به نام خداوند جان و خرد

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.

گروه ژنتیک

رساله دکتری پژوهشی

رشته ژنتیک پزشکی

عنوان

روشن کردن نقش عملکردی جهش یافت شده در ژن ***ZBTB11*** با استفاده از روش آنالیز پیوستگی و توالی یابی نسل جدید در خانواده ی مبتلا به ناتوانی ذهنی

نگارنده

زهره فتاحی

استاد راهنما

پروفسور حسین نجم آبادی

استاد مشاور

پروفسور کیمیا کهریزی

دی ماه ۱۳۹۶

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.

این پایان نامه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم

به پاس قلب بزرگ و محبت های بی دریغشان

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.

سپاسگزارم

از استاد گرامی جناب آقای پروفسور حسین نجم آبادی، که بدون راهنمایی و حمایت های ایشان پیش برد این پایان نامه بسیار مشکل می نمود.

سپاسگزارم

از استاد گرامی سرکار خانم پروفسور کیمیا کهریزی، که همواره مدیون مهربانی‌ها و راهنمایی‌های بی‌دریغشان هستم.

سپاسگزارم

از دوستان بسیار عزیزم در مرکز تحقیقات ژنتیک، که بی شک بدون کمکهای ایشان انجام این پژوهش ممکن نبود.

سپاسگزارم

از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمد حدادی که بدون راهنمایی های ایشان بخش مدل حیوانی این پایان نامه قابل انجام نمی بود.

سپاسگزارم

از بیماران و خانواده‌های گرامی ایشان

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.

Acknowledgements

I would like to thank Prof. John B. Vincent from Molecular Neuropsychiatry & Development (MiND) Lab in Canada, for his scientific supports and providing the facilities to perform some parts of this thesis.

I would like to express my warm and sincere thanks to Dr.Arzu Celik, from Boğaziçi University for all the supports and scientific discussions.

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

بررسی ژن ها و مسیرهای زمینه ساز کم توانی ذهنی، چگونگی تکامل و کارکرد مغز و معمای پیچیده شکل گیری ادراک را روشن می سازد. در این پایان نامه، در راستای مطالعات سیستماتیک جهت شناسایی ژنهای مسئول کم توانی ذهنی، با استفاده از آنالیز پیوستگی و توالی یابی نسل جدید، ژن جدید *ZBTB11* در دو خانواده مبتلا شناسایی گردید. محصول این ژن، یک فاکتور رونویسی زینک فینگر بوده و دو جهش missense شناسایی شده، احتمالا در عملکرد واحدهای متصل شونده به اتم روی در دامین زینک فینگر C2H2 و اتصال آن به DNA اختلال ایجاد می نمایند. در این پژوهش، با استفاده از سلولهای HEK293T ترنسفکت شده با کانستراکتهای نرمال و جهش یافته GFP-ZBTB11، نشان دادیم که پروتئین های جهش یافته؛ از هستک، مکانی در هسته سلول که پروتئین نرمال عمدتا متمرکز شده است، خارج می شوند. آنالیز pathway با استفاده از دیتاهای ChIP-seq موجود در ENCODE، مسیرهای مرتبط با محل قرارگیری آن در هستک، همانند سنتز rRNA، تشکیل ریبوزوم، اصلاح RNA و دریافت استرس را برجسته می سازد. علاوه بر این، با در نظر گرفتن گزارشاتی مبنی بر تحلیل رفتگی بارز مغز و نخاع و آپوپتوز عمده سیستم عصبی مرکزی در مدل زبرافیش موتانت *ZBTB11*، اورتولوگ آن در مگس سرکه را، به عنوان دومین مدل حیوانی مورد بررسی قرار داده و با استفاده از سیستم UAS/Gal4، بیان این ژن را در مغز مگس سرکه کاهش دادیم. کاهش سه برابری اندازه ماشروم بادی در مغز مگس سرکه، احتمالا حاصل کاهش تعداد و یا تحلیل رفتن سلولهای عصبی بوده و بر روی گردش عصبی در مغز که لازمه رفتار تطبیقی موجود زنده می باشد، تاثیر منفی می گذارد. یافته های این مطالعه، شواهد عملکردی برای بیماریزایی دو جهش شناسایی شده را فراهم آورده و نشان داد که نقص در پروتئین ZBTB11 می‌تواند کم توانی ذهنی با توارث اتوزومی مغلوب ایجاد نماید.

