنها به هم پیوسته‌اند(linkage، به فصل ۸ مراجعه کنید).

[1] Uniformity
[2] Segregation
[3] Independent assortment

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱



شکل ۱-۱ یکی از آزمایشات تولید مثلی مندل و اینکه چگونه نتایج را تفسیر می‌کرد(برگرفته ار کتاب امری).



شکل ۱-۲. مربع پانت نشان دهنده روش‌های متفاوت تفکیک ژن‌ها و ترکیب آنها در دومین آمیزش فرزندان حاص از شکل ۱-۱. تهیه مربع پانت روش ساده برای نشان دادن ترکیبات احتمالی گامت‌ها در آمیزش‌های مختلف است(برگرفته از

◆ واژه‌های آلل، ژنتیک، هموزیگوت و هتروزیگوت به وسیله Bateson، واژه‌های غالب و مغلوب به وسیله مندل و واژه‌های ژن،فنوتیپ و ژنوتیپ به وسیله Johannsen پیشنهاد شده‌اند.

◆ هنگامی که آللی با وجود حضور آلل های دیگر (مغلوب) فنوتیپ خود را نشان می‌دهد اثر غالب دارد. معمولا آلل غالب را با حروف بزرگ (A) و مغلوب با حروف کوچک(a) نشان داده می‌شود.

◆ وجود آلل‌های متعدد برای یک لوکوس به عنوان **پلی مورفیسم** تعریف می‌شود. البته فراوانی هر آلل باید بیشتر از یک درصد باشد. اگر فراوانی آللی کمتر از یک درصد باشد جزو آلل‌های نادر قرار می‌گیرد.

◆ **فنوکپی**: هنگامی که فنوتیپ مشابه یک بیماری بروز می‌کند اما دلیل نقص ژنتیکی نیست بلکه محیطی است. مثل راشیتیسم که در اثر کمبود ویتامین D بوجود می‌آید. یا کاهش هموگلوبین به خاطر کمبود ویتامین B12.

◆ **ژنوکپی**: فنوتیپ‌های یکسان ناشی از عوامل ژنتیکی با جایگاه‌های ژنی متفاوت. برای مثال داشتن فرزند ناشنوا از دو والد ناشنوا، بدلیل اینکه ناشنوایی والدین به خاطر نقص در ژن‌های متفاوت می‌باشد.

تشخیص خالص بودن یک ژنوتیپ

الف) آزمون کراس

برای اینکه ژنوتیپ دانه‌ای که فنوتیپ غالب را نشان می‌دهد، مشخص شود از آزمون چلیپایی (Testcross) استفاده می‌شود. در این آزمون دانه مورد نظر با دانه‌ای که صفت مغلوب را نشان می‌دهد آمیزش داده می‌شود. در

صورتی که ژنوتیپ دانه خالص (هموزیگوت) باشد تمام زاده‌ها صفت غالب را نشان می‌دهند.

$$Aa \times Aa \Downarrow Aa$$

(صفت غالب)

$$Aa \times Aa \Downarrow \frac{۱}{۲}Aa \quad \frac{۱}{۲}aa$$

(صفت غالب) (صفت مغلوب)

ب) خودلقاحی و لقاح با والد

روش دیگر برای تشخیص ژنوتیپ موجودی با صفت غالب خود لقاحی یا لقاح با والد (Backcross) است. در این روش موجود با خود یا یکی از والدین آمیزش داده می‌شود. در صورتی که بین فرزندان صفت مغلوب دیده شود نتیجه گرفته می‌شود که ژنوتیپ موجود هتروزیگوت بوده است.

آمیزش‌های تری، تترا و ... هیبرید

برای بدست آوردن نسبت‌های ژنوتیپی و فنوتیپی در آمیزش‌های تری، تترا و ... هیبرید، ابتدا نسبت‌ها را برای تک تک صفات بدست آورده و برحسب ژنوتیپ مورد نظر در هم ضرب می‌کنیم.

مثال: چه نسبیت از زاده‌های حاصل از آمیزش AABbDdEe با خودش دارای ژنوتیپ AABBDdee هستند؟

نسبت ژنوتیپ AA به تنهایی: ۱

نسبت ژنوتیپ BB به تنهایی: $\frac{۱}{۴}$

نسبت ژنوتیپ Dd به تنهایی: $\frac{۱}{۲}$

نسبت ژنوتیپee به تنهایی: $\frac{۱}{۴}$

$$\text{نسبت ژنوتیپ AABBDdee} = ۱ \times \frac{۱}{۴} \times \frac{۱}{۲} \times \frac{۱}{۴} = \frac{۱}{۳۲}$$

ارتباط بین آلل‌ها (بین آلل‌های یک ژن)

۱ـ **غالب و مغلوب**: در این حالت یک آلل (غالب) مانع از بروز اثر آلل دیگر(مغلوب می‌شود) می‌شود. مثل صفت‌های کوتاه و بلند در نخود فرنگی.

۲ـ **نیمه غالبیت (semidominance یا incomplete dominance)**: هنگامی که دو آلل اثر خود را کامل

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

بروز نمی‌دهند. مثلا در آمیزش گل‌های سفید و قرمز

$$\underset{\text{(دی‌فس)}}{aa} \times \underset{\text{(زم‌رق)}}{AA}$$

$$\Downarrow$$

$$\underset{\text{(ی‌تروص)}}{Aa}$$

$$\Downarrow$$

$$\underset{\text{دی‌فس}}{\frac{۱}{۴}aa} \quad \underset{\text{ی‌تروص}}{\frac{۱}{۲}Aa} \quad \underset{\text{زم‌رق}}{\frac{۱}{۴}AA}$$

۱ـ **هم غالبیت** (Codominance): هنگامی که هر دو آلل اثر خود را همزمان بروز می‌دهند. مثل آلل‌های گروه خونی AB و آنتی ژن‌های لکوسیت انسان. در هر دو مورد ذکر شده نسبت‌های فنوتیپی و ژنوتیپی برابر هستند.

ارتباط بین آلل‌ها (بین آلل‌هایژن‌های مختلف)

اپیستازی: به اثر متقابل ژن‌های غیر آلل بر روی هم اپیستازی گفته می‌شود. در اپیستازی،یک ژن که اپیستاتیک (epistatic) نامیده می‌شود اثر ژن غیر آلل (هیپوستاتیک، hypostatic) را می‌پوشاند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

اثر متقابل بین ژن‌ها	توضیح	A-/B-	A-/bb	aa/B-	aa/bb
بدون اثر	نسبت‌های چهار فنوتیپ مجزا در F2	۹	۳	۳	۱
اثر مکملی (complementary)	برای بروز فنوتیپ، یک آلل غالب از هر دو ژن لازم است.رویدادی که درآن والدین، فنوتیپ مغلوب را بروز می‌دهند ولی فرزند فنوتیپ اصلی (Wild type) را نشان می‌دهد.	۹	۷		
اپیستازی غالب ۱	آلل غالب یک ژن (A) اثر هر دو آلل ژن مقابل را می‌پوشاند. A نسبت به B و b اپیستاتیک است.	۱۲		۳	۱
اپیستازی غالب ۲	آلل غالب یک ژن (A) اثر آلل غالب ژن مقابل (B) را می‌پوشاند. B تنها در نبود A فنوتیپ خود را بروز می‌دهد.	۱۳		۳	
اپیستازی مغلوب	هموزیگوت آلل مغلوب یک ژن اثر هر دو آلل ژن مقابل را می‌پوساند. مثلا گروه خونی بمبئ	۹	۳	۴	
اپیستازی با اثر جمع‌شونده	هر ژن یک محصول نهایی تولید می‌کند. مثلا A-/B- دو رنگ، A-/bb و aa/B- هر کدام یک رنگ تولید می‌کنند.	۹	۶		۱
مضاعف بارز	آلل‌های غالب هر دو ژن فنوتیپ یکسان ایجاد می‌کنند.	۱۵			۱

ژن‌های تعدیل کننده (modifying gene):آلل یک ژن اثر فنوتیپی آلل‌های ژن متفاوت را تعدیل می‌کند.

Gene redundancy: از نظر عملکرد وجود یکی از دو ژن برای بروز فنوتیپ کافی است. نبود یک ژن توسط ژن دیگر پوشش داده می‌شود.

Intergenic suppressor: در این حالت اثر فنوتیپی یک جهش توسط جهش سرکوبگر در ژن دیگر برمی‌گردد (یعنی اثر جهش اولی پوشانده می‌شود ولی جهش همچنان وجود دارد).

ژن‌های کشنده

ژن‌هایی که در حالت هموزیگوتی موجب مرگ می‌شوند. در این حالت نسبت‌های ژنوتیپی در F2 از $\frac{۱}{۴}:\frac{۱}{۲}:\frac{۱}{۴}$ به $\frac{۱}{۳}:\frac{۲}{۳}$ تغییر می‌کند.

آلل‌های چندگانه

گروه خونی ABO

گروه خونی ABO توسط چند آلل ایجاد می‌شود. ژن ABO بر روی کروموزوم ۹ قرار دارد و شامل سه آلل A، B و O می‌باشد. آلل‌های A و B نسبت به آلل O غالب و نسبت به یکدیگر هم غالب هستند. هر یک از آلل‌های A و B

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

یک آنزیم ترانسفراز را کد می‌کند، در صورتی که آلل O محصولی را کد نمی‌کند. آنزیم های کدشده توسط A و B تنها در چهار اسید آمینه با هم تفاوت دارند.

انواع ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های ABO		
فنوتیپ	ژنوتیپ	نوع آنزیم
O	OO	ندارد
A	AA یا AO	N- استیل گالاکتوز ترانسفراز
B	BB یا BO	گالاکتوز ترانسفراز
AB		N- استیل گالاکتوز ترانسفراز و گالاکتوز ترانسفراز

Blood Type	Antibodies in Serum
A	Antibodies against B
B	Antibodies against A
AB	No antibodies against A or B
O	Antibodies against A and B

Blood Type of Recipient	Donor Blood Type (Red Cells) A	B	AB	O
A	+	−	−	+
B	−	+	−	+
AB	+	+	+	+
O	−	−	−	+

گروه خونی رزوس (از میمونRhesus)

سیستم گروه خونی رزوس (Rh) دومین سیستم مهم از نظر بالینی بعد از سیستم ABO است. در این گروه بیش از ۵۰ آنتی‌ژن وجود دارد که مهمترین آنها پنج آنتی ژن D، C، c، E و e هستند. دو ژن نزدیک به هم بر روی کروموزوم ۱ این پنج آنتی ژن را کد می‌کنند. ژن RHD، آنتی ژنD و ژن RHCE چهار آنتی ژن C، c، E و e را (از طریق اسپلاسینگ متناوب) کد می‌کند. **این گروه جزو آلل‌های چند گانه محسوب نمی‌شوند.** آنتی ژن Dخاصیت آنتی ژنی قوی دارد. آنتی ژن d وجود ندارد، بلکه نبود آنتی ژن D (یعنی حذف ژن RHD) را نشان می‌دهد. افراد Rh منفی (dd) اگر از افراد Rh مثبت (DD) خون دریافت کنند، بر علیه گلبول‌های قرمز با آنتی ژن Rh-D آنتی‌بادی تولید می‌کنند. به همین خاطر در مادران Rh منفی که برای اولین بار با یک جنین Rh مثبت (Dd) حامله می‌شوند، حین زایمان آنتی ژن‌های Rh جنینی وارد خون مادر شده و بدن مادر بر علیه آنها آنتی بادی تولید می‌کند. در حاملگی‌های بعدی اگر جنین دوباره Rh مثبت باشد جنین دچار کم خونی همولیتیک می‌شود. برای حل این مشکل در بارداری اول محلول روگام (RhoGAM) که حاوی IgG بر علیه آنتی بادی های (تولید شده توسط مادر) ضد آنتی ژن D است تجویز می‌شود. با این تجویز از فعال شدن سیستم ایمنی مادر بر علیه آنتی ژن D جنین جلوگیری می‌شود.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

فنوتیپ بمبئی

فنوتیپ بمبئی یک نوع گروه خونی نادر و مثالی از اپیستازی مغلوب است. این گروه خونی اولین بار در بمبئی هند کشف شد. در حالت طبیعی برای تشکیل گروه‌های خونی ABO وجود آنزیم H-ترانسفراز (فوکوزیل ترانسفراز) به عنوان اولین آنزیم ضروری است. بعد از این آنزیم، آنزیم‌های N- استیل گالاکتوز ترانسفراز و گالاکتوز ترانسفراز می‌توانند قندهای مربوطه را به آنتی ژن‌های سطحی گلبول‌های قرمز اضافه کنند. در فنوتیپ بمبئی آنزیم H-ترانسفراز وجود ندارد. به همین خاطر فردی با فنوتیپ بمبئی با وجود ژن‌های A و B، نمی‌تواند گروه‌های خونی A و B را بروز دهد. فردی با فنوتیپ بمبئی (--hh) می‌تواند به همه گروه‌های خونی(در صورت سازگار بودن Rh) خون بدهد، ولی تنها از فردی با فنوتیپ بمبئی می‌تواند خون بگیرد. تست‌های معمول، گروه‌های خونی افراد با ژنوتیپ بمبئی(-hhA یا -hhB) را O نشان می‌دهند(در واقع O^h).اگر نوزاد فنوتیپ غیر بمبئی داشته باشد و مادر فنوتیپ بمبئی، می‌تواند موجب همولیز در نوزادان شود(مانند مورد Rh).

عامل‌هایی که نسبت‌های فنوتیپی مندلی را تغییر می‌دهند:

آلل کشنده (مانند سقط خودبخودی رویان در هموزیگوت بودن یک آلل)، **آلل‌های چندگانه** (هایپرپلازی مادرزادی چندگانه[1])، **هم غالبیت** (گروه خونی ABO)، **اپیستازی** (فنوتیپ بمبئی)، **نفوذ[2]متغیر**: با وجود داشتن ژن مورد نظر، فنوتیپ را بروز نمی‌دهند (پلی داکتیلی[3])، **بیان متغیر**[4]: یک ژنوتیپ شدت‌های متفاوتی از یک فنوتیپ مشخصص را نشان می‌دهد. در نفوذ، بروز یا عدم بروز فنوتیپ مورد نظر است، اما در بیان متغیر، شدت بروز (پلی داکتیلی، پورفیری، نوروفیبروماتوز ۱)، **پلیوتروپی**[5]: یک ژن اثرهای فنوتیپی مختلفی دارد. به عبارت دیگر یک ژن بیش از یک اثر قابل تشخیص روی بدن دارد (پورفیری، سندرم مارفان)، **فنوکپی** ، **ناهمگنی ژنتیکی**: یک فنوتیپ توسط ژن‌های مختلفی ایجاد می‌شود (ناشنوایی).

