دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـــاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

دانشگاه علوم بهزیستی وتوانبخشی

مرکز تحقیقات ژنتیک

رساله دکتری

رشته ژنتیک پزشکی

عنوان

بررسی عملکرد نقص ژنتیکی ژن *CNKSR1* به عنوان عامل ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب

نگارنده

سمیه کاظمی نسب

استاد راهنما

پروفسور کیمیا کهریزی

استاد مشاور

پروفسور حسین نجم آبادی

اردیبهشت ۱۳۹۷

شماره ثبت؟؟؟؟

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

تقدیم به:

پدر دلسوز و مادر مهربانم

آنان که از گرانبهاترین دارایی خویش برای من گذشتند، از عمرشان...

همسر عزیزم

که مسیح وار با صبرش در تمامی لحظات رفیق راهم بود...

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

تشکر و قدردانی

با سپاس بی کران از استاد فرزانه و فرهیخته ، سرکار خانم پروفسور کیمیا کهریزی، که زحمت راهنمایی این پایاننامه را بر عهده گرفتند و در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند .

با تشکر و سپاس از استاد گرانقدر جناب آقای پروفسور حسین نجم آبادی که زحمت مشاوره این پایان نامه را بر عهده گرفتند و مرا از راهنمایی های عالمانه شان بهره مند گرداندند .

با تشکر خالصانه از کلیه کارمندان مرکز تحقیقات ژنتیک که با همکاری بی چشمداشت شان مرا در پیشبرد این پایان نامه یاری نمودند

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـــاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

فهرست مطالب

فصل اول: کلیات پژوهش ۲

۱-۱. مقدمه ۱

۱-۲. بیان مسئله ۳

۱-۳. اهمیت و ضرورت ۹

۱-۴. تعریف واژه ها ۱۱

۱-۵. اهداف، فرضیات و سوالات ۱۳

فصل دوم: پیشینه پژوهش ۱۵

۲-۱. ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب ۱۶

۲-۲. تحقیقات پیشین ۱۸

۲-۲-۱. ژن *CNKSR1* ۱۸

۲-۲-۲. عملکرد پروتئین CNKSR1 ..... ۲۰

۲-۲-۳. میانکنش CNKSR1 با پروتئین های مسیر سیگنالی MAPK ۲۳

۲-۲-۴. بیان ژن *CNKSR1* در بافت های مختلف ۲۵

۲-۲-۵. اورتولوگ CNKSR1 در دروزوفیلا ملانوگاستر ۲۷

۲-۲-۶. سیستم Gal4-UAS ۲۹

فصل سوم: روش شناسي تحقيق ۳۱

۳-۱. نوع مطالعه ۳۲

۳-۲. جامعه مورد مطالعه ۳۲

۳-۳. روش نمونه گیری ۳۳

۳-۴. روش جمع آوری داده ها ۳۳

۳-۵. متغیرها ۳۳

۳-۵-۱. متغیرهای مستقل ۳۳

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

۳-۵-۲. متغیر های وابسته ۳۳
۳-۶. روش تجزیه و تحلیل داده ها ۳٤
۳-۷. ملاحظات اخلاقی ۳٥
۳-۸. روش انجام کار ۳٥
۳-۸-۱. استخراج DNA از خون محیطی ۳٥
۳-۸-۱-۱. مواد مورد نیاز ۳٥
۳-۸-۱-۲. وسایل و دستگاه‌های مورد نیاز ۳٦
۳-۸-۱-۳. روش کار ۳٦
۳-۸-۲. تعیین غلظت DNA استخراج شده ۳۷
۳-۸-۳. Polymerase Chain Reaction (PCR) ۳۸
۳-۸-۳-۱. مواد لازم ۳۸
۳-۸-۳-۲. وسایل مورد نیاز ۳۹
۳-۸-۳-۳. طراحی پرایمر ٤۰
۳-۸-۴. الکتروفورز ژل آگارز ٤۱
۳-۸-۴-۱. موادلازم جهت تهیه ژل آگارز ٤۲
۳-۸-۴-۲. وسایل لازم ٤۲
۳-۸-۴-۳. روش تهیه ژل آگارز ٤۳
۳-۸-۴-۴. بارگذاری ژل آگارز ٤۳
۳-۸-۵. تعیین توالی قطعات به روش کاپیلاری الکتوفورز بر اساس ختم زنجیره ٤٤
۳-۸-۶. آماده سازی رده سلولی نامیرا ٤٤
۳-۸-۷. شمارش سلول ها ٤٥
۳-۸-۸. استخراج RNA از رده سلولی نامیرا ٤٦
۳-۸-۹. بررسی کیفی و کمی RNA های استخراج شده ٤٦
۳-۸-۱۰. ساخت رشته DNA مکمل ٤۷
۳-۸-۱۱. طراحی پرایمر ها ٤۷