کلید واژه‌ها: کم توانی ذهنی اتوزومال مغلوب، بررسی عملکردی ژن، فاکتور رونویسی، *ZBTB11*

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.

فهرست مطالب

۱-۱. مقدمه ---------- ۱

۱-۲. بیان مسئله ---------- ۴

۱-۳. اهمیت و ضرورت ---------- ۶

۱-۴. تعریف واژه ها ---------- ۷

۱-۵. اهداف، فرضیات و سوالات ---------- ۸

۲-۱.هوش و حافظه ---------- ۱۲

۲-۲. کم توانی ذهنی ---------- ۱۳

۲-۳. مروری مختصر بر علل کم توانی ذهنی ---------- ۱۴

۲-۴. کم توانی ذهنی اتوزومال مغلوب ---------- ۱۶

۲-۵. نقشه برداری بر اساس هموزیگوسیتی در خانواده های با ازدواج خویشاوندی ---------- ۱۷

۲-۶. مروری بر شناسایی ژنهای کم توانی ذهنی اتوزومال مغلوب ---------- ۱۸

۲-۷. دوران پس از NGS، از معرفی ژنهای کاندید تا تائید نهایی این ژنها ---------- ۲۰

۲-۸. بیولوژی زمینه ساز کم توانی ذهنی و اختلالات مرتبط با آن ---------- ۲۲

۲-۸-۱. مسیرها و شبکه های بیولوژیکی مشترک در کم توانی ذهنی ---------- ۲۳

۱. نوروژنزیس ---------- ۲۳

۲. مهاجرت نورونی ---------- ۲۳

۳.عملکرد سیناپسی ---------- ۲۴

٤. تنظیم اپی ژنتیک رونویسی ---------- ۳۰

۲-۸-۲. نقش فاکتورهای رونویسی درحافظه ی بلند مدت و پویایی سیناپسی ---------- ۳۲

۲-۸-۳. فاکتورهای رونویسی زینک فینگر ---------- ۳۳

۲-۸-۴. ژن *ZBTB11* ---------- ۳۸

۲-۸-۵.عملکرد پروتئین ZBTB11 ---------- ۳۹

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.

۲-۸-۶. بیان ژن *ZBTB11* در بافت های مختلف ---------- ۴۲
۲-۹. مدل های حیوانی در مطالعه کم توانی ذهنی ---------- ۴۴
۲-۹-۱. دروزوفیلا ملانوگاستر در مطالعه کم توانی ذهنی ---------- ۴۴
۲-۹-۲. سیستم UAS-Gal4 در دروزوفیلا ---------- ۴۷
۲-۹-۳. ساختار مغز دروزوفیلا و ماشروم بادی ---------- ۴۸
۲-۹-۴. پروتئین های BTB-ZF در دروزوفیلا ---------- ۴۸
۲-۹-۵.اورتولوگ *ZBTB11* در دروزوفیلا ملانوگاستر ---------- ۴۹
۳-۱. نوع مطالعه ---------- ۵۱
۳-۲. جامعه مورد مطالعه ---------- ۵۱
۳-۳. روش نمونه گیری ---------- ۵۲
۳-۴.روش جمع آوری داده ها ---------- ۵۲
۳-۵. متغیرها ---------- ۵۳
۳-۵-۱. متغیرهای مستقل ---------- ۵۳
۳-۵-۲. متغیرهای وابسته ---------- ۵۴
۳-۶.روش تجزیه و تحلیل داده ها ---------- ۵۴
۳-۷. ملاحظات اخلاقی ---------- ۵۵
۳-۸. روش انجام کار ---------- ۵۵
۳-۸-۱. استخراج DNA از خون محیطی ---------- ۵۵
۳-۸-۲. ژنوتایپینگ نمونه های DNA افراد خانواده ---------- ۵۷
۳-۸-۳. آنالیز پیوستگی و نقشه برداری اتوزیگوسیتی (هموزیگوسیتی) ---------- ۵۸
۳-۸-٤. توالی یابی به روش Targeted next generation sequencing ---------- ۵۹
۳-۸-۵. آنالیز داده های NGS ---------- ۶۰
۳-۸-٦. تائید نتایج NGS توسط روش توالی یابی سنگرو انجام Co-segregation Study ------ ۶۱
۳-۸-۶-۱. طراحی پرایمرها ---------- ۶۱