برخی از اصطلاحات مهم ژنتیک

◆ **ژن**: ژن به واحد عملکردی(functional unit) ژنوم که حاوی اطلاعات ژنتیکی برای یک یا چند محصول (معمولا پروتئین یا RNA) است گفته می‌شود. به زبانی دیگر ژن قطعه‌ای از DNA است که اطلاعات ژنتیکی لازم برای یک یا چند محصول عملکردی را داراست.

[1]Congenital adrenal hyperplasia
[2]Penetrance
[3] Polydactyly
[4] Variable expressivity
[5]Pleiotropy

◆ **آلل**: فرم‌های مختلف یک ژن. مثلا برای ژن ABO که گروه خونی را مشخص می‌کند، آلل‌های مختلف A1، A2، B1 و ... وجود دارد.

◆ **ژن کاذب (pseudogene)**: ژن غیرعملکردی. توالی‌هایDNA که تمام خصوصیات یک واحد رونویسی عملکردی را دارند اما هیچ محصول عملکردی تولید نمی‌کنند. این ژن‌ها بعد از مضاعف شدن دچار جهش شده‌اند و محصول عملکردی نمی‌توانند تولید کنند، یا اصلا توانایی رونویسی را از دست داده‌اند.

◆ **ژن کاذب پردازش شده (processed pseudogene)**: نسخه‌ای از DNA که از روی mRNA ساخته شده است و وارد ژنوم شده است. این ژن‌ها فعال نیستند. در انسان بیشتر توسط رتروترانسپوزون‌ها ایجاد می‌شوند.

◆ **لوکوس** (جایگاه ژنی):جایگاه معینی روی کروموزوم که می‌تواند توسط ژن یا عوامل تنظیمی اشغال شده باشد.

◆ **ژنوم**: کل مواد ژنتیکی یک ارگانیسم. گاهی تنها به مواد ژنتیکی داخل هسته گفته می‌شود و میتوکندری محسوب نمی‌شود.

◆ **کروموزوم‌های همولوگ (homologs chromosomes)**:کروموزوم‌هایی که به صورت زوج هستند و از نظر اندازه، شکل، محل سانترومر و باندها مشابه یکدیگر هستند. یکی از کروموزوم‌ها از والد پدری و دیگری از والد مادری به ارث می‌رسد.

◆ **خزانه ژنی (gene pool)**: مجموعه ژن‌های افراد یک جمعیت.

◆ **هتروزیگوت مضاعف (Double hterozygote)**: فردی که در هر دو جایگاه ژنی هتروزیگوت باشد. مانند AaBb

◆ **هتروزیگوت مرکب (Compound heterozygote)**: هنگامی که در یک جایگاه ژنی دو آلل با ویژگی‌های متفاوت به صورت هتروزیگوت وجود دارند. مثلا در گروه خونی AB، در یک جایگاه ژنی دو آلل به صورت هتروزیگوت وجود دارد. از این اصطلاح بیشتر در مواردی که در یک جایگاه، دو آلل جهش یافته مغلوب که جایگاه جهش متفاوتی نسبت به هم دارند وجود دارد، استفاده می‌شود.

◆ **همی زیگوس (Hemizygous)**: حالتی که تنها یک آلل از یک ژن وجود داشته باشد. مثلا انسان مذکر نسبت به بیشتر ژن‌های روی کروموزوم Y و همچنین کروموزوم X همی زیگوس است. زیرا آلل همولوگ همان ژن‌ها روی کروموزوم همولوگ وجود ندارد. این اصطلاح برای ژن‌های واقع روی هر قطعه کروموزومی که در کروموزوم همولوگ حذف شده نیز استفاده می‌شود.

◆ **هموگامتی و هتروگامتی (homogametic& heterogametic)**: انسان ماده که کروموزوم‌های جنسی XX دارد، گامت‌های مشابه (هموگامی) تولید می‌کند. در صورتی که انسان مذکر با کروموزوم‌های جنسی XY گامت‌های غیر مشابه (هتروگامی) تولید می‌کند.

◆ **هتروزیس (heterosis) یا hybrid vigor**: برتری ژنوتیپ‌های هتروزیگوت در مقایسه با هموزیگوت‌ها. به این حالت فوق غالب (overdominance) و برتری هتروزیگوتی نیز گفته می‌شود. معروفترین مثال افراد هتروزیگوت

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

به آلل هموگلوبین (AS) با سلول‌های داسی شکل هستند که در مناطق مالاریاخیز نسبت به افراد هموزیگوت (AA یا SS) برتری دارند. افراد SS از کم خونی می‌میرند و افراد AA به مالاریا مبتلا می‌شوند.

◆ **هیبرید (hybrid)**: به افراد هتروزیگوت که آلل‌های متفاوت دارند هیبرید گفته می‌شود. هیبرید یا دو رگه افرادی هستند که از آمیزش والدین هموزیگوت به وجود آمده‌اند و در یک ژن(منوهیبرید)، دو ژن (دی هیبرید) یا چند ژن (مولتی هیبرید) هتروزیگوت هستند. اغلب هم معنی هتروزیگوت استفاده می‌شود.

◆ **شایستگی (fitness)**: توانایی نسبی جاندار در زنده ماندن، تولید مثل و انتقال صفات به نسل بعد در مقایسه با بقیه.

◆ **هاپلوتایپ (haplotype)**: گروهی از آلل‌ها که به صورت یک واحد به ارث می‌رسند و با یکدیگر پیوستگی دارند.

◆ **ژن‌های همولوگ**: ژن‌های مشابه از نظر توالی که عملکرد مرتبط به هم انجام می‌دهند. این ژن‌ها اگر از یک ژن اجدادی در طول تکامل طی گونه‌زایی بوجود آمده باشند، **اورتولوگ**(یعنی ژن‌های همولوگ بین گونه‌ها)،و اگر در یک گونه طی مضاعف شدن (معمولا در یک کروموزوم) بوجود آمده باشند **پارالوگ** (مانند ژن‌های آلفا و بتا گلوبین) گفته می‌شود. خانواده‌های ژنی جزو پارالوگ‌ها هستند. ژن‌های پارالوگی که عملکرد هم پوشانی‌کننده دارند redundancy می‌گویند.

◆ **ژن‌های خانه‌دار (housekeeping gene)**: به ژن‌هایی گفته می‌شود که در تمام یا اغلب سلول‌ها بیان ثابتی دارند. زیرا محصول این ژن‌ها برای متابولیسم سلول ضروری است.

◆ **خانواده ژنی (gene family)**: مجموعه‌ای از ژن‌های مرتبط به هم که از نظر عملکردی تفاوت خفیفی با هم دارند. این ژن‌ها از طریق مضاعف شدن ژن اجدادی بوجود می‌آیند.

انواع ژنوتیپ‌ها و آمیزش‌ها

برای پیدا کردن تعداد گامت‌ها، ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها به ترتیب زیر عمل می‌کنیم.

محاسبه انواع گامت‌ها: 2^n، n معرف جفت ژن‌های هتروزیگوت است.

محاسبه انواع ژنوتیپ‌ها: 3^n، در صورتی که ژن‌ها رابطه غالب و مغلوبی داشته باشند. در غیر این صورت انواع ژنوتیپ‌های حالت‌های مختلف در هم ضرب می‌شوند.

محاسبه انواع فنوتیپ‌ها: 2^n، در صورتی که ژن‌ها رابطه غالب و مغلوبی داشته باشند. در غیر این صورت انواع فنوتیپ‌های حالت‌های مختلف در هم ضرب می‌شود.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

سوالات کنکور کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی

از سال ۱۳۸۴-۱۳۸۳ تا ۱۳۹۳-۱۳۹۲ (۱۰ سال اخیر)

۸۳ -۸۴

۱. بر اساس اصول مندل در دورگه سازی **RrYy × rryy** فنوتیپ‌هایی با نسبت‌های زیر حاصل می‌شود:

۱) ۹:۳:۳:۱ ۲) ۱:۱:۱:۱ ۳) ۱:۲:۲:۱ ۴) ۳:۱

۸۴-۸۵

۲. اثر متقابل ژن‌های غیر آلل (**non-allelic**) که یک آلل مانع بیان آلل دیگر شود چه نامیده می‌شود؟

۱) Epitopic ۲) Episomic ۳) Epigenetic ۴) Epistasis

۳. تعداد کل فنوتیپ‌ها و تعداد کل ژنوتیپ‌ها در بین فرزندان آمیزش **AaBbCcDd × AaBBCcdd** به ترتیب از راست به چپ برابر است با:

۱) ۸ و ۱۸ ۲) ۸ و ۳۶ ۳) ۴ و ۳۶ ۴) ۱۶ و ۲۴

۴. فردی با ژنوتیپ **hhAO** دارای کدامیک از گروه‌های خونی زیر می‌باشد؟

۱) A ۲) O ۳) O^h ۴) h

۵. پدیده‌ای که در آن یک نسخه از آلل مغلوب با تظاهر فنوتیپی همراه است، چه نامیده می‌شود؟

۱) Dominance ۲) Pseudo-Dominance

۳) Semi-Dominance ۴) Co-Dominance

۸۵-۸۶

۶. در آمیزش مندلی **AaBBCcddEe × AaBbCcDdee** به ترتیب چه تعداد فنوتیپ و چه تعداد ژنوتیپ در بین فرزندان آنها خواهیم داشت؟

۱) ۱۶ ، ۷۲ ۲) ۱۶، ۳۲ ۳) ۳۲ ، ۳۲ ۴) ۳۲ ، ۷۲

۷. موجودی با ژنوتیپ **AaBBCc** چه تعداد گامت‌های متفاوت ایجاد می‌کند؟

۱) ۱۶ ۲) ۸ ۳) ۴ ۴) ۲

۸۶-۸۷ (بدون سوال)

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۸۷-۸۸

۸. کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد بیماری‌های ژنتیکی صدق می‌کند؟

۱) شیوع (prevalence) یک بیماری ژنتیکی بطور معمول از میزان بروز (incidence) آن در هنگام تولد کمتر است.

۲) ناهنجاری‌های ارثی در واقع همان ناهنجاری‌های مادرزادی هستند.

۳) در ۴ تا ۵ درصد تمام سقط‌های تشخیص داده شده در سه ماهه نخست بارداری، یک ناهنجاری کروموزومی وجود دارد.

۴) ناهنجاری‌های ژنتیکی که از سن ۳۰ سالگی به بعد فنوتیپ خود را نشان می‌دهند، از الگوی غالب اتوزومی پیروی می‌کنند.

۹. ژن اپیستاتیک H باعث پیدایش کدامیک از گروه‌های خونی زیر می‌شود؟

۱) O^- ۲) O^+ ۳) O^h ۴) H^+

۱۰. کدامیک از دانشمندان زیر فهرستی برای بیماری‌های ژنتیک تک ژنی تهیه کرده است که به طور مرتب در حال اصلاح و تکمیل است؟

الف) Maclyn Mc Carty
ب) Victor Mc Kusick
ج) William Bateson
د) Rosalind Franklin

۸۹-۹۰

۱۱. فنوتیپ‌های بمبئی (Bambay) و هیپوپلازی مادرزادی آدرنال به ترتیب مثالی از کدام پدیده‌های زیر است؟

۱) اپی ستازی و آلل‌های چندگانه
۲) اپی ستازی و قدرت نفوذ (penetrance)
۳) فنوکپی و هم غالبیت
۴) ناهمگنی ژنتیکی و غالبیت ناقص

۱۲. کدام عبارت در خصوص ژن‌های گروه خونی Rh صحیح است؟

۱) آلل d در اثر جهش نابجا تولید می‌شود.

۲) سه آنتی ژن D، E، C در اثر Alternative splicing در mRNA مربوط به یک لکوس تولید می‌شوند.

۳) یکی از لکوس‌ها در ناحیه شبه اتوزومی کروموزومی X واقع شده است.

دو لکوس، آنتی ژن های D، E، C را تولید می‌کنند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۹۰–۹۱

۱۳. در خصوص تاریخچه کشفیات کدام گزینه درست است؟

۱) ۱۹۵۶ تجیو ولوان، تعداد صحیح کروموزوم انسان

۲) ۱۹۵۸ کریک و واتسون؛ ساختار مولکولی DNA

۳) ۱۹۷۰ کرموزوم فیلادلفیا

۴) ۱۹۵۹ لانگدون داون؛ اساس کروموزومی تریزومی ۲۱

۱۴. اصل جور شدگی مستقل صفات مندلی با کدام گزینه زیر منافات دارد؟

۱) linkage ۲) Homoplasmy ۳) Anticipation ۴) Association

۱۵. واژه Filial به چه مفهوم است؟

۱) وابستگان درجه سوم ۲) وابستگان درجه دوم

۳) جد پدری یا مادری ۴) فرزند یا فرزندان

۱۶. Genocopy یعنی؟

۱) مجموعه کامل از ژن‌های هر سلول یا موجود زنده

۲) ژن‌های یکسان واقع در جایگاه ژنی یک بیماری

۳) فنوتیپ یکسان با علل ژنتیکی متفاوت

۴) فنوتیپ‌های متفاوت با علل ژنتیکی یکسان

۱۷. تفاوت کروموزوم‌های همولوگ در چیست؟

۱) تعداد ژن‌ها ۲) تعداد آلل‌ها ۳) انواع ژن‌ها ۴) انواع آلل‌ها

۹۱–۹۲

۱۸. کدام عبارت در مورد ناهنجاری‌های مادرزادی صحیح است؟

۱) همه ناهنجاری‌های ژنتیکی از نظر خاستگاهی مادرزادی محسوب می‌شوند.

۲) مادرزادی به این مفهوم است که ک وضعیت و یا بیماری به هنگام تولد موجود باشد.

۳) همه ناهنجاری‌های ژنتیکی در ارتباط با سن آغاز، مادرزادی محسوب می‌شوند.

۴) اکثر ناهنجاری‌های مادرزادی غیر ارثی بوده و مربوط به عوامل دوران بارداری می‌باشند.

۱۹. انواع گامت‌هایی را که افراد با ژنوتیپ‌های Aa، AAbbCc، AaBb تولید می‌نمایند به ترتیب از راست به چپ چند تا است؟

۱) ۱، ۲، ۴ ۲) ۲، ۴، ۲ ۳) ۲، ۲، ۴ ۴) ۲، ۴، ۸

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۲۰. فهرست بیماریهای وراثتی انسان، درکدام پایگاه اینترنتی قرار دارد؟

۱) Hap Map ۲) Ensemble ۳) 1000 genomes ۴) OMIM

۹۲-۹۳

۲۱. اگر علایم یک بیماری به دلیل عوامل محیطی ایجاد شود و فنوتیپ آن مانند فنوتیپ یک بیماری تک ژنی باشد، این وضعیت چه نام دارد؟

۱) ناهمگنی ۲) چند اثری ۳) بیان متغیر ۴) فنوکپی

۲۲. برتری هتروزیگوتی (Heterozygote advantage) در کدام بیماری زیر دیده می‌شود؟

۱) نروفیبروماتوز ۲) آلکاپتونوری ۳) آنمی داسی شکل ۴) سندرم هورلر

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

پاسخنامه تشریحی سوالات کنکور کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی (۱۰ سال اخیر)

۱- گزینه «۲» صحیح است.

$$Rr\ Yy\ x\ rryy \rightarrow \frac{۱}{۴}RrYy + \frac{۱}{۴}rrYy + \frac{۱}{۴}rryy$$

$$\frac{۱}{۴}:\frac{۱}{۴}:\frac{۱}{۴}:\frac{۱}{۴} \Rightarrow ۱:۱:۱:۱$$

۲- گزینه «۳» صحیح است.