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

۳-۸-۱۲. Real Time PCR ٤٨
۳-۸-۱۲-۱. اصطلاحات واکنش Real Time PCR ٥٠
۳-۸-۱۲-۲. آنالیز کمی Real Time PCR..... ٥١
۳-۸-۱۲-۳. واکنش Real Time PCR ٥٣
۳-۸-۱۲-۴. تجزیه و تحلیل داده ها ٥٤
۳-۸-۱۳. استخراج پروتئین ٥٤
۳-۸-۱۴. تعیین غلظت پروتئین..... ٥٧
۳-۸-۱۵. الکتروفورز ژل پلی اکریل امید سدیم دو دسیل سولفات (SDS-PAGE) ٥٧
۳-۸-۱۶. وسترن بلات..... ٦٢
۳-۸-۱۷. دروزوفیلا ملانوگاستر (مگس سرکه)..... ٦٤
۳-۸-۱۸. ژنوم مگس سرکه ٦٥
۳-۸-۱۹. سیکل زندگی مگس سرکه ٦٦
۳-۸-۲۰. شرایط نگهداری و تغذیه مگس سرکه ٦٧
۳-۸-۲۱. اهمیت مگس سرکه به عنوان حیوان مدل ٦٩
۳-۸-۲۲. نحوه جداسازی Virgin Female و Single Male..... ٧٠
۳-۸-۲۳. لاین های مگس سرکه ٧١
۳-۸-۲۴. آمیزش مگس های سرکه جهت بررسی کارایی سیستم Gal4-UAS در ناک داون ژن *cnk*..... ٧٢
۳-۸-۲۵. استخراج RNA از بافت سر مگس سرکه ٧٤
۳-۸-۲۶. بررسی کمی RNA استخراج شده ٧٥
۳-۸-۲۷. ساخت DNA مکمل..... ٧٥
۳-۸-۲۸. طراحی پرایمرها برای واکنش Real Time PCR..... ٧٥
۳-۸-۲۹. واکنش Real Time PCR..... ٧٦
۳-۸-۳۰. تجزیه و تحلیل داده ها ٧٦
۳-۸-۳۱. ساختار Mushroom Bodies (MBs) در مگس سرکه..... ٧٦

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

۳-۸-۳۲. آمیزش مگس های سرکه جهت بررسی ساختار MBs ۷۸
۳-۸-۳۳. تشریح مغز مگس سرکه ۸۰
۳-۸-۳۴. رنگ آمیزی مغز و ماش روم بادی ها در مگس های سرکه ۸۰
۳-۸-۳۵. تصویر برداری میکروسکوپی ۸۱
۳-۸-۳۶. تجزیه و تحلیل داده ها ۸۱
فصل چهارم: نتایج ۸۲
۴-۱. بررسی های بالینی ۸۳
۴-۲. نتایج Co-segregation در خانواده ۸٤
۴-۳. بررسی In silico جهش نوکلوتیدی در ژن *CNKSR1* ۸۵
۴-۴. بررسی بیان ژن CNKSR1 در سطح رونویسی ۸٦
۴-۵. بررسی بیان ژن در سطح ترجمه ۸۹
۴-۶. بررسی کارآیی ناک داون ژن *cnk* در سیستم Gal4-UAS ۹۰
۴-۷. بررسی فنوتیپ ظاهری در مگس های سرکه ۹۱
۴-۸. نتایج حاصل از تصویر برداری ساختار مغز و ماش روم بادی ها ۹۳
۴-۹. تجزیه و تحلیل داده ها ۹۵
فصل پنجم:بحث و نتیجه گیری ۹٦
۵-۱. بحث ۹۷
۵-۲. نتیجه گیری ۱۰۰
۵-۳. پیشنهادات ۱۰۱
منابع ۱۰۲