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.

۳-۸-۶-۲. واکنش زنجیره ای پلیمراز ---------- ۶۲
۳-۸-۶-۳. الکتروفورز با ژل آگارز ---------- ۶۲
۳-۸-۶-۴. تعیین توالی با روش توالی یابی سنگر---------- ۶۲
۳-۸-۷. آماده سازی رده سلولی نامیرا از افراد در دسترس خانواده ---------- ۶۳
۳-۸-۸. آماده سازی رده سلولی فیبروبلاست از فرد پروباند ---------- ۶۴
۳-۸-۹. شمارش سلول ها---------- ۶۴
۳-۸-۱۰. استخراج RNA از سلولها ---------- ۶۵
۳-۸-۱۱. بررسی کمی و کیفی RNA---------- ۶۵
۳-۸-۱۲. ساخت cDNA یا DNA مکمل---------- ۶۵
۳-۸-۱۳. Real Time PCR---------- ۶۶
۳-۸-۱۳-۱. اصطلاحات واکنش Real time PCR ---------- ۶۸
۳-۸-۱۳-۲. طراحی پرایمر های Real time PCR ---------- ۶۹
۳-۸-۱۳-۳. واکنش Real Time PCR ---------- ۶۹
۳-۸-۱۳-۴. آنالیز کمی Real Time PCR ---------- ۷۰
۳-۸-۱۳-۵. تجزیه و تحلیل داده های حاصل از Real Time PCR ---------- ۷۲
۳-۸-۱۴. بررسی سه بعدی جهش ها در ساختار پروتئین ZBTB11---------- ۷۲
۳-۸-۱۵. کلونینگ ---------- ۷۳
۳-۸-۱۶. ترانسفورماسیون ---------- ۷۴
۳-۸-۱۷. تهیه ی ذخیره ی گلیسرولی (Glycerol Stock) ---------- ۷۵
۳-۸-۱۸. استخراج پلاسمیدها به روش Miniprep ---------- ۷۵
۳-۸-۱۹. Site Directed Mutagenesis ---------- ۷۶
۳-۸-۲۰. ترنسفکشن سلولهای یوکاریوتی---------- ۷۹
۳-۸-۲۱. وسترن بلات ---------- ۸۴
۳-۸-۲۱-۱. استخراج پروتئین ---------- ۸۴
۳-۸-۲۱-۲. تعیین غلظت پروتئین---------- ۸۵
۳-۸-۲۱-۳. الکتروفورز ژل پلی اکریل امید سدیم دو دسیل سولفات (SDS-PAGE) -------- ۸۶

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.

