به نام خدا

جابجایی کروموزومی

ویرایشگر :

یو ژانگ

موسسه ملی علوم زیستی (پکن، چین)

مترجمان :

غفور یاراحمدی (کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی)

فائزه احمدی بنی (دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی)

مهران دهقانیان (دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی)

زیرنظر :

دکتر محمد یحیی وحیدی مهرجردی

(استاد یار ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد)

انتشارات ارسطو

(سازمان چاپ و نشر ایران – ۱۴۰۲)

نسخه الکترونیکی این اثر در سایت سازمان چاپ و نشر ایران و اپلیکیشن کتاب رسان موجود می باشد

chaponashr.ir

عنوان و نام پدیدآور : جابجایی کروموزومی/ ویرایشگر یو ژانگ؛ مترجمان غفور یاراحمدی، فائزه احمدی‌بنی، مهران دهقانیان؛ زیرنظر محمدیحیی وحیدی‌مهرجردی.
مشخصات نشر : انتشارات ارسطو (سازمان چاپ و نشر ایران)، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری : ۲۷۱ ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک : ۲-۲۳۱-۴۰۸-۶۲۲-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : عنوان اصلی: .Chromosome translocation, 2018
یادداشت : کتابنامه.
موضوع : جابجایی ژنتیک
Translocation (Genetics)
ژنتیک انسانی
Human genetics
شناسه افزوده : یو، جانگ، ویراستار
شناسه افزوده : Yu, Zhang
شناسه افزوده : یاراحمدی، غفور، ۱۳۷۳-، مترجم
شناسه افزوده : احمدی بنی، فائزه، ۱۳۷۵-، مترجم
شناسه افزوده : دهقانیان، مهران، ۱۳۷۳-، مترجم
شناسه افزوده : وحیدی مهرجردی، محمدیحیی، ۱۳۶۵ -
رده بندی کنگره : QH۴۶۲
رده بندی دیویی : ۵۷۲/۸۷۷
شماره کتابشناسی ملی : ۹۷۲۷۸۹۳
اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیپا

نام کتاب: جابجایی کروموزومی
ویرایشگر: یو ژانگ
مترجمان: غفور یاراحمدی - فائزه احمدی بنی - مهران دهقانیان
زیر نظر: دکتر محمد یحیی وحیدی مهرجردی
ناشر: انتشارات ارسطو (سازمان چاپ و نشر ایران)
صفحه آرایی، تنظیم و طرح جلد: پروانه مهاجر
تیراژ: ۱۰۰۰ جلد
نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۲
چاپ: زبرجد
قیمت: ۲۷۱۰۰۰ تومان
فروش نسخه الکترونیکی - کتاب‌رسان:
https://chaponashr.ir/ketabresan
شابک: ۲-۲۳۱-۴۰۸-۶۲۲-۹۷۸
تلفن مرکز پخش: ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵
www. chaponashr. ir

انتشارات ارسطو
چاپ و نشر ایران
Chaponashr.ir

این کار شامل موضوع حق کپی رایت می باشد. کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است، چه به کل یا بخشی از مطالب مربوط باشد، به ویژه حقوق ترجمه، چاپ مجدد، استفاده مجدد از تصاویر، تلاوت، پخش، تکثیر روی میکروفیلم یا به هر روش فیزیکی دیگر، و انتقال یا ذخیره اطلاعات و بازیابی، انطباق الکترونیکی، نرم افزار کامپیوتری، یا با روشی مشابه یا غیرمشابه که اکنون شناخته شده یا بعدا توسعه یافته است.

استفاده از نام‌های توصیفی عمومی، نام‌های ثبت شده، علائم تجاری، علائم خدماتی و غیره در این نشریه، حتی در صورت عدم وجود بیانیه خاص، به این معنی نیست که این نام‌ها از قوانین و مقررات حمایتی مربوط مستثنی هستند و بنابراین برای عمومی قابل استفاده هستند. . ناشر، نویسندگان و ویراستاران مطمئن هستند که توصیه ها و اطلاعات این کتاب در تاریخ انتشار درست و دقیق است. نه ناشر، نه نویسندگان و نه ویراستاران ضمانتی، صریح یا ضمنی، با توجه به مطالب مندرج در اینجا یا هرگونه اشتباه یا حذفی که ممکن است انجام شده باشد، نمی دهند. ناشر با توجه به ادعاهای قضایی در نقشه های منتشر شده و وابستگی های سازمانی بی طرف باقی می ماند.