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

فهرست جداول

جدول ۱- ۱: طبقه بندی شدت ناتوانی ذهنی براساس میزان بهره هوشی..... ۲۴

جدول ۲-۱: ژن های جدید در ارتباط با ناتوانی ذهنی اتوزمال مغلوب غیر سندرمی.....۲۹

جدول ۲-۲: ژن های جدید در ارتباط با ناتوانی ذهنی اتوزمال مغلوب سندرمی.....۳۰

جدول ۲-۳: دومین های پروتئین CNKSR1 .....۳۲

جدول ۲-۴: اورتولوگ ژن انسانی CNKSR1 در حیوانات مدل.....۴۰

جدول ۲-۵: میزان مشابهت اسید آمینه ای دومین های پروتئین cnk در دروزوفیلا با CNKSR1 در انسان..۴۱

جدول ۳-۱: جدول متغیرهای مستقل و وابسته.....۴۶

جدول ۳-۲. مقادیر و مواد لازم جهت انجام واکنش PCR در حجم ۳۰ میکرولیتر.....۵۰

جدول ۳-۳. مواد لازم جهت ساخت مستر میکس آزمایشگاهی برای واکنش PCR.....۵۱

جدول ۳-۴. توالی پرایمر جهت بررسی Co- segregation جهش T282fs در ژن *CNKSR1*.....۵۲

جدول ۳-۵: برنامه PCR جهت تکثیر قطعه ای از ژن *CNKSR1*.....۵۳

جدول ۳-۶. درصد مناسب ژل آگارز جهت الکتروفورز قطعات با طول های متفاوت.....۵۴

جدول ۳-۷. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن *CNKSR1* انسانی.....۶۰

جدول ۳-۸ . مواد و مقادیر مورد نیاز جهت انجام واکنش Real Time PCR در حجم ۲۰ میکرولیتر.....۶۵

جدول ۳-۹: برنامه PCR مربوط به واکنش Real Time.....۶۵

جدول ۳-۱۰. انتخاب بافر لیز کننده براساس محل قرار گیری پروتئین ها.....۶۶

جدول ۳-۱۱. مواد و مقادیر لازم جهت تهیه بافر لیزکننده RIPA..... ۶۷

جدول ۳-۱۲. مهارکننده های تخریب پروتئین ها و مقادیر آنها در بافر لیز کننده.....۶۸

جدول ۳-۱۳. درصد ژل Resolving بر اساس وزن ملکولی پروتئین ها.....۷۱

جدول ۳-۱۴. مواد و مقادیر لازم جهت تهیه ژل Resolving 10%.....۷۱

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

جدول ۳-۱۵. مواد و مقادیر لازم جهت تهیه ژل Stacking 5%.....۷۲

جدول ۳-۱۶. مواد لازم جهت تهیه loading بافر.....۷۳

جدول ۳-۱۷. مواد مقادیر لازم جهت تهیه محیط کشت مگس سرکه.....۸۰

جدول ۳-۱۸. لاین های مگس سرکه مورد استفاده.....۸۴

جدول۳-۱۹. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن *cnk* در مگس سرکه.....۸۸

جدول ۴-۱. تظاهرات بالینی افراد مبتلا در خانواده.....۹۶

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

فهرست شکل ها و نمودارها

شکل ۱-۱-نمودار پراکندگی طبیعی هوش بر اساس بهره هوشی ۲۴

شکل ۲-۱: موقعیت کروموزومی ژن *CNKSR1*..... *۳۱*

شکل ۲-۲: رونوشت های کد کننده پروتئین در ژن *CNKSR1*..... *۳۱*

شکل ۲-۳: مسیر سیگنالی MAPK در داخل سلول..... ۳۳

شکل ۲-۴: برهمکنش پروتئین CNKSR1 با پروتئین های مختلف..... ۳۵

شکل ۲-۵. بیان ژن *CNKSR1* در بافت های مختلف بدن انسان..... ۳۸

شکل۲-۶. بیان ژن *CNKSR1* در قسمت های مختلف مغز انسان..... ۳۹

شکل۲-۷: مقایسه دومین های پروتینی CNKSR1 در انسان و اورتولوگ cnk در دروزوفیلا ملانوگاستر..... ۴۱