۳- گزینه «۲» صحیح است.

$Aa \times Aa \rightarrow AA, Aa, aa \Rightarrow$ ۳ژنوتایپ و ۲ فنوتایپ

$BB \times Bb \rightarrow BB, Bb \Rightarrow$ ۲ژنوتایپ و ۱فنوتایپ

$Cc \times Cc \rightarrow CC, Cc, cc \Rightarrow$ ۳ژنوتایپ و ۲ فنوتایپ

$Dd \times dd \rightarrow Dd, dd \Rightarrow$ ۲ژنوتایپ و ۲ فنوتایپ

۳۶ ژنوتایپ و ۸فنوتایپ=مجموع

۴- گزینه «۳» صحیح است.

۵- گزینه «۴» صحیح است.

در هم غالبیت (codominance) هر دو آلل (غالب و مغلوب، یا wild type و جهش یافته) اثر فنوتیپی خود را نشان می‌دهند. ولی در نیمه غالبیت (semidominance) یا غالبیت ناکامل فنوتیپ همانند یک هتروزیگوت نمایان می‌شود. در این حالت اثر فنوتیپی کمتر از حالت هموزیگوتی است. برای مثال در مورد ژن رشد مو نیمه غالبیت دیده می‌شود. هموزیگوت‌های bb موی نرمال دارند، هتروزیگوت‌های Bb نسبتا طاس بوده درحالیکه هموزیگوت BB کاملا طاس می‌باشند. باید توجه داشت که هم غالبیت مربوط به یک جفت آلل و نیمه غالبیت مربوط به یک آلل است.

۶- گزینه «۱» صحیح است.

ابتدا برای هر ژن تعداد ژنوتیپ و فنوتیپ را بدست آورده و سپس در هم ضرب می‌کنیم.

۷- گزینه «۳» صحیح است.

$$AaBBCc \begin{cases} Aa \rightarrow ۲ \text{ تیپ اگ} \\ BB \rightarrow ۱ \text{ تیپ اگ} \\ Cc \rightarrow ۲ \text{ تیپ اگ} \end{cases} \Rightarrow ۲ \times ۱ \times ۲ = ۴$$

۸- گزینه «۱» صحیح است.

۹- گزینه «۳» صحیح است.

۱۰- گزینه «۲» صحیح است.

۱۱- گزینه «۱» صحیح است.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۱۲- گزینه «۴» صحیح است.

۱۳- گزینه «۱» صحیح است.

۱۴- گزینه «۱» صحیح است.

۱۵- گزینه «۴» صحیح است.

۱۶- گزینه «۳» صحیح است.

۱۷- گزینه «۴» صحیح است.

۱۸- گزینه «۲» صحیح است.

۱۹- گزینه «۳» صحیح است.

۲۰- گزینه «۴» صحیح است.

۲۱- گزینه «۴» صحیح است.

۲۲- گزینه «۳» صحیح است.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

منابع

۱. ژنتیک مولکولی پزشکی در هزاره سوم، تالیف دکتر محمد رضا نوری دلویی (چاپ دوم)
۲. مبانی ژنتیک، دکتر محمد تقی آساد (ویرایش سوم)

3. Emery’s elements of medical genetics(14thEdition, 2012),Peter D Turnpenny, Sian Ellard
4. Essential medical genetics(6th edition, 2011),Edward S. Tobias, Michael Connor and Malcolm Ferguson Smith
5. Medical Genetics (4th edition, 2009), Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad
6. Human genetics: from molecule to medicine(1st edition, 2011), Christian Patrick Schaaf, Johannes Zschocke, Potocki Lorraine
7. Genetics: from genes to genomes (4th edition), Leland Hartwell, Leroy Hood, Michael Goldberg, Ann Reynolds , Lee Silver
8. Genetics: analysis & principles (4th 2011), Robert J. Brooker

مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان راه دانش

چرخه سلولی

و

سازمان بندی ژنوم

چرخه سلولی

زیر میکروسکوپ نوری، هر سلول دارای یک جسم رنگ پذیر تیره به نام **هسته** و یک **سیتوپلازم** که هسته را احاطه کرده است. هسته حاوی کروموزوم‌ها است و یک ناحیه رنگ پذیر تیره تر به نام هستک دارد. سیتوپلاسم واجد سیتوزول (cytosol) می‌باشد. سیتوپلازم ارگانل‌های متفاوتی دارد. شبکه اندوپلاسمی با ریبوزوم‌ها در بیوسنتز پروتئین‌ها و لیپیدها درگیر هستند. دستگاه گلژی مسئول ترشح فراورده‌های سلولی است، میتوکندری تولید انرژی را بر عهده دارد، و پراکسیزوم‌ها و لیزوزوم‌ها در تخریب و انهدام ضایعات سلولی و مولکول‌های سمی نقش دارند.

بعد از لقاح و تشکیل زیگوت (دیپلوئید) تعداد سلول‌های انسان با تقسیم سلولی زیاد شده تا اینکه در بلوغ (10^{14}سلول) به یک تعادلی بین تکثیر سلولی و مرگ سلولی برسد. در کشت سلولی سیکل سلولی پستانداران حدود ۳۰-۲۰ ساعت طول می‌کشد. سیکل سلولی از اینترفاز که شامل فازهای G1 (رشد سلول، مضاعف شدن سنترومر و...)، S (همانند سازی DNA) و G2 (آماده سازی فاکتورهای لازم برای میتوز) می‌شود و فاز M (میتوز و سیتوکینز) تشکیل شده است. فاز M حدود یک الی دو ساعت طول می‌کشد. همانند سازی کروموزوم‌های هومولوگ معمولا همزمان صورت می‌گیرد به جز یکی از X ها (X غیر فعال شده) که دیرتر از همه همانند سازی می‌کند. اینترفاز در سلول‌هایی با تقسیم سریع حدود ۲۴-۱۶ ساعت است. طول زمان G1 برای سلول‌های مختلف متفاوت است. سلول طبق شرایط می‌تواند از فاز G1 خارج شده و وارد فاز G0 شود. در این فاز سلول به طور طولانی مدت در حالت غیر تقسیم شونده و نه حالت dormant (خوابیده) می‌ماند. این سلول‌ها می‌توانند تمایز نهایی خود را انجام داده و به صورت غیر برگشت پذیر به یک سلول با عملکرد مشخص در بیایند. **بیشتر سلول‌های بدن بدین گونه هستند.** بعضی اوقات سلول‌های G0 تمایز نمی‌یابند و در حالت خاموش (quiescent) می‌مانند تا با تحریک خارجی دوباره وارد G1 و تقسیم شوند.

در فاز G1 همه چیز به جز DNA دو برابر می‌شود: RNA، پروتئین، لیپید و کربوهیدرات‌ها. ورود به S به شدت کنترل می‌شود. از ورود سلول‌هایی که حداقل مقدار رشد لازم را نداشته باشند یا DNA آسیب دیده داشته باشند به S جلوگیری می‌شود. بعد از اتمام S و ورود به G2 هیچ نقطه کنترلی وجود ندارد.

سلول بیشتر زمان خود را در G1 یا G0 سپری می‌کند.

رده ژرم (germ line) یا زاینده: گروهی از سلول‌های دیپلوئید در بدن که تولید گامت (اسپرم و تخمک) می‌کنند.

سلول‌های سوماتیک (somatic): به سلول‌های غیر رده ژرم سوماتیک گفته می‌شود.

کروموزوم و مقدار DNA ی سلول‌ها را با تعداد (n) کروموزوم‌های متفاوت (مجموعه کروموزومی: chromosome set) که مقدار DNA (C) تعریف می‌کنند. برای انسان n برابر ۲۳ کروموزوم و C برابر ۳/۵pg است.

پلوئیدی (ploidy): به تعداد کپی مجموعه کروموزومی (n) کروموزومی. مثلا هاپلوئید (n) و دیپلوئید (۲n)

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

بعضی از سلول‌های غیر تقسیم شونده فاقد کروموزوم بوده و **نولی پلوئید** (nulliploid) گفته می‌شود مانند گلبول قرمز. بعض دیگر چندین مجموعه کروموزومی دارند که **پلی پلوئید** گفته می‌شود مانند سلول‌های ماهیچه.

کروموزوم برای اینکه با صحت کپی شده و به سلول‌های دختری انتقال یابد باید سه عنصر ساختاری داشته باشد: سنترومر، محل شروع همانندسازی و تلومر

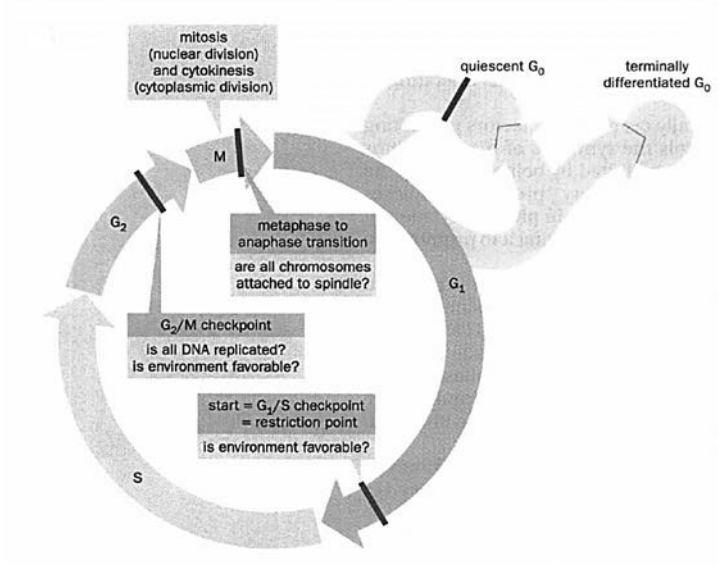
تقسیم سلولی

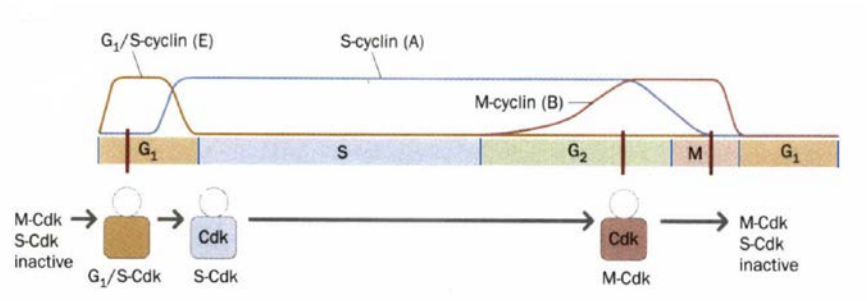
تکثیر سلولی توسط فاکتورهای داخلی و سیگنال‌های خارجی تنظیم می‌شود. فاکتورهای داخلی صحت تقسیم سلولی را در مراحلی به نام نقاط بازرسی (checkpoints) کنترل می‌کنند. دو فاکتور سرین/ترئونین کینازهای وابسته سیکلین (CDK) و سیکلین مهمترین فاکتورهای کنترلی هستند. غلظت CDKها در طول تقسیم تقریبا ثابت است اما برای فعال شده باید به سیکلین‌ها متصل شوند. سیکلین‌های متفاوت در فازهای مختلف تقسیم تولید و تخریب می‌شوند (به جز سیکلین D که تا زمان حضور هورمون رش تولید می‌شود). مرز G1/S مهمترین مرحله برای جلوگیری از تقسیم سلولی است. با حضور سیگنال‌های خارجی با نام میتوژن سلول تحریک به تقسیم می‌شود.

طی G1 سه سیکلین ساخته می‌شود: ۱) سیکلین D (در انسان سه نوع D وجود دارد): با تحریک هورمون رشد سنتز می‌شود. با رشد سلول سطح آن تا جایی افزایش می‌یابد که بر مهارکننده‌های CDK (CKI) غلبه کرده و با ایجاد کمپلکس Cyclin D-CDK4/6 موجب فسفریلاسیون Rb در ساختار Rb/E2F می‌شود. این فسفریلاسیون تمایل Rb به فاکتور رونویسی E2F را بسیار کم می‌کند. E2F آزاد شده و وارد هسته می‌شود و سنتز پروتئین‌های مورد نیاز برای فاز S را فراهم می‌کند. Rb اصلی ترین نگهبان سیکل سلولی است. E2F بیان خود و سیکلین E (E1 و E2) را افزایش می‌دهد. سیکلین E (Cyclin E-CDK2) در اواسط G1 فعال می‌شود، برای ورود به فاز S مورد نیاز است و به افزایش فسفریلاسیون اولیه Rb کمک می‌کند. قبل شروع S سیکلین A سنتز می‌شود که برای ورود به S و ادامه آن مورد نیاز است.

Cyclin A-CDK2 تا آخر مرحله G2 فعال باقی می‌ماند. سنتز سیکلین B (Cyclin B-CDK1) از اوایل G2 شروع و تا پایان M ادامه دارد.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱





شکل ۱. سیکل سلولی سه نقطه کنترلی اصلی نشان می‌دهد.

سه نقطه وارسی یا کنترلی اصلی(**checkpoint**) در سیکل سلولی وجود دارد (شکل ۱)	
نقطه وارسی G1/S	این نقطه اهمیت ویژه ای دارد، زیرا سلول اگر از این مرز عبور کند متعهد به میتوز می‌شود. این مرز توسط Cyclin E-CDK2 کنترل می‌شود. اگر DNA آسیب داشته باشد ورود به S بلوکه می‌شود. اگر آسیب غیر قابل ترمیم باشد آپوپتوز رخ می‌دهد. در داخل S نیز نقاط کنترلی دیگری وجود دارد و در حضور آسیب DNA از همانندسازی از origin جدید جلوگیری می‌شود.
نقطه وارسی G2/M	برای ورود به M همانندسازی و ترمیم آسیب‌ها تکمیل شده باشد. ورود به M وابسته است به فعال شدن Cyclin B-CDK1 توسط فسفاتاز CDC25C .تکمیل نبودن همانندسازی یا ترمیم از طریق chk1 و مهار CDC25C مانع فعال شدن CDK1 می‌شود.
نقطه وارسی دوک (یا میتوز)	جدا شدن کروماتیدها در آنافاز توسط APC (anaphase promoting complex) سیکلوزوم تحریک می‌شود. یوبی‌کوئیتین لیگاز، سیکلین A، B و کوهزین (cohesin) را تخریب می‌کند. اگر کینوتوکوری به دوک‌های میکروتوبولی متصل نباشد پروتئین‌های Bub و Mad از فعال شدن APC جلوگیری می‌کنند.(توجه داشته باشید که APC با ژن سرکوبگر تومور(*APC*، در سرطان کولون تک‌گیر) فرق می‌کند. درست است که یکی از عملکردهای ژن *APC* پایدار کردن اتصال میکروتوبول‌ها به کروموزوم‌هاست اما پروتئین این ژن جزو anaphase promoting complex نیست.)