فهرست مطالب

فصل اول: دیدگاه های تاریخی و بالینی در مورد جابجایی‌های کروموزومها

مقدمه ۱۱

۱-۱ معرفی ۱۲

۱-۲ مشاهدات اولیه از جابجایی ها ۱۳

۱-۳ ارتباط بالینی جابجایی ها ۱۷

۱-۴ خلاصه ۲۸

فصل دوم: القاء جابجایی های کروموزومی با CRISPR-Cas9 و سایر نوکلئازها: درک مکانیسم های تعمیر که باعث جابجایی ها می شوند

مقدمه ۳۳

۲-۱ معرفی ۳۴

۲-۲ چند راه تعمیر DSB:تعمیر یک ضایعه خطرناک ۳۵

۲-۳ توضیح مکانیسم های جابجایی در سلول های موش با استفاده از یک اندونوکلئاز برشی نادر ۳۷

۲-۴ وقتی که ZFN ها و TALEN ها وارد صحنه شدند: نوکلئازهای متناسب برای انتقال متناسب ۳۹

۲-۵ انقلاب CRISPR-Cas9:روشی که آسان تر است ۴۱

۲-۶ کلون های جابجایی جدا شده ۴۲

۲-۷ مدل سازی انکوژنزیز با استفاده از هسته های قابل برنامه ریزی: اولین قدم ها به سمت انتقال کامل در In Vivo ۴۳

۲-۸ روشن شدن مکانیسم های انتقال در سلول های انسانی با استفاده از هسته های قابل برنامه ریزی.....۴۴
۲-۹ چگونه مدلهای سیستمی باعث تکرار نقاط شکستگی در بیماران می‌شود ۴۷

فصل سوم : شکستهای دو رشته دینامیک: پیشنهادی برای شکل‌گیری جابجایی های کروموزومی

مقدمه ۵۱
۳-۱ معرفی ۵۱
۳-۲ حرکت کروماتین.....۵۳
۳-۳ پویایی شکستگی های دو رشته ای: از سلولهای مخمر و پستانداران ۵۶
۳-۴ نقش اجزای اسکلت سلولی در حرکت مکان کروموزوم دست نخورده و DSB ها: حرکت تصادفی یا هدایت شده؟.....۵۹
۳-۵ جستجوی شرکا(Partner)، خوشه بندی و سیناپسیس(Synapsis) DSB در هسته ۶۲
۳-۶ دینامیک DSB ها و تشکیل جابجایی.....۶۴
۳-۷ نتیجه گیری.....۶۶

فصل چهارم: سیستم CRISPR/Cas9 به عنوان ابزاری برای مهندسی جابجایی‌های کروموزومی در شرایط in-vivo

مقدمه ۶۹
۴-۱ . معرفی سیستم CRISPR/Cas9.....۶۹
۴-۲ . کاربرد های نوکلئاز ها در مهندسی بازآرایی های کروموزومی ۷۱
۴-۳ . مهندسی مدل های بازآرایی ژنومی بصورت in vitro توسط سیستم CRISPR/Cas9.....۷۲
۴-۳-۱. جابجایی های کروموزومی ۷۳

۴-۴. مدل‌های In Vivo بازآرایی های کروموزومی مهندسی شده با سیستم CRISPR/Cas9 ..... ۷۶
۴-۵ . نتیجه گیری ۸۴

فصل پنجم: ایجاد تغییر ژنومی از دآمینه (Deamination) شدن سیتیدین

مقدمه ۹۰
۵-۲ آسیب DNA برنامه ریزی شده در مصونیت ایمنی ۹۳
۵-۳ اثرات دآمینه شدن سیتیدین ۹۸
۵-۴ تنظیم چند لایه از دآمینه کردن توسط AID ۱۰۲
۵-۵ آینده ۱۰۸