شکل ۲-۸: سیستم Gal4-UAS در دروزوفیلا..... ۴۲

شکل ۳-۱. شجره نامه خانواده مورد مطالعه..... ۴۴

شکل ۳- ۲. هموسایتومتر جهت شمارش سلول ها..... ۵۷

شکل ۳-۳. مراحل مختلف واکنش Real Time PCR..... ۶۲

شکل ۳-۴. تاثیر SDS بر روی ساختار ثانویه، سوم و چهارم پروتئین ها و تبدیل آنها به پلی پپتیدی با ساختار خطی ۷۵

شکل ۳-۵. الکتروفورز پروتئین ها در ژل SDS-PAGE..... ۷۴

شکل ۳-۶. نحوه قرارگیری ژل و غشا در نگهدارنده ی ژل..... ۷۴

شکل ۳-۷. نحوه قرارگیری نگهدارنده ژل در تانک ترانسفر..... ۷۴

شکل ۳-۸. مگس سرکه..... ۷۶

شکل ۳-۹. دیاگرام کروموزوم های مگس سرکه..... ۷۷

شکل۳-۱۰. چرخه زندگی مگس سرکه..... ۷۹

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

شکل ۳-۱۱. محیط کشت مگس سرکه.....۸۱

شکل ۳-۱۲. جنس نرو ماده ۸۲

شکل ۳-۱۳. (A) آمیزش لاین #33366 با Gal4 $Elav^{c155}$ (B) آمیزش لاین #107746 با Elav ^{c155} Gal4 .....۸۵

شکل۳-۱۴. ساختار کلی ماش روم بادی در مغز مگس سرکه.....۸۹

شکل ۳-۱۵. ساختار لوب های ماش روم بادی ها در مگس سرکه.....۹۰

شکل۳-۱۶. آمیزش لاین های #33366 و OK107 Gal4 به صورت دوجانبه ۹۱

شکل ۴-۱. علایم ظاهری افراد مبتلا در خانواده.....۹۵

***شکل ۴-۲. نتایج* Sanger Sequencing *در بررسی* Co-segregation *جهش* T282fs *در ژن* *CNKSR1* ۹۷**

نمودار ۴-۳. بررسی بیان ژن CNKSR1 با استفاده از تکنیک Real Time PCR ۹۹

نمودار ۴-۴. مقایسه نسبی بیان بر اساس چرخه آستانه .....

نمودار ۴-۵. مقایسه بیان بین دو ایزوفورم در ژن *CNKSR1* *در نمونه های مختلف*.....

شکل ۴-۶. نتایج وسترن بلات با استفاده از آنتی بادی های اختصاصی برای CNKSR1.....۱۰۱

شکل ۴-۷. بررسی کارآیی ناک داون سیستم Gal4-UAS.....۱۰۲

شکل ۴-۸. دفورمیتی چشم در ناک داون ژن *cnk* توسط لاین ۳۳۳۶۶# در مقایسه با گروه کنترل....۱۰۳

شکل ۴-۹. تصویر ساختار مغز و ماش روم بادی ها.....۱۰۵

شکل ۴-۱۰. مقایسه اندازه ماش روم بادی.....۱۰۶

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

چکیده:

ناتوانی ذهنی یکی از اختلالات تکوین سیستم عصبی است که سبب ناتوانی شدید برای تمام طول عمر می گردد. در سال های اخیر، ظهور تکنیک های پربازده در توالی یابی سبب افزایش سرعت شناسایی ژن های جدید در بیماری های هتروژن شده است. در همین راستا با استفاده از تکنیک های توالی یابی نسل جدید،جهش تغییر چهارچوب در ژن *CNKSR1* در ارتباط با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب در یک خانواده بزرگ ایرانی با ازدواج خویشاوندی شناسایی شد. CNKSR1 به عنوان یک داربست پروتئینی برای گیرنده های تیروزین کینازی در مسیر سیگنالی MAPK عمل می کند. برهمکنش CNKSR1 با پروتئین های مختلفی در ارتباط با ناتوانی ذهنی مورد شناسایی قرار گرفته است. از طرف دیگر CNKSR1 با فعال کردن مسیرسیگنالی c-Jun N-terminal kinase (JNK) سبب القا مهاجرت سلولی می گردد.