نقطه محدودکننده (restriction point): سلول برای وارد شدن به سیکل سلولی باید فاکتور رشد و مواد غذایی داشته باشد. در داخل G1 یک نقطه حیاتی با نام نقطه محدود کننده است که توسط پروتئین Rb () کنترل می‌شود. در این نقطه آماده بودن سلول ارزیابی و در صورت عبور از این نقطه سلول برای تقسیم سلولی متعهد می‌شود. به نظر عملکرد Cyclin D-CDK4/6 بعد از عبور از این مرحله است.

دو نوع تقسیم سلولی داریم: میتوز در سلول‌های سوماتیک و میوز در رده ژرم. میتوز تولید سلول‌های یکسان از نظر ژنتیکی اما میوز گامت‌هایی با تنوع ژنتیکی تولید می‌کند.

میتوز

در میتوز یک سلول به دو سلول دختری تقسیم می‌شود. میتوز در همه بافت‌های جنینی و با میزان کمتری در اکثر بافت‌های بالغین به استثنای سلول‌های تمایز یافته نهایی (نورون) رخ می‌دهد. قبل از ورود به میتوز کروموزوم‌ها طی همانند سازی DNA در فاز S به دو کروماتید مشابه تبدیل می‌شوند. در پایان فاز S سلول دارای ۴۶ کروموزوم(2n) با دو کروماتید برای هر کدام (4C) است. در تقسیم میتوز به ندرت ممکن است کراسینگ اوور بین کروماتیدهای خواهری رخ دهد. این امر در ایجاد سرطان مهم است (loss of heterogenesity).

کروماتید: یکی از دو کپی یکسان DNA که در سنترومر به هم متصلند و طی میتوز کروموزوم‌های مضاعف شده را بوجود می‌آورند.

کروموزوم خواهری: به دو کپی DNA ی یکسان بعد از جدا شدن سنترومرها طی میتوز/ میوز II گفته می‌شود. این عبارت با کروموزوم همولوگ ممکن است اشتباه گرفته شود.

DNA ی همانند سازی شده توسط کمپلکس پروتئینی کوهزین (cohesin) در طول کنار یکدیگر نگه داشته می‌شوند. با فشرده شدن کروموزوم‌ها برای آماده شدن برای تقسیم کوهزین‌ها به جز سنترومر از کروموزوم جدا می‌شوند.

میتوز فرایندی است که جفت کروماتیدها از هم جدا و به سلول‌های دختر ی می‌روند. میتوز یک فرایند پشت سرهم است اما برای مطالعه بهتر به پنج مرحله قراردادی تقسیم می‌شوند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

مرحله	مشخصات
پروفاز (**pro**: قبل)	آغاز فشرده شدن کروموزوم، شروع تشکیل دوک‌های میتوزی، شکستن سیستم میکروتوبولی سلول، حرکت سنتروزوم‌ها به سمت قطب‌ها
پرومتافاز	با از بین رفتن غشای هسته‌ای این فاز شروع می‌شود، اتصال کروموزوم‌ها به دوک‌های میتوزی، حرکت کروموزوم‌ها به سمت مرکز
متافاز (**meta**: مرکز، بین)	کروموزوم‌ها حداکثر فشردگی رادارند، کروماتیدها دیده می‌شوند، قرارگیری کروموزوم‌ها در مرکز بین دو قطب ، کروموزوم‌ها به شکل X دیده می‌شوند
آنافاز	با شروع جدا شدن طولی کروماتیدهای خواهری در سنترومر و حرکت آنها به سمت قطب‌ها آنافاز شروع می‌شود. آنافاز با فعال شدن پروتئاز بزرگی به نام سپاراز (Separase)و پس از تخریب مهرکننده تنظیمی سکورین(securin) آغز می‌گردد. عدم اتصال یا اتصال نادرست سنترومرها به میکروتوبول‌ها مانع تخرب سکورین (نقطه بازرسی همایش دوک‌ها) می‌شود. سپاراز کمپلکس کوهزین (cogesion) را تخریب می‌کند. کوهزین کروماتیدهای خواهری را در سنترومر و بازوها متصل به هم نگه می‌دارد.
تلوفاز (**telo**: هدف)	پس از تخریب سیکلین B و غیر فعل سازی CDK1 مرحله تلوفاز شروع می‌شود. کروماتیدهای خواهری که الان کروموزوم‌های مستقل هستند به سنتروزوم‌ها رسیده اند. پوشش هسته‌ای ایجاد و کروماتیدها از حالت فشردگی درمی‌آیند.

بعد از تلوفاز سیتوکینز (تقسیم سیتوپلاسم) وجود دارد که تقسیم سلولی حقیقی در این مرحله رخ می‌دهد.

میوز

هدف میوز تولید گامت‌های هاپلویید (اووسیت، اسپرماتوزوا) (1n) است. میوز و میتور سه تفاوت اساسی دارند:

۱) محصول میتوز سلول ۴۶ کروموزومی است اما میوز گامتی با ۲۳ کروموزوم، ۲)میتوز در سلول‌های سوماتیک و نیز تقسیمات اولیه در تولید گامت انجام می‌گیرد اما میوز تنها در تقسیم نهایی تولید گامت صورت می‌گیرد. ۳) میتوز یک فرایند تک مرحله‌ای است اما میوز از دو تقسیم میوز I (تقسیم کاهشی، reduction divition) و II (تقسیم برابر، Equational divition) تشکیل شده است. میوز I فرایندی پیچیده است که در این فرایند نوترکیبی از طریق کراسینگ اور بین کروموزوم‌های همولوگ (نه کروماتیدهای خواهری) رخ می‌دهد. هدف میوز I تولید سلول 1n کروموزومی (2C) است. میوز نیز از چهار مرحله پروفاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز تشکیل شده است. پروفاز میوز I پیچیده بوده و به پنج مرحله جداگانه تقسیم می‌شود. این مراحل با میکروسکوپ نوری قابل تشخیص هستند. در پروفاز کروموزوم‌های همولوگ با هم جفت می‌شوند به جز X و Y در مرد که از طریق مناطق سودواتوزومال (Psedoautosomal region: PAR) در انتهای بازوهای کوتاه (و بلند) خود به هم متصل می‌شوند (اتصال end to end) و ایجاد بی والانت جنسی می‌کنند که نسبت به بقیه بی والانت‌ها متفاوت بوده و به صورت جسم جنسی (sex body، bar body یا sex chromatin) متراکم دراوایل پاکی تن مشاهده می‌شود. بخش‌های جفت نشده کروموزوم X و Y از طریق فسفریلاسیون نوکلئوزوم از لحاظ رونویسی غیر فعال بوده و متراکم شدن زودهنگام از کراسینگ اور بین نواحی جفت شده جلوگیری می‌کند.

پروفاز میوز I

مرحله	مشخصات
لپتوتن (نخ مانند)	با مشاهده کروموزوم‌ها لپتوتن آغاز می‌گردد. کروموزوم‌ها **شروع به فشرده شدن** می‌کنند
زیگوتن (جفت شدگی)	کروموزوم‌های همولوگ در طول طی فرایند سیناپس توسط **کمپلکس سیناپتونمال** شروع به **جفت شدن** می‌کنند. سیناپس کروموزومی از تلومرها شروع و به سمت سنترومرها پیش می‌رود.
پاکی‌تن (ضخیم شدن)	مرحله اصلی ضخیم شدن. با تکمیل کمپلکس سیناپتونمال پاکی تن شروع می‌شود. به هر جفت کروموزوم همولوگ بی والانت (یا تتراد) گفته می‌شود. **کراسینگ اور** در این مرحله رخ می‌دهد. تجمع ماهواره‌ای (satellite association) کروموزوم‌های آکروسنتریک نیز در این مرحله رخ می‌دهد. برای این تجمع کروموزوم های غیر همولوگ آکروسنتریک از طریق توالی‌های تکراری سیناپس می‌دهند.
دیپلوتن (ظاهر دوتایی)	کروموزوم‌های همولوگ از هم جدا می‌شوند اما در محل‌های کراسینگ اور (اصطلاحا **کیاسماتا**)متصل به هم باقی می‌مانند. کروموزوم‌ها بر طبق طول حدود ۱، ۲ و ۳ کیاسماتا ایجاد می‌کنند. یعنی برای هر میوز در هر گامت مرد حدود ۵۵ (حداقل یک کیاسما برای هر بازوی کروموزوم به استثنا بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک و کروموزوم ۱۸). در میوز زنان تعداد کیاسماها بیشتر است (شاد ۵۰ ٪ بیشتر). وجود کیاسماها برای جداشدن صحیح کروموزوم‌ها ضروری است و تا آنافاز کروموزوم‌ها را در کنار هم نگه می‌دارند. به نظر می‌رسد آنها نقشی مانند سنترومر در میوز II و میتوز ایفا می‌کنند.
دیاکینز (فشردگی بیشتر)	جدا شدن کروموزوم‌های همولوگ پیشرفت می‌کند و کروموزوم‌ها به **نهایت فشردگی** می‌رسند.

بعد از میوز I به گامت های ایجاد شده اسپرماتوسیت ثانویه و اووسیت ثانویه گفته می‌شود. بعد از میوز I میوز II بدون ورود به اینترفاز همانند میتوز (تقسیم سنترومرها) معمولی انجام می‌گیرد. کروموزوم‌ها در میوز II فشرده تر از کروموزوم میتوزی هستند. میوز علاوه بر تولید سلول هاپلوئید موجب تنوع ژنتیکی نیز می‌شود: ۱)کروموزوم‌ها در پروفاز میوز I به صورت مستقل از هم در بی والانت جدا می‌شوند(طبق قانون سوم مندل). یعنی هر گامت برای هر کروموزوم می‌تواند همولوگ پدری یا مادری را بگیرد. این فرایند موجب $۲^{۲۳}$ ترکیب احتمالی در گامت‌های والدین و $۲^{۴۶}$ ترکیب احتمالی در زیگوت می‌شود. ۲) در نتیجه کراسینگ اور. پخش شدن DNA به چندین گامت اصطلاحا برخوردن ژنی (gene shufflin) نام دارد.

جدا شدن دو کروموزوم همولوگ تفکیک (disjunction) نامیده می‌شود. عدم تفکیک (nondisjunction) هنگامی اتفاق می‌افتد که هر دو کروموزوم همولوگ در یک بی والانت به یک سلول دختری وارد شوند. این فرایند اغلب طی اووژنز رخ می‌دهد. برای مثال این فرایند عامل اصلی ایجاد سندرم داون است.

بی والانت: دو ظرفیتی. درتقسیم سلولی (پروفاز میوز I) به هر جفت کروموزوم همولوگ بی والانت (دو کروموزوم در یک واحد) یا تتراد (چهار کروماتید در یک واحد) گفته می‌شود.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۰۲۱-۶۶۹۷۹۵۲۴

گامتوژنز

اووژنز

اووژنز بر خلاف اسپرماتوژنز تا حد زیادی در زمان تولد تکمیل می‌شود. سلول‌های زایشی اولیه (PGC) با ۳۰-۲۰ تقسیم متوالی در چند ماه اول زندگی جنینی اووگنی (اووسیت‌های primordial) را ایجاد می‌کنند (در جنین ۵ ماهه حدود ۶/۸ میلیون، در زمان تولد ۲ میلیون، در زمان بلوغ ۲۰۰ هزار و از این تعداد حدود ۴۰۰ سلول به تخمک تبدیل می‌شوند.). در حدود ۳ ماهگی جنینی با اتمام امبریوژنز ، اووگنی با آغاز میوز شروع به بلوغ به اووسیت اولیه می‌کند. در زمان تولد تمام اووسیت‌های اولیه در فاز توقف بلوغ به نام دیکتیوتن (فاز دیاکینز که بعدا دیکتیوتن نامیده شد)هستند. میوز I بعد از شروع تخمک گذاری تکمیل می‌شود و اووسیت ثانویه را ایجاد می‌کنند. اما میوز II تنها بعد از لقاح تکمیل می‌شود. بعد از میوز II ، ۳ جسم قطبی و یک تخمک ایجاد می‌شود. در تقسیمات سلولی در میوز زنان سیتوپلاسم به صورت مساوی به سلول‌های دختری تقسیم نمی‌شود. توقف طولانی در پروفاز میوز I (۵۰-۴۰ سال) احتمالا موجب افزایش nondisjunction در اووسیت زنان مسن و بالا رفتن میزان اختلالات کروموزومی (همراه با advanced maternal age) می‌شود.

اسپرماتوژنز

اسپرماتوژنز حدود ۶۵-۶۰ روز طول می‌کشد. اسپرماتوژنز در لوله‌های سمینی فروس (seminiferous) بیضه انجام می‌گیرد. بعد از بلوغ اسپرماتوگنی ۳۰ تقسیم انجام می‌دهد و سپس شروع به بلوغ به اسپرماتوست اولیه می‌کند. بعد از میوز I اسپرماتوسیت ثانویه و بعد از میوز II اسپرماتید بوجود می‌آید. اسپرماتیدها بدون هیچ تقسیمی به اسپرماتوزوا (اسپرم‌ها) بالغ تبدیل می‌شوند. در هر انزال ۲۰۰-۱۰۰ میلیون اسپرماتوزوا وجود دارد. اسپرماتوژنز در طول عمر بدون وقفه انجام می‌گیرد. بنابراین یک اسپرماتوزوا در یک مرد ۵۰ ساله حاصل چندصد تقسیم میتوزی است. اثر سن بالای پدر در جهش‌های غالب de novo دیده شده است (advanced paternal age) که در نتیجه اشتباهات همانندسازی DNA رخ می‌دهند.

اسپرم‌ها(Sperms) عبارت کوتاه برای اسپرماتوزوا(Spermatozoa) و اوا (ova: جمع ovum) عبارت کوتاه برای اووسیت (Oocytes) است.

اسپرماتوزوا جمع اسپرماتوزون بوده و به اسپرم‌هایی با قدرت تحرک (بدون تحرک: اسپرماتیوم) گفته می‌شود.

اسپرماتوسیت ثانویه و اووسیت ثانویه دیپلوئید هستند.