فصل ششم: نقش مسیر پاسخ DSB در تنظیم جابجایی کروموزوم

مقدمه ۱۱۳
۶-۱ پاسخ به آسیب DNA (DDR) در محل شکستگی‌های دو رشته‌ای (DSBs) ... ۱۱۴
۶-۲ مدل های ژنتیکی پستانداران برای مطالعه نقش DDR در سرکوب جابجایی ... ۱۱۹
۶-۳ DDR جابجایی های کروموزومی را در زمان نوترکیب V (D) J سرکوب میکند ۱۲۱
۶-۴ DDR جابجایی های کروموزومی در زمان نوترکیب سوئیچ کلاس را سرکوب میکند .. ۱۳۱
۶-۴-۲ شکست ها و جابجایی های وابسته به AID در موش های با نقص DDR... ۱۳۴

فصل هفتم: تلومرها و جابجایی‌های کروموزومی

مقدمه ۱۴۳
۷-۱. معرفی بحث ۱۴۴
۷-۲. آسیب DNA ۱۴۶
۷-۳. ترمیم DNA ۱۴۸
۷-۴. جابجایی کروموزومی ۱۶۲

۷-۵. خلاصه و چشم‌انداز ۱۷۸

فصل هشتم: اثر سازماندهی سه بعدی ژنوم بر روی الگوی جابجایی

مقدمه ۱۸۳
۸-۱ . معرفی بحث ۱۸۴
۸-۲. تاثیر نزدیکی مکانی بر انتخاب شریک در ترمیم DNA ۱۸۵
۸-۳. مفهوم ضبط ساختار کروموزوم (Chromosome Conformation Capture) ۱۹۲
۸-۴. اهمیت هتروژنیتی در تفسیر اثر سازمان سه بعدی ژنوم ۲۰۱
۸-۵. DSBهای گسترده، تاثیر مجاورت ژنوم سه بعدی بر جابجایی‌ها را شدت می‌بخشند: اشاره ای بر DSBهای القا شده توسط پرتوها ۲۰۳
۸-۶. مشارکت ساختار سه بعدی ژنوم در کنترل DSBها و ترمیم DNA ۲۰۴
۸-۷. سوالات کلیدی ۲۰۶
۸-۸. نتیجه‌گیری ۲۱۰

فصل نهم: نقش حذف‌های کروموزومی در سرطان‌های انسانی

مقدمه ۲۱۶
۹-۱. معرفی بحث ۲۱۷
۹-۲. حذف‌های کروموزومی به طور فراوانی در سرطان‌ها یافت شده و با پیش‌آگهی ضعیفی همراه هستند. ۲۱۸
۹-۳. شناسایی سرکوبگرهای تومور در حذف‌های کروموزومی ۲۲۳
۹-۴. نقش‌های کامل حذف‌های کروموزومی در ایجاد سرطان ۲۲۹
۹-۵. چشم‌انداز آینده ۲۳۶

فصل دهم: پردازش-چالش‌های ایجاد شده توسط خوشه‌هایDSB باعث افزایش اثربخشی پرتوهای High-LET و کروموتریپسیس می‌گردد