هدف ما در این مطالعه بررسی عملکردی نقش ژن ***CNKSR1*** در ارتباط با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب است. مطالعه ما به دو زیر مطالعه تقسیم می شود در ابتدا ساز و کار ملکولی جهش در داخل سلول مورد بررسی قرار گرفته و در بخش دوم از حیوان مدل دروزوفیلا ملانوگاستر استفاده شده است.

در این مطالعه در ابتدا رده سلولی نامیرای لنفوبلاستوئیدی با استفاده از خون محیطی اعضای خانواده تهیه شد. نتایج حاصل ازبررسی میزان بیان ژن ***CNKSR1*** در این رده سلولی با استفاده از تکنیک های qRT–PCR و وسترن بلات به ترتیب بیانگر کاهش بیان ژن در سطح RNA و فقدان محصول پروتئینی CNKSR1 بود. ناک داون اورتولوگ این ژن موسوم به *cnk* در دروزفیلا ملانوگاستر، سبب ایجاد تغییرات ساختاری در چشم و ماش روم بادی شد.

یافته های ما در این مطالعه همسو با فرضیه اولیه بوده و نشان می دهد نقص ژن ***CNKSR1*** می تواند علت احتمالی بروز ناتوانی ذهنی در خانواده مورد بررسی ما باشد.

واژه های کلیدی: *CNKSR1*، ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب، دروزوفیلا، ماش روم بادی، چشم

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهادها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

فصل اول: کلیات پژوهش

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

۱-۱. مقدمه

ناتوانی ذهنی[1] بر اساس تعریف انجمن ناتوانی های تکاملی و عقلانی آمریکا[2] در سال ۲۰۱۱، به اختلال در تکامل سیستم عصبی اطلاق می گردد که به صورت اختلال در یادگیری و مهارت های تطبیقی در تمام طول عمر فرد بروز میکند. این عارضه قبل از بلوغ و تا سن هجده سالگی بروز می کند. ضریب هوشی[3] مبتلایان به ناتوانی ذهنی زیر هفتاد است ، این بیماری پیش از این عقب ماندگی ذهنی[4] نامیده می شد. شیوع این اختلال در جمعیت عمومی ۱-۳% گزارش شده است (۱-۳). علل بروز ناتوانی ذهنی به دو دسته عوامل ژنتیکی و عوامل غیرژنتیکی تقسیم بندی می شود. از میان عوامل غیر ژنتیکی می توان به مواردی مثل عوامل عفونت زای دوران بارداری ، آسیب های دوران کودکی و فاکتورهای محیطی مثل سو تغذیه اشاره کرد (4). بهبود سطح مراقبت هاي بهداشتي ، سبب کمرنگ شدن نقش عوامل غیر ژنتیکي شده و از طرفی با پیشرفتهای چشمگیر در زمینه تحقیقات ژنتیك در سالهای اخیر مشخص شده است که قسمت اعظم ناتوانی های ذهنی در حدود ۷۰% ناشی از عوامل ژنتیکی می باشد. بیش از هفتصد بیماری ژنتیکی در همراهی با ناتوانی ذهنی شناسایی شده است و ۵۰% از ژن های بیان شده در بدن انسان ، در مغز بیان میشوند (5).

ناتوانی ذهنی اثرات جبران ناپذیری از لحاظ اقتصادی ، اجتماعی و عاطفی بر جامعه و خانواده ها تحمیل میکند و یکی از شایع ترین علل مراجعه به مراکز مشاوره ژنتیک است . در طبقه بندی بین المللی بیماری ها[5] ، به عنوان پر هزینه ترین بیماری طبقه بندی می گردد. با وجود سهم بالای علل ژنتیکی در بروز ناتوانی های ذهنی ، شناسایی ژن های موثر در بروز این بیماری می تواند اثرات قابل توجهی در پیشگیری از ابتلا به این بیماری ایفا کند .

[1] Intellectual Disability
[2] American Association of Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)
[3] Intelligence Quotient
[4] Mental Retardation
[5] International classification of diseases

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب[1]، شایع ترین و هتروژن[2] ترین الگوی توارثی در فرم ژنتیکی اختلالات ناتوانی ذهنی می باشد. متاسفانه در کشور ما با توجه به شیوع بالای ازدواج فامیلی، ۴۰ درصد، مجال بیشتری برای بروز این قبیل بیماری ها وجود دارد (۶) و علاوه بر بار عاطفی، بار اقتصادی سنگینی نیز بر خانواده ها و جامعه تحمیل می شود.