سازمان بندی ژنوم

ژنوم انسان

ژنوم انسان از دو قسمت تشکیل شده: ژنوم هسته‌ای و ژنوم میتوکندری. پروژه ژنوم انسان (ژنوم

هسته‌ای) از سال ۱۹۹۰ شروع شد و در سال ۲۰۰۳ (دو سال زودتر از زمان برنامه ریزی شده) به پایان رسید. استراتژی مورد استفاده در این پروژه **روش ضربت مرتبه‌ای** (hierchial shotgun method) بود. در این روش ژنوم به قطعات بزرگ قطعه قطعه می‌شدند. سپس بعد از تبدیل این قطعات بزرگ به کوچک سپس توالی یابی می‌شدند. مکان این قطعات بزرگ قطعه قطعه شده قبلا روی ژنوم تعیین شده بودند و درون کروموزوم باکتریایی مصنوعی (BAC) نگهداری می‌شدند. در ۱۹۹۹ یک شرکت خصوصی به نام Celera به مالکیت Craig Venter توالی یابی ژنوم را از طریق استراتژی **روش ضربتی کل ژنوم** (whole genome shogun approch) آغاز کرد. در این روش کل ژنوم مستقیما به قطعات کوچک قطعه قطعه می‌شدند(به جای قطعات بزرگ در BAC) و پس از توالی یابی ترتیب این قطعات (چیدمان قطعات روی کروموزوم‌ها) توسط آنالیز گسترده رایانه‌ای بر مبنای توالی‌های هم پوشان درست می‌شد.

ژنوم هسته‌ای، ۳۲۸۶ میلیون جفت باز (۳/۳ Gb، C= ۳/۵pg) بوده (این تعداد باز برای یک هاپلوتایپ است) و حاوی حدود ۳۰-۲۵ هزار ژن است (۲۰ تا ۲۵ هزار ژن کدکننده پروتئین و بیش از ۶۰۰۰ ژن RNA). ۲۴ نوع کروموزوم که کروموزم ۱ بزگترین (۲۷۹ مگاباز) و ۲۱ کوچکترین کروموزوم (۴۵ مگاباز) می‌باشد. از نظر ساختاری ژنوم می‌تواند به مناطق یوکروماتین (حاوی ژن‌های فعال) و مناطق هتروکروماتین () تقسیم شود. بیشترین چگالی ژنی در نواحی زیرتلومری (sub-telomeric) دیده می‌شود. کروموزوم‌های ۱۹ و۲۲ غنی از ژن و کروموزوم‌های ۴ ، ۱۸و X به نسبت فقیر از ژن هستند. کروموزوم ۱ بیشترین (۲۷۰۶ ژن) و کروموزوم Y کمترین (۱۰۴ ژن) تعداد ژن را دارا می‌باشند. نواحی غنی از ژن دارای درصد بالای GC بوده و در رنگ آمیزی کروموزومی با گیمسا به صورت منفی (یا همان روشن) رنگ آمیزی می‌شوند. تنها ۱,۱ ٪ از کل ژنوم (یعنی تنها اگزون‌ها) کد کننده پروتئین است (در باکتری *E. coli* ، ۹۰ ٪)، ۴ ٪ از ژنوم حاوی توالی‌های تنظیمی ژن و ژن‌های RNA می‌باشد. این ۵ ٪ از ژنوم هسته‌ای شدیدا محافظت شده است. ۲۵ ٪ ژنوم را ژن‌ها تشکیل می‌دهند که اینترن‌ها حدود ۲۴ ٪ آن را شامل می‌شوند. حداقل از ۸۵ ٪ ژنوم رونویسی صورت می‌گیرد، مشخص نیست چه مقدار از این رونویسی‌ها عملکردی یا نویز پس زمینه (background noise) می‌باشند. حدود ۲۰۰مگاباز (۶,۵ ٪) از ژنوم انسان هتروکروماتین ساختاری(constitutive) هستند. این بخش‌ها شامل سانترومر، تلومرها، بیشتر کروموزوم Y، بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲) و مناطق نزدیک سانترومر کروموزوم‌های ۱، ۹، ۱۶ و ۱۹.

ژن‌ها

۶۰ تا ۷۰ ٪ کل ژنوم DNAی تک نسخه‌ای (unique) یا نسخه تکراری کم است. ۳۰ تا ۴۰ درصد بقیه ژنوم شامل حاوی کلاس‌های متعددی از DNA تکرار شونده (از متوسط تا شدید) است که در جدول زیر دسته بندی شده‌اند. به نظر می‌رسد در طی تکامل با مضاعف شدن ژنی و واگرایی تکاملی (divergency) **خانواده‌های ژنی** بوجود آمده‌اند. برخی از خانواده‌های ژنی تنها در یک خوشه (cluster) جمع شده‌اند (مانند خوشه‌های آلفا و

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

بتاگلوبین در کروموزوم ۱۶ و ۱۱) و برخی دیگر در چندین خوشه که در سرتاسر ژنوم روی کروموزوم‌های مختلف پراکنده هستند (مانند هوموباکس HOX که چهار خوشه دارد). این ژن‌های مضاعف شده ممکن است تولید ژن‌های فاقد عملکرد به نام ژن‌های کاذب (سودوژن) را بدهند (مانند ژن‌های کاذب درون مجموعه آلفا و بتا گلوبین)، یا ممکن است عملکرد مشابهی داشته باشند (مانند ژن‌های دخیل در بینایی رنگ‌های سبز-قرمز). برخی مضاعف شدگی‌ها کل ژن را شامل نمی‌شوند بلکه حاوی تنها اگزون است، این قطعات مضاعف شده را **قطعات ژنی** نیز می‌نامند (مثلا در خانواده ژنی HLA کلاس I). البته سودوژن‌ها از طریق عملکرد آنزیم reverse transcriptase روی mRNA نیز بدست می‌آیند که در این حالت **سودوژن پردازش شده یا سودوژن رتروترانسپوزان** نامیده می‌شود. اگر کپی cDNA نزدیک یک پروموتر وارد شود و ژن عملکرد داشته باشد **رتروژن** (retrogene) نامیده می‌شود (مانند گلیسرول کیناز و پیروات دهیدروژناز روی کروموزوم ۴). خانواده‌های ژنی دو نوعند: **خانواده‌های ژنی کلاسیک** که همولوژی بازی بالایی دارند مانند ژن‌های rRNA (خوشه‌های ژنی در بازوی کوتاه کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲) ، tRNA (خوشه‌های زیاد در سراسر ژنوم) و ژن‌های آلفا و بتا گلوبین . و **ابرخانواده‌های ژنی** (superfamilies) که با وجود شباهت ساختاری و ارتباط عملکردی، همولوژی بازی خیلی کمی با هم دارند مانند ابرخانواده ایمیونوگلوبین (Ig) و GPCR[1]. ژن‌های HLA (کروموزوم ۶) و ژن‌های گیرنده‌ی سلول T دارای همولوژی ساختاری با ژن‌های Ig هستند. بعضی ژن‌ها در نتیجه تغییر توالی کوتاه یا برخوردن ژنی (exon shuffling) عملکرد جدیدی کسب می‌کنند. لکوس‌های ژنی مربوط به مراحل پشت سرهم مسیرهای متابولیکی و همچنین زیرواحدهای پروتئین‌های چند زیرواحدی در کنار هم قرار نگرفته اند بلکه در سرتاسر ژنوم پراکنده هستند.

ژن‌های انسان تنوع زیادی در اندازه دارند. تعداد محدودی از ژن‌ها فاقد اینترون هستند مانند: SRY، رتروژن، پروتئین‌های Sox، اینترفرون‌ها، هیستون‌ها پروتئین‌های شوک حرارتی و بیشتر ریبونوکلئازها. برای ژن‌هایی که اینترون دارند ارتباط معکوسی بین اندازه ژن و نسبت DNA کدکننده وجود دارد. اندازه متوسط اگزون در ژن‌های انسان ۳۰۰bp است. ژن دیستروفین با ۲,۴ مگاباز (۷۹ اگزون) بزرگترین ژن و ژن titin با ۲۸۳ kb طول، بیشترین اگزون (۳۶۳ اگزون) را دارد و بزرگترین پروتئین را کد می‌کند.

رونویسی به صورت پلی‌سیسترونیک (چند ژنی) در باکتری‌های و ژنوم میتوکندری شایع است. در انسان رونویسی چندژنی به صورت‌های مختلفی دیده می‌شود. بعضی از پپتیدها با عملکرد مشابه از شکستن یک پروتئین پیش‌ساز حاصل می‌شوند مانند زنجیره A و B انسولین، سوماتوستاتین و نورونوستاتین. ممکن است پروتیئن‌هایی با عملکرد متفاوت از یک پروتئین پیش‌ساز ایجاد شوند. رونویسی از خوشه‌های rRNA و بعضی از RNAهای غیر کدکننده به صورت چند ژنی صورت می‌گیرد.

ژن‌های هم‌پوشان و ژن درون ژن

[1] G-protein-coupled receptor

توالی بعضی از ژن‌ها (۹ ٪ ژن‌های کدکننده پروتئین) در انسان با هم همپوشانی دارند و اغلب آنها از رشته‌های DNA مقابل هم رونویسی می‌شوند. برای مثال منطقه کلاس III کمپلکس HLA در 6p21.3 هم‌پوشانی‌ها نسبی(partial) نشان می‌دهد. بیشتر هم‌پوشانی‌ها در ژنوم نسبی هستند اما گاهی اوقات ژن‌های کوچک درون اینترون‌های ژن‌های بزرگ قرار گرفته‌اند(ژن درون ژن). برای مثال در اینترون ۲۷ ژن NF1 سه ژن *OGMP*، *EVI2A* و *EVI2B* قرار دارد که از رشته مقابل رونویسی می‌شوند. در اینترون ۲۲ فاکتور VIII (*F8*) ژن‌های *F8A* و *F8B* قرار دارند. همچنین اغلب RNAهای کوچک هستکی و سیتوپلاسمی (snoRNA و scaRNA) در درون اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین قرار دارند.

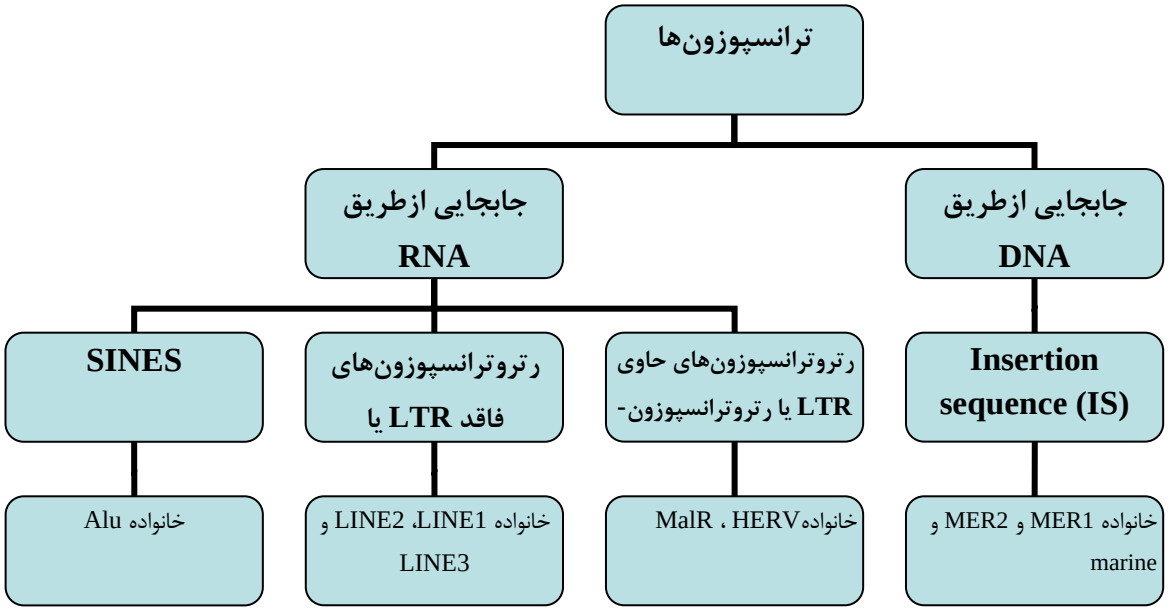
ژنوم هسته‌ای
توالی‌های ژنی
توالی‌های منحصر به فرد تک کپی
خانواده‌های تک ژنی
DNAی خارج ژنی (شامل توالی‌های تکرار کم یا منحصر به فرد و تکرارهای متوسط تا زیاد)
توالی‌های DNAی تکراری پشت سرهم (tandem repeat) این بلوک‌های حاوی تکرارها می‌توانند در سرتاسر ژنوم پراکنده یا محدود به جایگاه خاص شوند.
DNA ساتلایت (ماهواره) (۱۵-۱۰ درصد کل DNA تکراری)(۱۷۱bp-۵): این توالی‌ها در سانتریفوژ ژنوم با شیب چگالی، نسبت به باند اصلی DNAی ژنومی به صورت باند جداگانه (ماهواره) دیده می‌شوند. α-ساتلایت دارای تکرارهای پشت سرهم ۱۷۱ جفت بازی است که در سنترومر همه کروموزوم‌ها وجود دارد.
DNA مینی ساتلایت
DNAی تلومری: ۱۵-۱۰ کیلوباز تکرار پشت سرهم توالی ۶ جفت بازی TTAGGG
DNAی مینی ساتلایت بسیار متغیر (hypervariable) یا VNTR (۶۴bp-۹): این تکرارها از تکرارهای پشت سرهم کوتاه یک توالی اصلی منشا می‌گیرند. این تکرارها بسیار پلی مورفیک هستند. به همین خاطر اساس انگشت نگاری DNA را تشکیل می‌دهند که در سال ۱۹۸۴ ارایه شد.
DNA میکرو ساتلایت یا STR (اغلب ۴bp-۱): تکرارهای پشت سرهم ۴-۱ بازی در سراسر ژنوم. البته به ندرت در توالی‌های کدکننده دیده می‌شوند به جز تکرار ۳ بازی در بیماری-های معین. این تکرارها به خاطر جفت شدن ناجور رشته سرخورده (slipped) حین همانندسازی بوجود می‌آیند. امروزه از مینی ساتلایت‌ها در پزشکی قانونی و تشخیص ابوت استفاده می‌شود.
توالی‌های DNAی بسیار تکرار پراکنده (dispersed repeat) (حدود یک سوم ژنوم)
توالی‌های پراکنده کوتاه (SINES) : توضیحات در ادامه فصل آمده است
توالی‌های پراکنده بلند (LINES) : توضیحات در ادامه فصل آمده است
تکرارهای مناطق کروموزومی
Copy number variants (CNV): مناطق کروموزومی در اندازه ۱ kb تا چند مگاباز که در جمعیت تعداد کپی متنوعی از این مناطق وجود دارد.
Low copy repets (LCR): مناطق کروموزومی با طول ۴۰۰-۱ kb که وقوع بازآرایی های کروموزومی را از طریق جفت شدن غیر آللی و نوترکیبی در طی میوز فراهم می‌کنند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

ترانسپوزون‌ها

ترانسپوزون‌ها تقریبا در تمام ژنوم‌ها یک منبع اصلی تنوع می‌باشند. این توالی‌ها قادرند از یک جای ژنوم به جای دیگر حرکت کنند. تمام انواع ترانسپوزون‌ها توانایی تحریک مستقیم یا غیر مستقیم بازآرایی‌های ژنومی را دارند: در فرایند انتقال ترانسپوزون (ترانسپوزیشن) ممکن است حذف، inversion یا انتقال قسمتی از توالی میزبان به جایگاه جدید صورت گیرد؛ ترانسپوزون‌ها به عنوان سوبسترا در سیستم نوترکیبی عمل می‌کنند یعنی دو کپی از یک ترانسپوزون در دو جایگاه، محل‌های نوترکیبی دوطرفه را ایجاد می‌کنند. این نتایج با هم مواد اولیه را برای انتخاب طبیعی فراهم می‌کنند. به این عناصر به جهت اینکه تنها خود را گسترش می‌دهند و مزیت یا ضرری روی فنوتیپ‌ها ندارند DNA ی خودخواه (selfish DNA) گفته می‌شود. خانم Barbara McKlintock به خاطر کارهایش در شناسایی عناصر جهنده (ترانسپوزون) در سال ۱۹۸۳ جایزه نوبل پزشکی را دریافت کرد.

