

## مقاله آموزشی

### توالی‌های سه تایی تکراری DNA و بیماری‌های ژنتیکی عصبی-عضلانی

علی فرازمنند\*، سارا الهسایبی

#### چکیده

طی سال‌های اخیر توجه جدیدی برای برخی از بیماری‌های ژنتیکی ارائه شده است. گسترش توالی‌های سه تایی (سه نوکلئوتیدی) می‌تواند باعث از هم گسیختگی یک ژن یا پیوستگی توالی‌های دو ژن به هم شود. حضور این گسترش‌ها گاهی شامل هزاران تکرار سه نوکلئوتیدی است و نشان می‌دهد پردازش DNA و RNA ممکن است باعث برخی بیماری‌های خاص شود. نحوه اعمال اثر گسترش یک توالی بر ایجاد یا تشدید یک بیماری هنوز کاملاً روشن نشده است. این مقاله به توصیف نوع جدیدی از ناپایداری ژنتیکی یعنی گسترش تکرارهای سه تایی می‌پردازد. این نوع ناپایداری که در سال ۱۹۹۱ با کمک فن کلونینگ ژن مسوول نشانگان X شکننده معرفی شد، یک پدیده عمومی در ناهنجاری‌های نورولوژیک انسان است. این کشف علاوه بر اهمیت آشکاری که در علم پزشکی داشت، باعث حل یک مشکل اساسی در نگرش سنتی به ژنتیک انسانی شد: نوعی وراثت غیرمندی به نام پیش‌افتادگی<sup>۱</sup>. درک روند گسترش تکرار و مسیرهای مولکولی که نتیجه حضور این گسترش‌ها در بیماری‌های انسانی است، در مواجهه ما با این بیماری‌ها کمک کننده است. ما در اینجا با تأکید بر روی مدل‌های مولکولی گسترش این تکرارها، به بررسی پیشرفت جالبی که در طول دهه اخیر در این زمینه به وجود آمده است، می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: توالی سه تایی، ژنوم، مولکولی، توارث، بیماری‌های عصبی-عضلانی

#### مقدمه

ژنوم انسان از قسمت‌های متفاوتی تشکیل شده است و آن دسته از نواحی که دارای مشخصات همانندسازی، بیان و سازمان‌دهی مشابه هستند، به‌طور تصادفی مرتب نشده‌اند، بلکه بیشتر با هم و به‌صورت گروهی سازمان یافته‌اند. بیشتر نواحی کروموزوم دارای محتوای بالایی از ژن‌ها است (غنی از ژن<sup>۱</sup>)، در حالی که برخی نواحی دیگر، محتوای پایینی از ژن‌ها دارند (فقیر از نظر ژن).

در یک تقسیم‌بندی کلی می‌توان ژنوم را به دو گروه توالی‌های بی‌همتا یا تک‌نسخه<sup>۲</sup> و توالی‌های تکراری<sup>۳</sup> تقسیم کرد. کمتر از ده درصد DNA ژنوم انسانی عملاً ژن‌های رمزگذار را تشکیل می‌دهند و حدود سه چهارم طول خطی ژنوم حاوی DNA بی‌همتا یا تک‌نسخه است. باقی‌مانده ژنوم حاوی دسته‌های متعددی از DNA تکراری است که توالی‌های نوکلئوتیدی آن به‌طور کامل یا با کمی تغییر صدها تا میلیون‌ها بار در

\*علی فرازمنند، PhD

گروه سلولی مولکولی، دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران  
تلفن: ۶۱۱۱۲۴۶۲، UÉ-mail: afarazmand@khayam.ut.ac.ir

ژنوم تکرار شده‌اند (شکل ۱) (۱).

وجود این توالی‌های تکراری در ژنوم اهمیت خاصی دارد و تا حد زیادی باعث ویژگی‌یافتن بخش خاصی از ژنوم می‌شود؛ به‌طوری که در انسان طول این تکرارها و تعداد آنها افراد بشر را از یکدیگر متمایز می‌کند. به عنوان مثال یک نوع از توالی‌های تکراری، تکرارهای پی در پی با تعداد متغیر (VNTR)<sup>۴</sup> است. طول این توالی‌ها بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید است و تنوع این عناصر به دلیل تعدادی از نسخه‌های تکراری است که ممکن است در هر فرد متفاوت باشد. توالی‌های تکراری کوتاه (STR)<sup>۵</sup> نیز شامل توالی‌های ۱ تا ۴ جفت نوکلئوتیدی هستند که به دنبال یکدیگر قرار گرفته‌اند. توالی‌های تکراری کوتاه نیز به دلیل اختصاصی بودن در ژنوم هر فرد (از نظر طول تکرار و تعداد نسخه) نشانگرهای خوبی در پژوهش‌های ژنتیک مولکولی هستند. هرگونه تغییر و جهش در این نواحی ممکن است به بروز ناهنجاری‌ها و بیماری‌های ژنتیکی خاصی منجر شود. دسته ویژه‌ای از این توالی‌های تکراری، توالی‌های تکراری سه تایی

1-Gene Rich  
2-Unique DNA  
3-Repetitive DNA  
4-Variable Nucleotide Tandem Repeats  
5-Short Tandem Repeats