پیشرفت هاي اخير در زمينه تكنيک هاي مولكولي از جمله توالي يابي نسل جديد[3] و بدنبال آن توالي يابي كل اگزونها[4] سبب افزايش سرعت شناسايي ژنهاي دخيل در اين فرم از بيماري شده و روز به روز بر تعداد ژنهای جدید افزوده مي شود. از اين رو امروزه باتوجه به افزايش تعداد ژنهاي دخيل در ناتواني ذهني اتوزومال مغلوب، تحقيقات گسترده اي در جهت بررسي عملكرد اين ژنها و تاثيرات جهش هاي شناسايي شده بر روي مسيرهاي سلولي و عملكرد مغز انجام مي گردد.

امروزه حیوانات مدل[5] کاربرد فراوانی در شناسایی ژن های موثر و مکانیسم های ملکولی در ایجاد بیماری و مسیر های درمانی دارند (۷). از سیستم های حیوانی در بیماری های هتروژن همانند ناتوانی های ذهنی به وفور استفاده می گردد. دروزوفیلا ملانوگاستر[6] یا مگس سرکه یکی از مدل های پر کاربرد در بیماری های ژنتیکی به ویژه ناتوانی ذهنی است. بررسی مناطقی از مغز دروزوفیلا که در ارتباط با یادگیری و حافظه هستند در شناسایی مکانیسم ملکولی و اثرات ساختاری ژن ها حائز اهمیت می باشد(۸, ۹).

شناسايي مسيرهاي بيولوژيكي پروتئين هاي توليد شده توسط اين ژن ها تا قسمتي از معماي پيچيده چگونگي شكل گيري ساختمان مغز، مسيرهاي عملكردي سلولهاي عصبي، تنظيم ادراک و شناخت و يادگيري را روشن خواهد ساخت كه اين امر نه تنها منجر به افزايش دانش كنوني در اين حيطه خواهد شد بلكه با روشن شدن

[1] Autosomal Recessive Intellectual Disability (ARID)
[2] Heterogeneous
[3] Next-generation sequencing (NGS)
[4] whole exome sequencing (WES)
[5] Animal Models
[6] Drosophila melanogaster

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

قطعات این پازل مي توان قدمي در جهت ارائه ي خدمات دقیق تر مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج و پیش از بارداری و تشخیص قبل از تولد برای خانواده های درگیر برداشت.

در مطالعات اخیرانجام شده در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستي و توانبخشي، با بکار گیري روش نقشه یابي بر اساس هموزیگوسیتي[1] به همراه استفاده از تکنیک توالي یابي نسل جدید ژن های متعددی در ارتباط با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب شناسایی شده است (10). در این راستا هدف از این پژوهش، بررسی اثر ملکولی جهش *CNKSR1* در سطح سلولی و عملکرد اورتولوگ این ژن در دروزوفیلا ملانوگاستر در ارتباط با ناتوانی ذهنی است.

۱-۲. بیان مسئله

ناتوانی ذهنی به محدودیت واضح در عملکرد ذهنی (ضریب هوشی کمتر از ۷۰) و تاخیر یا محدودیت در رفتارهای تطابقی نسبت به همسالان، که قبل از هیجده سالگی شروع شده باشد، اطلاق می شود (۱۱). میلیون ها نفر در دنیا مبتلا به ناتوانی های ذهنی اند و شیوع آن در کشورهای توسعه یافته بین ۱-۳% تخمین زده می شود(۱۲).