دسته بندی ترانسپوزون‌ها در نمودار زیر آورده شده است.



ترانسپوزون‌هایی که از حدواسط RNA برای جابجایی استفاده می‌کنند محدود به یوکاریوت‌ها هستند در صورتی که جابجایی از طریق DNA در پروکایوت‌ها نیز وجود دارد. رتروترانسپوزون‌ها و رتروپوزون‌ها خاستگاه ویروسی دارند. رتروویروس‌ها همان رتروترانسپوزون‌ها هستند بعلاوه پروتئین‌های پوشش ویروس.

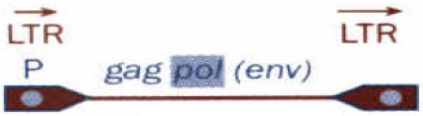
Insertion sequence

این عناصر در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها دیده می‌شوند. ساده ترین نوع ترانسپوزون‌ها محسوب می‌شوند. عناصر IS اجزای پلازمیدها و کروموزوم‌ها هستند. این عناصر خودمختار (autonomous، یعنی پروتئینهای مورد نیاز برای جابجایی را کد می‌کنند) هستند و پروتئین‌های مورد نیاز برای ترانسپوزیشن را با خود حمل می‌کنند. توالی‌های IS

نسبت به هم متفاوت هستند اما همه آنها یک سری خصوصیات مشترک دارند. در دو انتها تکرارهای کوتاه معکوس دارند (معمولا ۹bp-۵). بعد از وارد شدن ISها به جایگاه هدف در محل دخول تکرارهای مستقیم ایجاد می‌کنند. توالی تکرار مستقیم در هر ترانسپوزیشن منفرد متفاوت است اما طول آن برای هر نوع IS ثابت است. بیشتر IS ها یک ناحیه کدکننده برای پروتئین ترانسپوزاز دارند. محل دخول IS در انوع مختلف IS متفاوت است. **ترانسپوزون مرکب** (Tn) علاوه برا آنزیم ترانسپوزاز ژن‌های مقاومت به دارو را نیز دارند. اساسا ترانسپوزون‌ها از ISها بوجود می‌آیند. هر Tn از دو IS در دو انتهای خود تشکیل شده و ژن‌های مقاومت به دارو بین این دو IS قرار دارند. ISهای دو انتها می‌توانند به صورت مستقل یا با هم جابجا شوند. DNA ترانسپوزون‌ها به دو خانواده خودمختار (دارای قابلیت جابجایی) یا غیرخودمختار تقسیم می‌شوند. زیرخانواده‌ها بر اساس توالی ترانسپوزاز تعریف می‌شوند.

DNA ترانسپوزون‌های موجود در انسان دیگر فعال نیستند به همین خاطر به آنها فسیل‌های ترانسپوزون اطلاق می‌گردد. DNA ترانسپوزون‌ها (۳ ٪ ژنوم انسان) را تشکیل می‌دهند. MER1 و MER2 دو خانواده اصلی این گروه هستند. این عناصر از طریق cut and paste جابجا می‌شوند. ریکامبینازهای RAG1 و RAG2 و اصلی ترین پروتئین متصل شونده به سانترومر (CENPB) از DNA ترانسپوزون‌ها منشا گرفته‌اند.

چهار نوع از عناصر ترانسپوزون تقریبا نصف ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند.

عناصر	ساختار	طول (kb)	ژنوم انسان	
			تعداد	درصد
رتروویروس/ LTRرتروترانسپوزان		۱-۱۱	۴۵۰۰۰۰	۸
LINES (خودمختار)		۶-۸	۸۵۰۰۰۰	۱۷
SINES (غیر خودمختار)		< ۰/۳	۱۵۰۰۰۰۰	۱۵
DNAترانسپوزون		۲-۳	۳۰۰۰۰۰	۳

مکانسیم‌های جابجایی DNA ترانسپوزون‌ها

جابجایی همانند سازی کننده (replicative transposition): در این مکانیسم از ترانسپوزون کپی صورت می‌گیرد. یک کپی از ترانسپوزون در محل اولیه می‌ماند و کپی دیگر به محل جدید وارد می‌شود. برای این نوع جابجایی دو نوع آنزیم لازم است: ترانسپوزاز که انتهای ترانسپوزون اولیه را می‌برد و ریزالواز (resolvase) که روی کپی جدید عمل می‌کند.

جابجایی غیرهمانندسازی‌کننده (nonreplicative transposition): در این مکانیسم ترانسپوزون مستقیما از یک محل جدا و به محل دیگر می‌رود به این روش جابجایی روش cut-and-paste هم می‌گویند.. توالی‌های IS مانند عناصر AC و P و ترانسپوزون‌های مرکب مانند Tn10 و Tn5 از این روش استفاده می‌کنند. برای این جابجایی تنها ترانسپوزاز لازم است.

رتروترانسپوزون‌ها

این عناصر حاوی LTR بوده و ژن‌های ترانس‌کریپتاز معکوس و یا اینتگراز را کد می‌کنند. تکثیر رتروترانسپوزون‌ها مانند رتروویروس‌ها است به جز اینکه آنها فرم عفونی مستقل (مانند ویروس‌ها) تشکیل نمی‌دهند. در بعضی پستانداران این عناصر فرم عفونی ایجاد می‌کنند. اما در انسان همه رتروویروس‌های اندوژن فعالیت خود را از دست داده اند و به رتروترانسپوزون‌ها تبدیل شده‌اند. عناصر Ty در مخمر، copia در مگس از این دسته هستند.

رتروپوزون‌ها

این عناصر فعالیت ترانس کریپتاز معکوس دارند. رتروپوزون‌ها فاقد LTR بوده و به همین خاطر از مکانیسم دیگری برای شروع واکنش رونویسی معکوس استفاده می‌کنند. این عناصر از رونوشت‌های RNA پلی مراز II مشتق می‌شوند. بخش کمی از این عناصر توانایی خودمختاری خود را برای انتقال حفظ کرده‌اند و تنها در حضور عناصر خودمختار دیگر (trans-acting، با تولید ترانس کریپتاز معکوس) قادر به فعالیت هستند. فراوان‌ترین عنصر از این دسته در انسان LINE ها هستند. شایع ترین LINE، LINE-1 یا L1 است که یک توالی ۶۰۰۰ بازی است. LINEهای کامل دو تا ORF دارند. یکی پروتئین متصل شونده به نوکلئیک اسید و دیگری پروتئینی با هر دو فعالیت ترانس کریپتاز معکوس و اندونوکلئار کد می‌کند. یک پروموتر داخلی دو طرفه در 5`UTR عنصر LINE-1 وجود دارد. به خاطر برش ترجیحی اندونوکلئاز در TTTT↓A این عناصر بیشتر در نواحی یوکروماتینی و غنی از AT (گیمسا مثبت) که فقیر از ژن هستند حضور دارند. در انسان تنها حدود ۵۰ عدد از عناصر L1 طول کامل دارند. بقیه اکثرا در حین جابجایی به خاطر تکمیل نشدن کامل عملکرد ترانس کریپتاز معکوس در محل واردشدن به ژنوم، بریده (truncated) شده‌اند. L1 تنها عضو این خانواده است که در موش و انسان (حدود ۱۰۰-۸۰) فعال می‌باشد. تکرارهای L1 از عوامل ایجاد کننده بیماری‌های ارثی هستند. نسخه‌هایی از تکرارهای L1 در جابجایی رتروتراسپوزیشن فعال هستند. نقش L1 در بیماری‌زایی هموفیلی A دیده شده است.

SINEها

این عناصر پروتئین خاصی را کد نمی‌کنند و خودمختار نیستند. SINESها از رونوشت‌های RNA پلی مراز III

به ویژه 7SL RNA ، 5S rRNA و tRNAها مشتق شده‌اند. به نظر می‌رسد این عناصر از ماشین آنزیمی LINEها برای جابجایی استفاده می‌کنند. در این خانواده تنها عناصر Alu فعال (حدود ۳۰۰bp) هستند. این توالی ها به دلیل دارا بودن جایگاه شناسایی آنزیم محدودکننده Alu، تکرارهای ALu خوانده می‌شوند. تکراهای Alu شبیه ترانسپوزن‌ها هستند. Alu در انسان و B1 در موش احتمالا از 7SL RNA (جز RNAای signal recognition particle) مشتق شده‌اند. عناصر Alu یک پروموتر داخلی برای RNA پلی مراز III دارند. بیشتر در نواحی یوکروماتین و غنی از GC (گیمسا منفی)حضور دارند. نوترکیبی نابرابر بین تکرارهای ALU منجر به بیماری می‌شود مثلا مضاعف سازی چند اگزون در ژن رسپتور LDL در هایپرکلسترولمی فامیلی. ژن BCYRN1 از تکرار Alu مشتق شده است.

ترانسپوزون‌ها جزو DNA با تکرار متوسط محسوب می‌شود.

Junk DNA: به بخشی از ژنوم که در طول تکامل حفاظت نشده (در انسان ۹۵ ٪ ژنوم) که گفته می‌شود زیرا به نظر کارکردی ندارد. البته امروزه ترجیح داده می‌شود از عبارت دیگری مانند جسم سیاه ژنوم (dark matter) که بیانگر نبود شناخت کافی ما از این توالی‌هاست.

DNAی میتوکندری

علاوه بر ژنوم هسته‌ای، DNA میتوکندری (mtDNA) نیز در سلول انسان وجود دارد. توالی DNA میتوکندری در سال ۱۹۸۱منتشر شد. **ژنوم میتوکندری** ۱۶,۶ کیلو باز است و ۳۷ ژن را کد می‌کند: ۲ نوع rRNA (16S و 12S)، ۲۲ tRNA و ۱۳ پلی پپتید. ترکیب کلی بازی DNA میتوکندری ۴۴ ٪ (G+C) است، در صورتی که ترکیب بازی دو رشته mtDNA نسبت به هم متفاوت است. رشته سنگین (H) غنی از گوانین و رشته سبک (L) غنی از سیتوزین می‌باشد. هنگام تقسیم میتوز میتوکندری‌ها به صورت تصادفی (راندم) به سلول‌های دختری می‌روند. همانندسازی میتوکندری برعکس ژنوم هسته‌ای تک‌جهته است. زنجیره سنگین یک DNA کوتاه سومی را ایجاد می‌کند به نام 7S DNA که به رشته سبک متصل می‌شود. این رشته سوم ایجاد ناحیه‌ای به نام CR/D-loop (CR: control region و D: displasment)می‌کند که حاوی توال‌های کنترلی mtDNA است. رونویسی در میتوکندری مثل باکتری است تا ژنوم هسته‌ای، و رونویسی از هر رشته توسط یک پروموتر هدایت می‌شود.

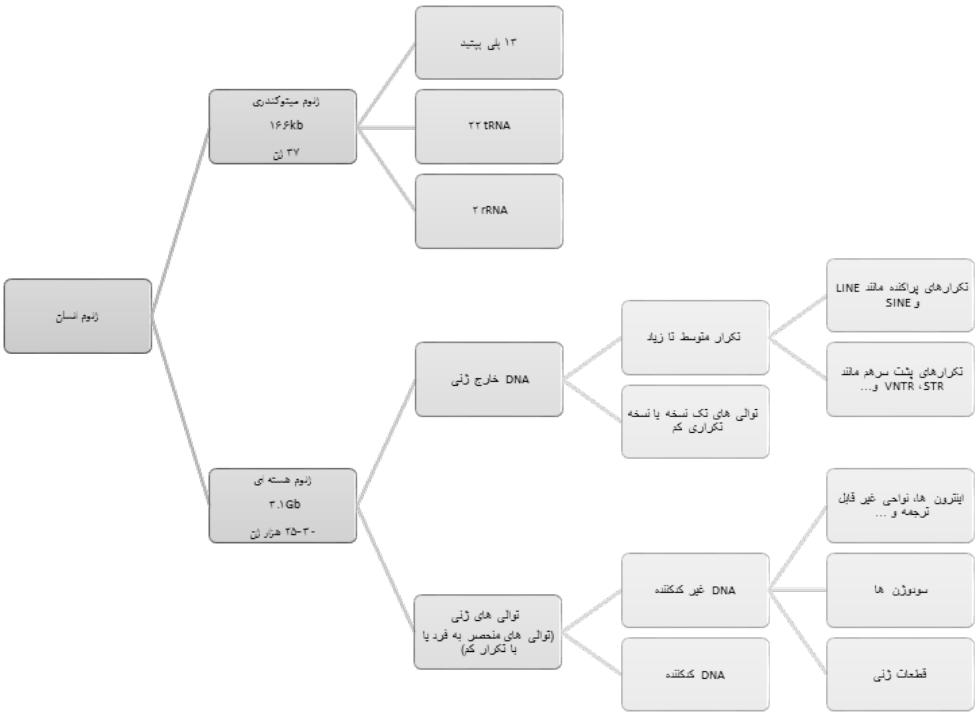
ژنوم میتوکندری ۶۰ کدون برای اسیدآمینه‌ها دارد، در حالی که ژنوم هسته‌ای ۶۱ کدون.

ژنوم میتوکندری ۴ کدون پایان (UAA, UAG, AGA, AGG) و ژنوم هسته‌ای ۳ کدون پایان (UAA, UAG, UGA) دارد.