۳-۸-۲۱-۴. انتقال پروتئین ها به غشا ---------- ۸۸
۳-۸-۲۱-۵. مرحله شناسایی (Detection)---------- ۹۱
۳-۸-۲۲. ساب کلونینگ در وکتور دوم---------- ۹۲
۳-۸-۲۲-۱. طراحی پرایمرهای *attB* جهت انجام PCR و تکثیر توالی مورد نظر ---------- ۹۳
۳-۸-۲۲-۲. BP recombination reaction ---------- ۹۵
۳-۸-۲۲-۳. LR recombination reaction ---------- ۹۶
۳-۸-۲۳. مطالعه ی سلولها با استفاده از Confocal Microscopy و Localization Study - ۹۸
۳-۸-۲۴. Immunofluorescence assay ---------- ۹۹
۳-۸-۲۵. ChIP-Sequencing ---------- ۱۰۱
۳-۸-۲۵-۱. روش انجام ChIP-assay ---------- ۱۰۳
۳-۸-۲۵-۲. تهیه ی library جهت انجام next generation sequencing بر روی DNA تخلیص شده از واکنش ChIP ---------- ۱۰۸
۳-۸-۲۵-۳. نمونه کنترل برای انجام ChIP-Sequencing ---------- ۱۰۸
۳-۸-۲۶. آنالیز داده های حاصل از ChIP-Seq ---------- ۱۱۰
۳-۸-۲۷. دروزوفیلا ملانوگاستر (مگس سرکه)، ژنوم و سیکل زندگی آن ---------- ۱۱۲
۳-۸-۲۸. شرایط نگهداری و تغذیه دروزوفیلا ---------- ۱۱۳
۳-۸-۲۹. اهمیت دروزوفیلا به عنوان حیوان مدل ---------- ۱۱۵
۳-۸-۳۰. لاین های مگس سرکه---------- ۱۱۵
۳-۸-۳۱. آمیزش مگس های سرکه جهت بررسی کارایی سیستم UAS-Gal4 در ناک داون ژن *CkIIα-i1*---------- ۱۱۶
۳-۸-۳۲. نحوه جداسازی Virgin Female و Single Male ---------- ۱۱۷
۳-۸-۳۳. استخراج RNA از بافت سر مگس سرکه---------- ۱۱۹
۳-۸-۳۴. بررسی کمی RNA استخراج شده و ساخت DNA مکمل---------- ۱۲۰
۳-۸-۳۵. طراحی پرایمرها برای واکنش Real Time PCR ---------- ۱۲۰
۳-۸-۳۶. واکنش Real Time PCR و تجزیه و تحلیل داده ها ---------- ۱۲۱
۳-۸-۳۷. آمیزش مگس های سرکه جهت بررسی ساختار ماشروم بادی ها ---------- ۱۲۱

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.