مقدمه ۲۴۱

۱۰-۱. معرفی بحث ۲۴۲

۱۰-۲. اشکال DSB و خوشه‌های DSB ۲۴۶

۱۰-۳. فرایندهای فیزیولوژیکی نیازمند به خوشه‌های DSB ۲۵۲

۱۰-۴. ایجاد خوشه DSB و سرطان‌زایی، پدیده کروموتریپسیس ۲۵۳

۱۰-۵. مسیرهای پردازش DSB ۲۵۴

۱۰-۶. انتخاب مسیر ترمیم DSB در سلول‌های مواجه شده با IR دارای LET بالا ۲۵۹

۱۰-۷. مدلی از خوشه‌های DSB تعریف شده در مکان‌های ژنومی ثابت ۲۶۱

نتیجه‌گیری ۲۶۷

فصل اول

دیدگاه‌های تاریخی و بالینی در مورد جابجایی های کروموزومها

مقدمه

جابجایی های کروموزومی، بازآرایی های مربوط به تبادل بخش های بین کروموزوم‌ها، در سال ۱۹۵۹ در انسان ثبت شد .اولین فنوتیپ بالینی دقیقاً گزارش شده ناشی ازجابجایی، سندرم داون بود. در درصد کمی از موارد سندرم داون، 21q اضافی توسط یک جابجای کروموزومومی رابرتسونین ایجاد شده، یا به صورت جدید رخ داده است یا اینکه از یک والد با فنوتیپ طبیعی با جابجایی کروموزوم و یک ژنوم متعادل ۴۵ کروموزومی به ارث رسیده است. جابجایی متعادل ، از جمله جابجایی های روبرتسونین و متقابل، معمولاً بی‌ضرر است ، اما تقسیم میوزدر سلولهای زایشی یا جرم لاین که دارای جابجایی‌های متعادل‌اند ممکن است باعث توقف میوزو متعاقب ان باعث ناباروری شود یا گامتهای نامتعادل ایجاد میکند که خطر سقط یا تولد فرزند نامتعادل همراه است. بیشتر جابجایی های متقابل منحصر به فرد هستند.در درصد کمی از جابجای ها از هم گسیختگی در ناکافی بودن ها پلوئیدی یا نواحی تنظیمی ژنها اتفاق می افتد که باعث ایجاد فنوتیپ های بالینی می‌شود. در بیماران با جابجایی متعادل این جابجای در پیدا کردن نقشه ژن بیماری و روشن

کردن توضیح دادن در مورد نواحی سیس تنظیمی ژنها ارزشمند است. نقشه برداری از جفت های نا هماهنگ از توالی ژنوم با درج طولانی ، نواحی کوتاه حذف شده هم اکنون امکان کشف کارآمد، مقرون به صرفه و تفکیک سطح نوکلئوتیدی از نقاط شکستگی بازآرایی ها، اطلاعاتی ضروری وکاملی را برای تفسیر فنوتیپ های بالینی در بیماران درگیر با این جابجای ها فراهم کرده است.جابجایی هایی که باعث بیماری زایی می شود وسایر بازاریی‌های کروموزومی متعادل یک کلاس معمول از جهش های با نفوذ پذیری بالا را تشکیل می دهد، که برای هر دو ریزآرایه بالینی و تولی یابی اگزوم قابل تشخیص نمی باشد. بخش قابل توجهی از بازآرایی ها شامل پیچیدگی های اضافی است که با تجزیه و تحلیل کاریوتیپ معمولی قابل مشاهده نیست. برخی از بیماران با یافته های منفی در توالی یابی اگزوم / ژنوم و ریزآرایه بالینی مشاهده می شوند که علت های باز آرایی متعادل فقط به وسیله توالی یابی ژنوم با pipeline بهینه در ترمیم شدن نقاط شکستگی بازآرایه ها قابل کشف می باشد.

۱-۱ معرفی

جابجایی های کروموزومی مجموعه متنوعی از بازآرایی هایی را در بر می گیرد که شامل تبادل بخش هایی بین کروموزوم ها هستند و در انسان رایج است. جابجایی های متعادل، آنهایی که بدون تغییر در تعداد کپی همراه هستند ، معمولاً هیچ نتیجه فنوتیپی ندارند. تخمین ها متفاوت است ، اما در هر یک از ۵۰۰-۳۰۰ نفر یک جابجایی متقابل متعادل وجود دارد ، و حدود یک در هر ۱۰۰۰ نفر یک جابجای روبرتسونین متعادل (پیوستن بازوهای بلند کامل دو کروموزوم آکروسنتریک در توالی ماهواره ای β در بازوهای کوتاه) دارد. در یک مطالعه چند مرکزه از ۳۷۷،۳۵۷ نمونه از مایع آمنیوسنتز ، بروز یک جابجایی متقابل به صورت de novo حدود ۱ در هر ۲۰۰۰ نفر است ، و برای جابجایی روبرتسونین ۱ در هر ۹۰۰۰ نفر تخمین زده شده است .Warburton همچنین خطر ناهنجاری مادرزادی مرتبط با یک جابجایی متقابل متعادل را حدود ۶٪ تخمین زد(افزایش