میتوکندری ۲۴ ژن کدکننده RNA دارد.

DNA میتوکندی اینترون ندارد.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱



انواع RNA

علاوه بر حداقل ۲۱هزار ژن کدکننده پروتئین دست کم ۸۰۰۰ ژن کدکننده مولکول‌های RNAی که به پروتئین ترجمه نمی‌شوند وجود دارد. این ژن‌های کدکننده RNA، شامل حداقل ۷۲۷ ژن rRNA و ۱۳۱ ژن tRNA هستند. کلاس‌های متفاوت ژن‌های کدکننده RNA در جدول زیر آورده شده است.

جدول انواع RNAها		
انواع	زیر کلاس	توضیحات
RNA کد کننده پروتئین		
Messenger RNA (mRNA)		حدود ۴ ٪ از کل RNA سلولی را تشکیل می‌دهند. از نظر اندازه متنوع هستند.
Heterogenous nuclear RNA (hnRNA)		۴۰ تا ۵۰ ٪ کل RNA سلولی. پیش‌سازهای mRNA در هسته.
RNA غیرکدکننده(ncRNA)		
Ribosomal RNA (rRNA)	5S,5.8S,18S,28S rRNA	۴۰ تا ۵۰ ٪ کل RNA سلولی. 5S از چندین خوشه ژنی در کروموزوم‌های مختلف، اما بقیه از تکرارهای چند ژنی 5.8S-18S-28S (خوشه‌های rDNA) در کروموزوم‌های 13p,14p,15p,22p رونویسی می‌شوند.
	12S,16S rRNA	از اجزای ریبوزوم میتوکندری. از زنجیره H در میتوکندری رونویسی می‌شود.
Transfer RNA (tRNA)	۴۹ نوع سیتوپلاسمی	حدود ۱۰ ٪ کل RNA سلولی را شامل می‌شود. هر نوع tRNA دارای ده‌ها یا صدها نسخه ژن است. از چندین خوشه ژنی در کروموزوم‌های مختلف کد می‌شوند.
	۲۲ نوع میتوکندریایی	برای تولید ۱۳ پروتئین میتوکندری استفاده می‌شوند.
Small nuclear RNA (snRNA)	خانواده‌های اسپلایسوزومی Sm و Lsm	در پیرایش RNA نقش دارند. U1,2,4,5,6 برای اینترون‌های GU-AG و U4atac، U6atac، U11 و U12 برای اینترون‌های AU-AC. کلاس SM شامل U1,2,4,5 و U4atac، U11 و U12 و توسط RNAپلی مراز II رونویسی می‌شوند. کلاس Lsm شامل U6 و U6atac و توسط RNAپلی مراز III رونویسی می‌شوند.
	snRNAهای غیر اسپلایسوزومی	U7: پردازش ′۳ mRNA هیستون (mRNA هیستون پلی آدنیله نیست) 7SK RNA: تنظیم‌گر منفی رونویسی خانواده Y RNA: درگیر در همانندسازی و تنظیم‌گر تقسیم سلولی
Small nucleolar RNA (snoRNA)	کلاس C/D box و کلاس H/ACA	در تغییرات شیمیایی و بلوغ rRNAها نقش دارند. ژن snoRNAها اغلب درون اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین هستند. مانند U3 و U8
Small cytoplasmic RNA (scRNA)		با پروتئین‌های سیتوپلاسمی کمپلکس ایجاد می‌کنند. مانند: 7SL RNA: در ذره شناسایی کننده سیگنال (SRP) که واردشدن پروتئین‌های ترشحی را به لومن شبکه اندوپلاسمی میانجیگری می‌کند. TERC: جز RNAی تلومراز که با پروتئین TERT ، تلومراز را ایجاد می‌کند. BC200: از تکرار Alu بوجود آمده و یک RNAی نورونی که بیوسنتز پروتئین دندریتیک را تنظیم می‌کند. Valut RNA: در مقاومت دارویی نقش دارد. Y RNA: جز Ro ریبونوکلئوپروتئین، یک هدف مهم برای پاسخ‌های اتوایمیون هومورال
Small Cajal body RNA (scaRNA)		در بلوغ کلاس‌های خاصی از snRNAها در هسته درون اجسام cajal نقش دارند. ژن snoRNAها مانند snoRNAها اغلب درون اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین هستند.
MicroRNA (miRNA)	بیش از ۷۰ خانواده	حدود ۲۲ نوکلئوتید طول دارند. حداقل ۱۰۴۸ مولکول miRNA ی انسانی شناسایی شده است. نقش‌های مهمی در بیان ژن (به ویژه در زمان تکوین) و سرطان نقش دارند.
Piwi-binding RNA (piRNA)	۸۹ خوشه منفرد	اغلب از تکرارها مشتق می‌شوند. تنها در سلول‌های رده ژرم بیان می‌شوند و تحرک ترانسپوزون‌ها را محدود می‌کنند.
Endogenous short interfering RNA (eno-siRNA)	فراوان	حدود ۲۲-۲۱ نوکلئوتید طول دارند. اغلب از سودوژن‌ها و تکراهای وارونه و... مشتق می‌شوند. در تنظیم بیان ژن و و تنظیم بعضی از ترانسپوزون‌ها نقش دارند.
RNA ریبونوکلئازها		مانند RNase P که درشکستن و بلوغ pre-tRNA نقش دارد، و RNase MRP که در شکستن rRNA در هسته و شروع همانندسازی میتوکندری نقش دارد.
RNAهای غیرکدکننده بزرگ تنظیمی	فراوان	اغلب بزرگتر از ۱kb طول دارند. در تنظیم بیان ژن، بیان تک آللی و یا تنظیم آنتی سنس نقش دارند. مانند: XIST: در غیرفعال شدن X در خانم‌ها نقش ایفا می‌کند. TSIX: تنظیم کننده آنتی‌سنس XIST H19: ایمپرینتینگ 11p15 در سندرم بک ویت-ویدمن

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

RNA آنتی سنس(RNA antisense): یکی از مکانیسم‌های کنترل بیان ژن در ژن درمانی. در این روش یک مولکول RNA که مکمل mRNA هدف است استفاده می‌شود تا از ترجمه mRNA به پروتئین جلوگیری شود.

RNA interference (RNAi): یک مکانیسم تکاملی در سلول‌های حیوانات و گیاهان برای محافظت سلول در برابر ویروس‌ها و عناصر ترانسپوزان. از این مکانیسم برای درمان نیز استفاده می‌شود. کارایی این تکنیک بسیار بیشتر از RNA آنتی سنس است. در این مکانیسم RNA های دو رشته‌ای کوتاه بیان ژن‌های حاوی توالی مشابه را سرکوب می‌کنند.

siRNA، miRNA و piRNA مولکول‌های RNA هستند که از مکانیسم RNAi برای عملکرد خود استفاده می‌کنند. تولید siRNA می‌تواند به صورت درونزاد (eno-siRNA، مثلا از طریق رونویسی از سودوژن‌ها) یا برونزاد (exo-siRNA، مثلا طی آلودگی با ویروس) باشد. ورود RNA دورشته‌ای طویل(حداقل ۲۶ جفت باز) به سلول پستانداران موجب سرکوب غیر اختصاصی ژن‌ها از طریق مسیر اینترفرون می‌شود اما ترانسفکشن siRNA سنتز شده دو رشته (۲۱-۲۳bp) موجب سرکوب اختصاصی بیان ژن هدف می‌شود.

ژن های فرمانروا (mastergene): ژن‌هایی هستند که با بین افتراقی خود موجب ایجاد سلول‌ها، بافت‌ها یا ارگان‌های متفاوت می‌کنند. مانند ژن‌های Hox

ژن‌های خانه‌دار(housekeeping) یا ساختمانی (constitutive): ژن‌هایی هستند که در بیشتر یا تمام سلول‌ها بیان دارند (برخلاف ژن‌های فرمانروا) و فرآورده‌های آن‌ها در برای واکنش‌های متابولیک و حفظ ساختار سلول ضروری است.

ژن‌های تزئینی (luxury gene): ژن هایی که در یک نوع سلول یک پروتئین اختصاصی با مقدار زیادی تولید می‌کنند. مانند گلوبین در گلبول قرمز

Nested gene: وقتی یک ژن کامل در اینترون ژن دیگر (میزبان) قرار گیرد. این ژن‌ها اکثرا در رشته مقابل ژن میزبان قرار می‌گیرند. به این فرایند ژن درو ژن (gene within gene) نیز گفته می‌شود.

اینتراکتوم(interactome): تمام کمپلکس‌های پروتئینی مستقل در سلول. این وقتی بدیت می‌آید که تمام اینتراکش‌های پروتئین ـ پروتئین را بدانیم. این عبارت در رده عبارت‌های پروتئوم، متابولوم (metabolome)، ترانسکریپتوم (transcriptom) و ژنوم است.

سوالات کنکور ارشد ژنتیک انسانی از ۱۳۸۴– ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۳–۱۳۹۲(۱۰ سال اخیر)

۸۳–۸۴

۱. اختلالی که موجب پیدایش کاریوتایپ 47,XYY می‌شود در کدام یک از مراحل زیر رخ می‌دهد؟

۱) میوز I اسپرماتوژنز
۲) میوز I اووژنز
۳) میوز II اسپرماتوژنز
۴) میوز II اووژنز

۲. کدامیک از موارد زیر تفاوت گامتوژنز در زن و مرد را به درستی نشان می‌دهند؟

۱) تقسیم میتوز پیش میتوزی فقط در سلول‌های زایشی مردان اتفاق می‌افتد.
۲) اووژنز از دوران جنینی و اسپرماتوژنز پس از بلوغ شروع می‌شود.
۳) تشکیل کمپلکس‌های سیناپسی فقط در اسپرماتوژنز رخ می‌دهد.
۴) میوز II در اووژنز پیش از تشکیل اووم بالغ ولی در اسپرماوژنز پس از لقاح تکمیل می‌شود.

۳. STR:

۱) تکرارهای بازی پشت سر هم و کوتاه هستند که توسط PCR قابل شناسایی هستند.
۲) تکرارهای بازی پشت سر هم و کوتاه هستند که در تشخیص هویت به کار می‌روند.
۳) تکرارهای تلومری پشت سرهم و کوتاه هستند که در پیدایش سرطان نقش دارند.
۴) تکرارهای تلومری پشت سرهم و کوتاه هستند که در پیدایش سرطان نقش ندارند.

۴. یک ژن کاذب که در اثر Retrotransposition ایجاد می‌شود کدامیک از ویژگی‌های زیر را دارد؟

۱) فاقد اگزون است.
۲) فاقد اینترون است.
۳) جایگزین ژن اولیه می‌شود.
۴) همراه با ژن اولیه بیان می‌شود.

۸۴–۸۵

۵. در مرحله زیگوتن طی اسپرماتوژنز، کروموزوم‌های جنسی X و Y:

۱) تتراد تشکیل نمی‌دهد.
۲) تشکیل ایزوکروم می‌دهند.
۳) با هم جفت شده و تشکیل تتراد کاذب می‌دهند.
۴) هر یک با یک اتوزوم جفت شده و تشکیل تتراد کاذب می‌دهند.

۶. کدامیک از موارد زیر موجب تشدید تنوعات ژنتیکی در جمعیت‌ها می‌شوند؟

۱) کراسینگ اورهای میوزی
۲) تبادلات بین کروماتیدهای خواهری
۳) حذف‌های ژنتیکی
۴) جهش‌های تغییر در قالب ژن (frameshift)

www. Farhikhteganp.ir
www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۷. در هر سلول انسانی در مراحل متافاز I میوز و تلوفاز II میوز به ترتیب (از راست به چپ) چه تعداد مولکول DNA دو رشته‌ای وجود دارد.

۱) ۹۲ و ۲۳ ۲) ۹۲ و ۴۶ ۳) ۴۶ و ۲۳ ۴) ۴۶ و ۴۶

۸. کدامیک از ژن‌های زیر در تقسیم سلولی نقش اساسی دارند؟

۱) Cyclin ۲) CD ۳) HLA ۴) پروتئوزوم

۹. کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد microsatellite صحیح است؟

۱) توالی‌هایی از نوع tandem repeat متمرکز در نواحی سانترومری کروموزوم‌ها

۲) توالی‌هایی از نوع tandem repeat پخش شده در طول کروموزوم‌ها

۳) توالی‌هایی از نوع dispersed repeat متمرکز در نواحی تلومری کروموزوم‌ها

۴) توالی‌هایی از نوع dispersed repeat پخش شده در طول کروموزوم‌ها

۱۰. کدام گزینه در مورد سلول‌های زایشی صحیح است؟

۱) در اسپرماتوژنز تمام رده‌های سلول‌های زایشی در گناد در یک زمان وجود دارند.

۲) در اووژنز تمام رده‌های سلول‌های زایشی در گناد در یک زمان وجود دارند.

۳) اسپرماتوژنز تا قبل از بلوغ در مرحله اسپرماتید متوقف باقی می‌ماند.

۴) اووژنز تا قبل از بلوغ در مرحله میوز II متوقف باقی می‌ماند.

۱۱. کاریوتایپ‌های 47,XYY و 47,XmXpY به ترتیب در نتیجه وقوع Nondisjunction در ... بوجود می‌آید؟

۱) میوز I اسپرماتوژنز - میوز I اسپرماتوژنز ۲) میوز II اسپرماتوژنز - میوز II اسپرماتوژنز

۳) میوز I اسپرماتوژنز - میوز II اسپرماتوژنز ۴) میوز II اسپرماتوژنز - میوز I اسپرماتوژنز

۸۵-۸۶

۱۲. کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد ساختمان ژنوم هسته‌ای انسان صحیح است؟

۱) بخش کوچکی از ژنوم هسته‌ای را DNAخارج ژنی تشکیل می‌دهد.

۲) قسمت اعظم از توالی نوکلئوتیدی مربوط به ژن‌ها در ساختمان پروتئین شرکت می‌کنند.

۳) توالی‌های خارج ژنی ممکن است از نوع توالی‌های تکراری یا بدون تکرار باشند.

۴) اینترون‌ها توالی‌های تکراری داخل ژنی هستند.

۱۳. کدامیک از موارد زیر موجب افزایش تنوع ژنتیکی در جمعیت‌ها می‌شود؟

۱) sister chromatid exchange ۲) reciprocal translocation

۳) meiotic crossing over ۴) frameshift mutations

۱۴. کدام یک از گزینه‌های زیر با توالی‌های Alu-repeats مطابقت می‌کند؟

۱) Dispersed Repeats ۲) Tandem Repeats

۳) Gene Fragments ۴) Introns

۱۵. کدام یک از عامل‌های زیر در مسیر پردازش RNA و به طور مشخص در برش RNA بالغ دخالت دارند؟

۱) RNA Pol ۲) Ribozime

۳) Terminal transferase ۴) Gyrase

۱۶. رخداد Endomitosis در کدام یک از موارد زیر نقش دارد؟

۱) تمایز سلولی ۲) پروفاز غیرطبیعی

۳) عدم جدایی کروماتیدها ۴) نصف شدن شمارشی کروموزوم‌ها

۱۷. کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد gene within gene صحیح است؟

۱) اغلب درون اینترون‌ها قرار دارند.