۳-۸-۳۸. تشریح مغز مگس سرکه----------۱۲۲
۳-۸-۳۹. رنگ آمیزی مغز و ماشروم بادی ها در مگس های سرکه----------۱۲۲
۳-۸-۴۰. تصویر برداری میکروسکوپی و تجزیه و تحلیل داده ها----------۱۲۳
۴-۱- بررسیهای بالینی ---------- ۱۲۵
۴-۲- نتایج آنالیز پیوستگی ونقشه برداری هموزیگوسیتی ---------- ۱۲۸
۴-۳- یافتن ژن مسبب کم توانی ذهنی با کمک Targeted next generation sequencing - ۱۳۲
۴-۴.توالی یابی سنگرو انجام Co-segregation Study---------- ۱۳۳
۴-۵. نتایج حاصل از بررسی بیوانفورماتیکی اثر جهش ها برروی ساختار سه بعدی پروتئین -------- ۱۳۴
۴-۶. نتایج حاصل از Real time PCR---------- ۱۳۵
۴-۶-۱.سنجش کمی و کیفی RNA قبل از انجام واکنش Real time PCR ----------۱۳۵
۴-۶-۲. بررسی نسبی بیان ژن *PPP1CA* در سلولهای نامیرای به دست آمده از بیماران و افراد سالم خانواده ----------۱۳۶
۴-۷. ترانسفورماسیون وکتور pCS2-mtGFP و نتایج حاصل از Site Directed Mutagenesis۱۳۷
۴-۸. نتایج حاصل از وسترن بلات جهت شناسایی پروتئین ZBTB11 در سلولهای ترنسفکت شده با کانستراکت wild-type در وکتور pCS2-mtGFP---------- ۱۴۰
۴-۹. نتایج ساب کلونینگ در وکتورpcDNA-DEST53 و ترنسفکشن در چهار رده ی سلولی HELA، C2C12، HEK293T و SK-N-SH ---------- ۱۴۲
۴-۱۰. نتایج مطالعه ی سلولها با استفاده از Confocal Microscopy و Localization Study۱۴۴
۴-۱۱. نتایج Immunofluorescence assay ---------- ۱۴۷
۴-۱۲. نتایج ChIP-Sequencing---------- ۱۴۸
٤-۱۲-۱. نتایج Time Course experiment و تعیین زمان بهینه برای سونیکاسیون----------۱۴۸
٤-۱۲-۲. نتایج sonication و کنترل کیفی library های تهیه شده از DNA حاصل از ChIP assay برای کانستراکتهای WT،H729Y، H880Q و GFP-only----------۱۴۹
٤-۱۲-۳. نتایج حاصل از کنترل کیفی فایل های Fastq نمونه های ChIP با استفاده از برنامه ی FastQC ----------۱۵۲

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.

۴-۱۲-۴. نتایج کنترل کیفی توالی های align شده نمونه های ChIP با استفاده از برنامه های Picard ، Phantomqualtools و CHANCE ---------- ۱۵۵
۴-۱۲-۵. آنالیز داده های ChIP-sequencing موجود در پایگاه داده های ENCODE -------- ۱۶۱
۴-۱۳. نتایج بررسی مدل حیوانی؛ دروزوفیلا ملانوگاستر ---------- ۱۷۰
۴-۱۳-۱. نتایج کارایی سیستم UAS-Gal4 در ناک داون ژن *CkIIα-i1* ---------- ۱۷۰
۴-۱۳-۲.نتایج حاصل از مطالعه ی ساختار ماشروم بادی در مغز دروزوفیلا با استفاده از Immunohistochemistry و Confocal microscopy ---------- ۱۷۱
۵-۱. نقش پروتئین های ZBTB و از جمله ZBTB11 در سیستم عصبی ---------- ۱۷۴
۵-۲. اثبات پاتوژن بودن جهش های شناسایی شده در ژن *ZBTB11* ---------- ۱۷۷
۵-۳. شناسایی جایگاه پروتئین ZBTB11 در داخل هستک، همراهی داده های حاصل از ChIP-sequencing با جایگاه پروتئین و ارتباط پروتئین با سیستم عصبی ---------- ۱۷۹
۵-۴. بررسی مدل حیوانی؛ دروزوفیلا ملانوگاستر ---------- ۱۸۱
۵-۵. نتیجه گیری نهایی ---------- ۱۸۴
۵-۶. پیشنهادات ---------- ۱۸۵
Clinical Screening Questionnaire ---------- ۱۹۴

فهرست جداول

جدول ۲- ۱.طبقه بندی کم توانی ذهنی ۱۴
جدول ۳- ۱ .مواد مصرفی برای استخراج DNA ۵۶
جدول ۳- ۲.توالی پرایمرهای طراحی شده جهت بررسی جهش ژن *ZBTB11* در افراد خانواده ۶۱
جدول ۳- ۳.لیست پرایمرهای استفاده شده برای انجام واکنش Real-time PCR ۶۹
جدول ۳- ۴.مواد و مقادیر مصرفی برای انجام واکنش Real time PCR ۷۰
جدول ۳- ۵.برنامه ی مورد استفاده در واکنش Real time PCR ۷۰
جدول ۳- ۶.مواد لازم جهت تهیه ی LB و آماده سازی پلیت ها ۷۵
جدول ۳- ۷.توالی های پرایمرهای مورد استفاده جهت بررسی توالی cDNA اینسرت شده در داخل وکتور ۷۶

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.