ناتوانی ذهنی را می توان به انواع سندرومی[2] و غیر سندرومی[3] تقسیم بندی کرد. .درانواع سندرومی، بیماران علاوه بر ناتوانی ذهنی دارای یک یا چند علامت بالینی دیگر و علایم و نشانه های رفتاری هستند، ولی در ناتوانی ذهنی غیر سندرمی، ناتوانی ذهنی به عنوان تنها علامت بالینی، تعریف می شود. ولی چالش های متعددی در شناسایی آنومالی های نورولوژیک جزئی تر و بیماری های روانی در این بیماران وجود دارد، زیرا که ممکن است سایر علایم بالینی تظاهر کمتری داشته و یا به دلیل اختلالات شناختی شناسایی آنها دشوار باشد. به علاوه، ممکن

[1] Homozygosity
[2] Syndromic
[3] Nonsyndromic

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهادها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

است علائم بعضی از سندرم ها آن قدر جزئی و خفیف باشدکه تشخیصشان فوق العاده مشکل باشد. بنابراین، مرز بین ناتوانی ذهنی سندرمی و غیرسندرومی اغلب نامشخص است (۱۳).

علل بروز ناتوانی ذهنی به دو دسته عوامل غیرژنتیکی و عوامل ژنتیکی تقسیم می گردد. عوامل عفونت زا و تروما در دوران بارداری، بیماری ها و آسیب های دوران کودکی و فاکتورهای محیطی مثل تشعشات رادیواکتیو و سو تغذیه از بارزترین عوامل غیرژنتیکی در بروز ناتوانی ذهنی می باشند (۴). فاکتورهاي ژنتيكي دخيل در ناتواني ذهني به سه گروه تقسيم مي شوند:

۱) ناهنجاري هاي كروموزومي بزرگ از جمله آنيوپلوئيدي ها، حذف ها و اضافه شدن هاي بزرگ كروموزومي، وارونه شدن وترانسلوكاسيونها: اين دسته در حدود ۱۵% از تمامي موارد ناتواني ذهني را شامل مي شوند (۱۴). ناهنجاری های کروموزومی در ناتوانی های ذهنی با شیوع نسبتا بالایی دیده می شود، تری زومی های اتوزومی سازگار با حیات در انسان و آنیوپلوئیدی های کروموزوم های جنسی با درجه ای از ناتوانی ذهنی همراه اند که عنوان انواع سندرمی مطرح اند. سندرم داون تری زومی ۲۱ شایع ترین فرم ناتوانی های ذهنی ژنتیکی است (۱).

۲) نوآرایی های ساب تلومریک و تغییر در تعداد واریانت های دارای تکرار[1] در سال های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند و تغییر تعداد کپی بعضی از این واریانت در ارتباط با بیماری ها شناسایی شده است. CNV در ۱۲% از کل ژنوم دیده میشوند ولی انواع نادر آنها در ارتباط با بیماری های روانی مثل اسکیزوفرنی و اوتیسم شناسایی و همچنین در ناتوانی ذهنی دیده شده است(۱۵, ۱۶). با استفاده از تکنیک microarray در جهت شناسايي عامل پاتوژنيک اين گروه، مشخص شده است که تغيير در تعداد واريانت هاي داراي تکرار (CNVs) خيلي ريز و ساب ميکروسکوپيک، مسئول ايجاد ناتواني ذهني در ۲۰-۱۵% از موارد مي باشند (۱۷, ۱۸) نوآرایی های ساب میکروسکوپی در ناحیه ساب تلومریک کروموزوم ها از سال های گذشته در ارتباط با بروز ناتوانی ذهنی

[1] Copy Number Variation (CNV)

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهاده‌ها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

غیر سندرمی مطرح بوده است . نواحی ساب تلومریک از نظر چگالی ژنی در مقایسه با سایر نواحی کروموزمی غنی تر هستند (۱۹). این نوآرایی ها می تواند شامل حذف شدگی یا ترانس لوکاسیون بالانس و یا سایر نوارایی های کروموزومی باشد که در سطح ساب میکروسکوپی قابل شناسایی نمی باشد. مطالعات نشان می دهد نوارایی های ساب تلومریک در ۶-۳% از ناتوانی های ذهنی دیده می شوند(۲۰, ۲۱) نتایج یک مطالعه متا آنالیز در سال ۲۰۰۲ بروی بیماران ناتوانی ذهنی نشان داد که نوآرایی های ساب متاسانتریک در ۶% ناتوانی های ذهنی دیده می شود که از این میان ۵۰% از نوع ارثی بودند. امروزه استفاده از تکنیک های CGH شناسایی نوآرایی های ساب تلومریک را تسهیل کرده است (۲۲).