۲) خود فاقد اینترون هستند.

۳) فاقد پروموتر هستند.

۴) همواره از روی رشته الگوی مربوط به ژن اصلی رونویسی می‌شوند.

۸۶-۸۷

۱۸. نقل و انتقال عناصر ژنتیکی قابل جابجا شدنی (Tn) از یک نقطه کروموزوم به نقطه دیگر و یا از یک کروموزوم به پلازمید توسط کدام آنزیم صورت می‌گیرد؟

۱) Transferase ۲) Topoisomerase ۳) Transposase ۴) Transacetylase

۱۹. کدامیک از اجزای زیر در تعیین مورفولوژی کروموزوم نقش کلیدی دارند؟

۱) DNA ۲) RNA ۳) Scaffold ۴) هیستون

۲۰. در یک اسپرماتوسیت ثانویه چند مولکول DNAی دو رشته‌ای متعلق به یک اتوزوم وجود دارد؟

۱) ۱ ۲) ۲ ۳) ۴ ۴) ۸

۲۱. کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد تقسیم میوز I درست است؟

۱) تشکیل کمپلکس‌های سیناپسی از سانتروم شروع و به طرف تلومرها ادامه می‌یابد.

۲) در کروموزوم‌های X و Y تبادل ژنتیکی صورت نمی‌گیرد.

۳) جفت شدن کروموزوم‌های همتا در مرحله زیگوتن رخ می‌دهد.

۴) محل وقوع نوترکیبی‌های میوزی سیناپس‌ها هستند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۸۷–۸۸

۲۲. ژن‌های کاذب (pseudogene) چگونه ایجاد می‌شوند؟

۱) جهش نقطه‌ای
۲) توسعه تکرارهای سه تایی
۳) مضاعف شدگی و دخول توالی مکمل
۴) کراسینگ اور نابرابر

۲۳. تجمع ژن‌ها در کدام نواحی کروموزومی بیشتر است؟

۱) هتروکروماتینی
۲) سانترومر
۳) ساب تلومر
۴) تلومر

۸۸–۸۹

۲۴. در کدامیک از مراحل تقسیم سلولی، به موازات حداکثر فشردگی، جفت شدن کروموزوم‌های هومولوگ نیز رخ می‌دهد؟

۱) پاکیتن
۲) زیگوتن
۳) لپتوتن
۴) دیاکینز

۲۵. کدام یک از گزینه‌های زیر درباره میتوز و میوز درست است؟

۱) تقسیمات سلولی اولیه در گامتوژنز، میوزی هستند و میتوز تنها در تقسیم نهایی رخ می‌دهد.
۲) در هر دو نوع تقسیم میوز و میتوز گوناگونی ژنتیکی ایجاد شود.
۳) بی والان‌ها هنگام میوز I مستقلا جدا شده و کراسینگ اور بین کروموزوم‌های هومولوگ رخ می‌دهد.
۴) مرحله پروفاز در میتوز یک مرحله و در میوز چهار مرحله دارد.

۲۶. در ارتباط با انواع توالی‌های DNAی انسان کدام گزینه درست است؟

۱) DNA مینی ساتلایت بسیار متغیر، در نزدیک سانترومر قرار دارد.
۲) رایج ترین توالی‌های نوکلئوتیدی پراکنده بلند (LINE)، عنصر L1 خوانده می‌شود.
۳) عنصر L1 شامل بیش از ۵۰۰ هزار نسخه از یک توالی DNAیی به طول ۱۵kb است.
۴) ژنوم میتوکندری فاقد DNAی تکراری و دارای ۶۷ ژن است.

۸۹–۹۰

۲۷. کدام گزینه بیشترین ارتباط را با Non-disjunction دارد؟

۱) سانترومر
۲) کینتوکور
۳) کیاسماتا
۴) دیاکینز

۲۸. در ارتباط با ترانسپوزون‌ها گزینه درست کدام است؟

۱) رتروترانسپوزون‌ها در غیاب تلومرها، همانندسازی را به طور کامل انجام می‌دهند.

۲) از عنصر P در اصلاح رنگ چشم مگس سرکه دروزوفیلا استفاده شده است.

۳) گروهی از ترانسپوزون‌های پروکاریوتی، رتروتراسپوزون‌ها و عنصر G هستند.

۴) عناصر F، I، L1 از مهمترین عناصر ترانسپوزونی در موش هستند.

۹۰-۹۱

۲۹. ریزماهواره (microsatellite).....

۱) را می‌توان با PCR و سیستم‌های ردیابی فلورسنت آنالیز کرد.

۲) به طور عمده شامل تکرارهای GC:CC در ژنوم انسان هستند.

۳) در آزمون paternity کاربرد ندارد.

۴) تکرارهای بیش از دو نوکلئوتید ندارند.

۳۰. در خصوص انواع توالی DNA، کدام گزینه درست است؟

۱) خانواده‌های چندژنی (multigene families) به صورت خوشه‌ای روی یک کروموزوم قرار دارند.

۲) ژن‌های کدکننده tRNA در خوشه‌های پشت سرهم در انتهای کروموزوم‌های آکروسنتریک قرار دارند.

۳) ژن‌های کدکننده rRNA در خوشه‌های متعدد در سراسر ژنوم پراکنده‌اند.

۴) ژن‌های گیرنده سلول T نمونه‌ای از ابرخانواده‌های ژنی هستند.

۳۱. کدام یک از گزینه‌های زیر در خصوص ماهواره‌ها (Satellites) درست است؟

۱) در انتهای کروموزوم‌ها قرار دارند.

۲) نوع mini آن به طور معمول ۱۵-۲۲bp می‌باشند.

۳) حدود ۳۰ ٪ ژنوم انسان را به خود اختصاص می‌دهند.

۴) عمدتا rRNA و tRNA کد می‌کنند.

۳۲. در خصوص نواحی Extragenic DNA هسته‌ای کدام گزینه زیر صحیح است؟

۱) به لحاظ رونویسی و ترجمه، نواحی فعالی محسوب می‌شوند.

۲) کمتر از ۱ ٪ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند.

۳) در تنظیم بیان ژن، نقش دارند.

۴) یک نسخه‌ای هستند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۹۱–۹۲

۳۳. در خصوص توالی‌های DNA کدام گزینه زیر درست است؟

۱) نواحی تلومریک و hypervariable جز مینی ساتلایت‌ها هستند.

۲) نواحی هتروکروماتین، غنی از ژن هستند.

۳) خانواده‌های چند ژنی (multigene)، دارای درجه بالای همولوگی ولی کارکرد متفاوت‌اند.

۴) نواحی با تکرار متوسط یا زیاد، رونویسی شده، ولی ترجمه نمی‌شوند.

۳۴. در پزشکی قانونی کدام یک از موارد زیر به عنوان بررسی ژنومی بیشترین کاربرد را دارد؟

۱) STRs ۲) ORF ژن‌ها ۳) اگزون‌ها ۴) سودوژن‌ها

۳۵. کدام یک از جملات زیر در خصوص L1 element صحیح است؟

۱) حدود ۵۰ ٪ از DNA ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند.

۲) حدود ۲۰۰۰۰ کپی از توالی DNA را شامل می‌شود.

۳) هر کپی از DNA آن‌ها شامل حدود ۸۰۰bp است.

۴) این توالی‌ها یک ترانس کریپتاز مولکولی را کد می‌نمایند.

۳۶. در خصوص توالی‌های DNA، کدام گزینه درست است؟

۱) همپوشانی ژنی در انسان، معمولی است.

۲) ابرخانواده‌های ژنی دارای کارکرد و در حد بالای همولوگی‌اند.

۳) rRNA از مثال‌های معروف ابرخانواده ژنی است.

۴) junk DNA نقش محافظه کارانه داشته و در تنظیم بیان ژن دارای نقش است.

۳۷. غنی‌ترین بخش سلول از نظر وجودی مولکول‌های RNA کدام است؟

۱) شبکه آندوپلاسمی خشن ۲) شبکه آندوپلاسمی صاف

۳) دستگاه گلژی ۴) هستک

۹۲–۹۳

۳۸. در ارتباط با چرخه سلولی در انسان، کدام گزینه زیر صحیح است؟

۱) در مرحله G1 سنتز RNA انجام می‌گیرد ولی پروتئین سنتز نمی‌شود.

۲) اساس تمایزیابی سلولی در مرحله G2 انجام می‌گیرد.

۳) از نظر زمانی، مرحله M کوتاه‌ترین مرحله است.

۴) مهمترین نقطه کنترل و بازرسی چرخه سولی عبور از S به G2 است.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۳۹. تکرارهای Alu جز کدام یک از انواع DNA های تکرار شونده دسته بندی می‌شود؟

۱) DNA مینی ماهواره بسیار متغیر
۲) DNA ریز ماهواره
۳) عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه
۴) عناصر هسته‌ای پراکنده بلند

۴۰. تراکم ژنی در کدام گروه کروموزومی زیر کمتر است؟

۱) ۱۹ و ۲۲
۲) ۳ و ۱۹
۳) ۴ و ۲۲
۴) ۴ و ۱۸

۴۱. کدام گزینه در مورد رتروترانسپوزون‌ها صحیح است؟

۱) گروهی از ترانسپوزون‌های پروکاریوتی هستند.
۲) شامل دو گروه (عناصر شبه رتروویروسی و رتروپوزون‌ها) است.
۳) رتروپوزون‌ها در غیاب تلومرها، قادر به انجام همانندسازی کامل هستند.
۴) Ty و Copia نمونه‌هایی از رتروپوزون‌ها هستند.

۴۲. تقریبا چند درصد از ژنوم انسان از DNA کدکننده پروتئین‌ها تشکیل شده است؟

۱) ده
۲) یک
۳) بیست
۴) نود و هشت

۴۳. اندازه تقریبی ژنوم هسته‌ای انسان در حال هاپلویت چند گیگاباز است؟

۱) ۱/۱
۲) ۳/۱
۳) ۴/۲
۴) ۵/۸

۴۴. اندازه متوسط اگزون‌ها در انسان چند جفت باز است؟

۱) ۱۰۰۰
۲) ۷۰۰
۳) ۳۰۰
۴) ۳۰

۴۵. کلاس Sm در snRNA های اسپلایزومال توسط کدام RNA پلی مراز رونویسی می‌شود؟

۱) یک
۲) دو
۳) سه
۴) چهار

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

پاسخنامه تشریحی سوالات کنکور ارشد ژنتیک انسانی (۱۰ سال اخیر)

۱- گزینه «۳» صحیح است.

برای بدست آمدن YY اختلال باید در میوز II اسپرماتوژنز باشد.

۲- گزینه «ب» صحیح است.

تنها این مورد درست هست.

۳- گزینه «الف» صحیح است.

از STR در تشخیص هویت و آنالیزهای لینکاژ استفاده می‌شود.

۴- گزینه «ب» صحیح است.

در retrotransposition ژن کاذب از روی mRNA ایجاد می‌شود.

۵- گزینه «۳» صحیح است.

۶- گزینه «۱» صحیح است.

کروماتیدهای خواهری از یک کروموزوم والد بوجود آمده‌اند به علت یکسان بودن توالی، تبادلات ایجاد تنوع نمی‌کند.

۷- گزینه «۱» صحیح است.

۸- گزینه «۱» صحیح است.

۹- گزینه «۲» صحیح است.

۱۰- گزینه «۱» صحیح است.

۱۱- گزینه «۴» صحیح است.

۱۲- گزینه «۳» صحیح است.

۱۳- گزینه «۳» صحیح است.

۱۴- گزینه «۱» صحیح است.

۱۵- گزینه «۲» صحیح است.

۱۶- گزینه «۱» صحیح است.

۱۷- گزینه «۱» صحیح است.

۱۸- گزینه «۳» صحیح است.

۱۹- گزینه «۳» صحیح است.

۲۰- گزینه «۲» صحیح است.

۲۱- گزینه «۳» صحیح است.

۲۲- گزینه «۳» صحیح است.

۲۳- گزینه «۳» صحیح است.

این سوال حذف شده است.

۲۴- گزینه «۳» صحیح است.

تقسیمات اولیه در گامتوژنز میتوزی هستند. گوناگونی ژنتیکی حاصل از میتوز خیلی محدود است. مرحله بندی پروفاز قراردادی است.

۲۵- گزینه «۲» صحیح است.

۲۶- گزینه «۳» صحیح است.

۲۷- گزینه «۲» صحیح است.

۲۸- گزینه «۱» صحیح است.

۲۹- گزینه «۴» صحیح است.

۳۰- گزینه «۴» صحیح است.

باید به تفاوت بین DNA satellite (توالی تکراری پشت سرهم) و Satellite (در بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک) توجه کنید.

۳۱- گزینه «۳» صحیح است.

گزینه‌های دیگر غلط می‌باشند.

۳۲- گزینه «۱» صحیح است.

۳۳- گزینه «۱» صحیح است.

۳۴- گزینه «۴» صحیح است.

۳۵- گزینه «۴» صحیح است.

۳۶- گزینه «۴» صحیح است.

ژن‌های rRNA که بیشترین نسب RNAها را به خود اختصاص داده در هستک رونویسی می‌شود.

۳۷- گزینه «۳» صحیح است.

۳۸- گزینه «۳» صحیح است.

۳۹- گزینه «۴» صحیح است.

۴۰- گزینه «۲» صحیح است.

۴۱- گزینه «۲» صحیح است.

۴۲- گزینه «۲» صحیح است.

۴۳- گزینه «۴» صحیح است.

۴۴- گزینه «۲» صحیح است.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshk
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

منابع

ژنتیک مولکولی پزشکی در هزاره سوم، تالیف دکتر محمد رضا نوری دلویی (چاپ دوم)

۱. مبانی ژنتیک، دکتر محمد تقی آساد (ویرایش سوم)

2. Emery’s elements of medical genetics(14thEdition, 2012),Peter D Turnpenny, Sian Ellard
3. Human molecular genetics (4th edithin, 2011), Tom Strachan, Andrew Read
4. Essential medical genetics(6th edition, 2011),Edward S. Tobias, Michael Connor and Malcolm Ferguson Smith
5. Medical Genetics (4th edition, 2009), Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad
6. Human genetics: from molecule to medicine(1st edition, 2011), Christian Patrick Schaaf, Johannes Zschocke, Potocki Lorraine
7. Gene`s Lewin XI (2014), Jocelyn E. Krebs, Elliott S. Goldstein, Stephen T. Kilpatrick