جدول ۳- ۸. توالی پرایمرهای موتاژن..... ۷۸
جدول ۹۳ -.مواد مصرفی جهت انجام واکنش PCR در Site Directed Mutagenesis..... ۷۹
جدول ۳- ۱۰.برنامه ی PCR مورد استفاده جهت Site Directed Mutagenesis..... ۷۹
جدول ۳- ۱۱. رده های سلولی مورد استفاده جهت ترنسفکشن وکتور ZBTB11..... ۸۰
جدول ۳- ۱۲. توالی پرایمرها جهت تکثیر قطعه ی مورد نظر به روش Gateway recombinant cloning..... ۹۳
جدول ۳- ۱۳.مواد مصرفی برای تکثیر *ZBTB11* جهت ساب کلونینگ در وکتور جدید..... ۹۴
جدول ۳- ۱۴.برنامه ی PCR مورد استفاده برای تکثیر *ZBTB11* جهت ساب کلونینگ در وکتور جدید..... ۹۴
جدول ۳- ۱۵.مقادیر لازم جهت آماده سازی واکنش اتصال آنتی بادی در ChIP assay..... ۱۰۳
جدول ۳- ۱۶. مقادیر لازم جهت آماده سازی واکنش ChIP..... ۱۰۷
جدول ۳- ۱۷. مقادیر لازم جهت تهیه ی محیط کشت دروزوفیلا ملانوگاستر..... ۱۱۴
جدول ۳- ۱۸. توالی پرایمر های استفاده شده جهت انجام واکنش real time PCR بر روی RNA های استخراج شده از دروزوفیلا..... ۱۲۰
جدول ٤- ۱. اطلاعات بالینی خانواده ایرانی..... ۱۲۷
جدول ٤- ۲.جزئیات تمامی اینتروالهای مشاهده شده در آنالیز پیوستگی پارامتری..... ۱۳۱
جدول ٤- ۳. اطلاعات جهش های یافت شده درژن *ZBTB11* در دو خانواده ناتوان ذهنی..... ۱۳۲
جدول ٤- ۴. نتایج سنجش کمی RNA های استخراج شده..... ۱۳۵
جدول ٤- ۵. لیست نمونه های آماده شده برای ChIP-sequencing..... ۱۴۸
جدول ٤- ۶.نتایج کنترل کیفی توالی های align شده ی نمونه های ChIP..... ۱۵۶
جدول ٤- ۷ . چهار نمونه ی ChIP مورد استفاده در آنالیز pathway که ازپایگاه داده های ENCODE به دست آمد..... ۱۶۲
جدول ٤- ۸.نتایج حاصل از آنالیز pathway چهار نمونه ی ChIP-sequencing موجود در پایگاه داده های ENCODE..... ۱۶۲
جدول ٤- ۹. جزئیات پیک های ۳۴ ژنD I هدف پروتئین ZBTB11 در نمونه ی ENCSR882ZTS..... ۱۶۵
جدول ٤- ۱۰. جزئیات پیک های ۳۴ ژنD I هدف پروتئین ZBTB11 در نمونه ی ENCSR706BJO..... ۱۶۶
جدول ٤- ۱۱. جزئیات پیک های ۳۴ ژنD I هدف پروتئین ZBTB11 در نمونه ی ENCSR331GDC..... ۱۶۷

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 ٤- ١٢. جزئیات پیک های ۳۴ ژنD I هدف پروتئین ZBTB11 در نمونه ی ENCSR155VDK ۱۶۹
جدول ٤- ١٣. مقایسه ی بالینی بین علائم فنوتیپ های سه ژن *AP4M1*، *AAAS*، *SCO1* با علائم بالینی مشاهده شده در افراد خانواده ی ایرانی در این پژوهش ۱۶۹