تقریبی ریسک ۲ تا ۳ برابر بیش تراز جمعیت عمومی) ، و این خطر درجابجای متعادل روبرتسونین ناچیز است. ناهنجاری مادرزادی یا سایر فنوتیپ های بالینی در یک فرد با جابجایی متعادل ممکن است ناشی از هر یک از تعدادی از اثرات احتمالی یک جابجایی ، از جمله اختلال مستقیم در ژن ، ایجاد یک ژن ادغام شده ، اختلال در تنظیم ژن جدا شده از عناصر سیس تنظیمی که به صورت طبیعی خارج از توالی خود ژن است یا اختلال در تنظیم جایگاه یک ژن در یک محیط از لحاظ تغییر وتبدیل های که کروماتین دارد. جابجایی متعادل ، طبقه مهمی از جهش ها را تشکیل می دهد که علت درصدهایی از بیماری مندلی ، و بسیاری از سرطان ها ، است. هنگامی که افراد مبتلا به فنوتیپ بالینی تشخیص داده می شوند ، جابجایی یک ابزار بیولوژیکی ارزشمندی در در نقشه یابی لوکوس بیماری و مناطق تنظیم کننده CIS ژنهای بیماری است. از آنجا که تفکیک نادرست جابجایی متعادل در میوز ممکن است منجر به توقف میوز و یا ایجاد گامت نامتعادل شود ، افراد دارای جابجایی متعادل خطرات بالاتری از کمبود باروری و ناباروری، سقط جنین و عدم تعادل ژنومی در فرزندان خود را دارند.

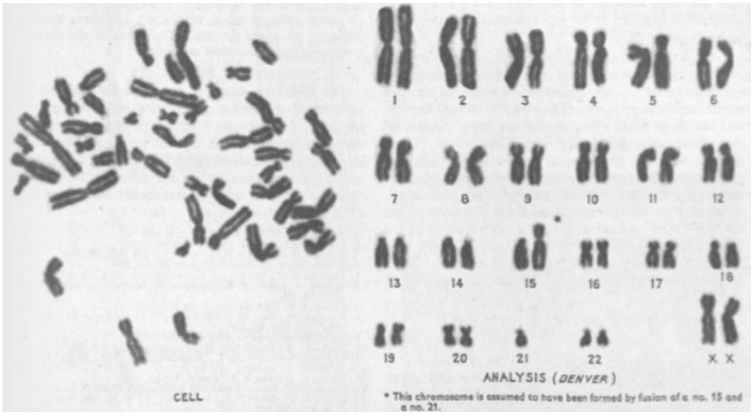
۱-۲ مشاهدات اولیه از جابجایی ها

رشته سیتوژنتیک انسانی یک رشته جدید است،که در سالهای ۱۹۵۹ و ۱۹۶۰ ، هنگامی بود که اولین جابجایی های انسان گزارش شد . تعداد صحیح کروموزوم های دیپلوئیدی انسانی در سال ۱۹۵۶ توسط Tjio و Levan ثبت کردند، که اندکی پس از آن توسط Ford و Hammrton تأیید شد. این دستاوردهای اساسی به تعدادی از پیشرفتهای تکنیکی بستگی داشتند ، از جمله بهبود در روش های کشت بافت ، استفاده از کلشیسین برای القاء توقف میتوز، و از همه مهم تر ، آنکوبه کردن سلول ها در محلول هایپوتونیک برای گسترش بهتر کروموزوم . با این وجود ، در اواخر دهه ۱۹۵۰ فقط پیشرفت آهسته ای در شناسایی و توصیف ناهنجاری های کروموزومی انسان انجام شد. تا در زمان ظهور نواربندی خردل کویناکرین ونوار بندی گیمسا در دهه ۱۹۷۰ ، کروموزومها را می توان با اطمینان در