۳) نقايص تک ژني: در سال هاي اخير اختلالات تك ژني بسياري كه منجر به ناتواني ذهني مي شوند، شناخته شده اند. ناتواني ذهني تک ژني به سه دسته تقسيم مي گردد:

- ناتواني ذهني وابسته به ايكس[1]
- ناتواني ذهني اتوزومال غالب[2]
- ناتواني ذهني اتوزومال مغلوب[3]

ناتوانی ذهنی وابسته به ایکس:

به علت شیوع بالای ناتوانی ذهنی در مردان در مقایسه با زنان ، مطالعات گسترده ای بروی کروموزوم ایکس در سال های گذشته انجام شده است. از طرفی چون ناتوانی ذهنی وابسته به جنس عامل بروز ۱۰-۵% از ناتوانی های ذهنی در مردان است مطالعات گسترده ای روی ژن های وابسته به جنس صورت گرفته است (۲۳-۲۵). تا کنون

[1] X-Linked Intellectual Disability (XLID)
[2] Autosomal dominant intellectual disability (ADID)
[3] Autosomal Recessive Intellectual Disability (ARID)

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهادها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.

بیش از صد ژن در ارتباط با ناتوانی ذهنی بروی کروموزوم ایکس شناسایی شده است. این تعداد ژن باعث شناسایی علت ناتوانی ذهنی در ۸۱ مورد از ۱۶۰ سندرم شناخته شده XLID و بیش از پنجاه نوع ناتوانی ذهنی غیر سندرمی گردید (۲۶)جهش در بعضی از این ژن ها هم در حالت سندرمی و هم نوع غیر سندرمی دیده می شود ، که بسته به نوع جهش و یا تفاوت های فامیلی و فاکتورهای تعدیل کننده می تواند سبب نوع سندرمی و یا غیر سندرمی شده و علایم فنوتیپی به طورمتفاوتی بروز کند (۱). به طور مثال جهش در ژن *MECP2* که سبب بروز سندرم Rett می گردد در بعضی از موارد در ارتباط با ناتوانی های ذهنی غیر سندرمی نیز شناسایی شده است (۲۷). سندرم ایکس شکننده[1] به عنوان اولین و شایع ترین XLID شناخته شده است. سندرم ایکس شکننده عامل ۲۵% از ناتوانی های ذهنی وابسته به جنس است و ۰/۵% از کل ناتوانی های ذهنی را به خود اختصاص می دهد(۲۶, ۲۸) گسترش در توالی های تکراری GCC در ژن *FMR1* سبب بروز این سندرم می گردد(۲۹).

ناتواني ذهني اتوزومال غالب:

ژن های اتوزمال در ناتوانی های ذهنی در سال های اخیر بیشتر مورد توجه و مطالعه قرار گرفته اند،در اغلب شرایط جهش های اتوزومال غالب که منجر به ناتوانی ذهنی می گردند از نوع de novo اند و حالت های فامیلی به ندرت دیده می شود .با شناسايي تعدادي از اين جهش ها و CNVs مشخص شده است که هرچند شيوع انواع اتوزومال غالب ناتواني ذهني مشخص نيست، امااين فرم از بيماري چندان نادر هم نمي باشد. اما با اين وجود، تعداد بسيار کمي از ژنهاي مسبب در ناتواني ذهني غير سندرمي اتوزومال غالب شناسايي شده است (۱, ۲۳, ۳۰).

[1] Fragile X syndrome

دسترسی به این مدرک بر پایهٔ آیین‌نامهٔ ثبت و اشاعهٔ پیشنهادها، پایان‌نامه‌ها، و رساله‌های تحصیلات تکمیلی و صیانت از حقوق پدیدآوران در آنها (وزارت علوم، تحقیقات، فناوری به شمارهٔ ۱۹۵۹۲۹/و تاریخ ۱۳۹۵/۹/۶) از پایگاه اطلاعات علمی ایران (گنج) در پژوهشگاه علوم و فنـاوری اطلاعات ایران (ایرانداک) فراهم شده و استفاده از آن با رعایت کامل حقوق پدیدآوران و تنها برای هدف‌های علمی، آموزشی، و پژوهشی و بر پایهٔ قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان، و هنرمندان (۱۳۴۸) و الحاقات و اصلاحات بعدی آن و سایر قوانین و مقررات مربوط شدنی است.