اندازه و موقعیت سانترومر فقط به هفت گروه دسته بندی کرد(هنگامی که از این سیستم استفاده شد ، گروه ها در دسته A-G معرفی شدند). تشخیص کروموزوم در گروهها دشوار بود، و بسیاری از ویژگی های خاص کروموزوم ها در آن سال ها که منتشر شده بود وابسته به تفکرات شخصی بود که بعضی از آنها تقریبا به طور قطع اشتباه است. بنابراین، کاریوتایپ اولیه معمولاً محدود به بیماران بود ، بنابراین امکان ارزیابی تفکیک بازآرایی کروموزومی با یک فنوتیپ در شجره نامه امکان پذیر نبود. علی رغم این مشکلات، تریزومی ۲۱ به طور قانع کننده به عنوان اساس کروموزومی سندرم داون درسال ۱۹۵۹ ، بر روی شواهد جمع شده از ۳۰ مورد، ثبت شد، و شناسایی سایر سندرم های آنیوپلوئیدی به سرعت دنبال شدند. گروه Lejeune همچنین اولین تیمی بود که گزارش جابجایی ها رادر انسان را ارائه داد. آنها در بیمارانی که دارای ناتوانی ذهنی و گفتاری و " polydysspondylie " (دیسوزتوزیس اسپوندیلوکوستال، دیسپلازی اسکلتی با شش جایگاه شناخته شده ، بیشترین وراثت مغلوب را نشان می دهد)، یک کاریوتایپ ۴۵ کروموزومی با آنچه که اکنون به عنوان جابجایی کروموزوم رابرتسونین شناخته شده است پیدا کردند، که آنها به عنوان 22q و هم 14q یا 15q ادغام شده تفسیر کردند. به طور معمول و به راحتی یک کاریوتایپ متعادل ۴۵ کروموزومی قابل شناسایی است ، جای تعجب نیست که اولین جابجای انسانی گزارش شده یک روبرتسونین بوده است. با این حال، فنوتیپ در این مورد تقریبا به طور قطعی مربوط به جابجایی نیست. اکنون می دانیم که اکثر افراد با جابجایی رابرتسونین و کاریوتایپ متعادل ، از نظر فنوتیپی طبیعی هستند و هنوز هیچ فنوتیپ بالینی متقاعد کننده ای با هر یک از جابجایی متعادل رابرتسونین همراه نیست ، به جز استثنائات مهمی درافزایش خطر سقط جنین و کاهش باروری که وجود دارد. دومین جابجایی انسانی گزارش شده نیز یک روبرتسونین بود ،که این جابجای برای کروموزوم های ۱۴ و۲۱ تفسیر شد ودر یک کاریوتایپ نامتعادل از یک دختر مبتلا به سندرم داون و ۴۶ کروموزومی شناسایی شد، با این جابجایی کروموزومی یک نسخه

اضافی از کروموزوم ۲۱ را داشت که علت سندرم داون است. از آنجا که سن مادران در تولد فرزند با سندرم داون تأثیر دارد که این مهم توسط Polani وهمکارانش تشخیص داده شد. فرزندان مادران جوان را برای یک تحقیق به امید افزایش احتمال کشف علل اضافی کاریوتایپی مشهود برای سندرم داون را انتخاب کردند. از بین دو مورد که با موفقیت کاریوتایپ شدند ، آنها خوش شانس بودند که یک مورد از جابجایی با سندرم داون را تشخیص دادند. جابجایی کروموزوم فقط در حدود ۳ تا ۴٪ کاریوتایپهای با سندرم داون ، حتی در بین مادران جوان نیز وجود دارد. از آنجا که فنوتیپهای تریزومی ۲۱ سندرم داون و سندرم داون به علت جابجایی قابل تشخیص نیستند.

Penrose وهمکارانش اولین کسانی بودند که تفکیک یک جابجایی متعادل را در یک خانواده نشان دادند. یک مادربزرگ ، مادر و دختر ، که از نظر فنوتیپی طبیعی بودند ، هر کدام ۴۵ کروموزوم داشتند که دارای یک جابجایی کروموزومی بودندکه به عنوان جابجایی رابرتسونین (۱۵ : ۲۱) تفسیر شد(گرچه ممکن است جابجایی رابرتسونین(۱۴: ۲۱) بسیار رایج تر باشد) (شکل ۱.۱). این مادر همچنین دارای دو فرزند مبتلا به سندرم داون با جابجایی بود و دو مورد سقط جنین نیز از اوگزارش شده بود(Carter وهمکاران) .



شکل۱.۱ اولین بازآرایی های کروموزومی که در روزهای ابتدایی سیتوژنتیک مشخص شدند ، جابجایی روبرتسونین بود. این عکس میکروسکپی منتشر شده در سال ۱۹۶۰ ،