فهرست نمودار ها، تصاویر

شکل ۲- ۱. نمودار پراکندگی طبیعی هوش بر اساس IQ: میانگین ۱۰۰ و انحراف معیار ۱۵ ..... ۱۲
شکل ۲- ۲.مسیرهای مشترک نورونی پروتئین های درگیر در کم توانی ذهنی ۲۶
شکل ۲- ۳.جابه جایی وزیکول ها در فضای پری سیناپتیک. آزاد سازی نوروترانسمیترها شامل مراحل پیچیده و پشت سر هم از بسته بندی نوروترانسمیترها در وزیکول ها و هدف گذاری آنها به غشای سلولی، جهت آزاد سازی آنها می باشد. ۲۷
شکل ۲- ٤.شبکه ها و مسیرهای پروتئینی پست سیناپتیک شامل پروتئین های درگیر در کم توانی ذهنی. این شکل شماتیک، مهم ترین مسیرهای پست سیناپتیک را نمایش می دهد: سازماندهی تراکم پست سیناپسی، داینامیک اسکلت سلولی، آبشارهای سیگنالینگ سلولی و تنظیم اپی ژنتیک رونویسی ۳۰
شکل ۲- ٥.لیست کامل انواع زینک فینگرها با توضیحی در رابطه با ساختار دامین زینک فینگر، تعداد ژنهای شناخته شده در هر دسته، و اعضای بیشتر مطالعه شده ی هر گروه. ۳۵
شکل ۲- ٦.شکل شماتیک موتیف C2H2 زینک فینگر که دارای دو β-sheet و یک α-helix می باشد. ۳۵
شکل ۲- ۷.شکل شماتیکی از اتصال سه زینگ فینگر متوالی به مولکول DNA ۳۶
شکل ۲- ۸.نمایی شماتیک از سه نوع زینک فینگر کلاسیک C2H2 براساس موتیف N-terminal ۳۶
شکل ۲- ۹.نمایی شماتیک از ساختار پروتئین BTB-ZF ۳۷
شکل ۲- ۱۰.شکلی شماتیک از ساختار ۴۹ پروتئین BTB-ZF ۳۸
شکل ۲- ۱۱.دامین های پروتئین ZBTB11 ..... ۳۹
شکل ۲- ۱۲.نمایی شماتیک از ساختار پروتئین ZBTB11 که حاوی دامین جدید HHCC درانتهای N-terminal آن می باشد. ۴۲
شکل ۲- ۱۳.نگاهی کلی بر بیان پروتئین ZBTB11 در ارگان های مختلف ۴۳
شکل ۲- ١٤.نگاهی کلی بر بیان RNA ژن ZBTB11 در بافت های مختلف ۴۳
شکل ۲- ١٥.مزیت های استفاده از مدل حیوانی دروزوفیلا در یک نگاه کلی ۴۶
شکل ۲- ١٦.سیستم UAS-Gal4 در دروزوفیلا ۴۷
شکل ۲- ١٧.نمایی از ماشروم بادی در مغز دروزوفیلا ۴۸

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.

شکل۳- ۱.شجره نامه خانواده ایرانی مورد مطالعه..... ۵۲
شکل۳- ۲.شجره نامه خانواده ی پاکستانی مورد مطالعه..... ۵۲
شکل۳- ۳.نمایی از هموسایتومتر و نحوه شمارش سلولها..... ۶۴
شکل۳- ۴.مراحل واکنش Real time PCR..... ۶۸
شکل۳- ۵.نمای کلی از نرم افزار PyMol..... ۷۲
شکل۳- ۶.وکتور pCS2mt-GFP..... ۷۳
شکل۳- ۷.مراحل انجام Site directed mutagenesis..... ۷۸
شکل۳- ۸. نمایی از پلیت ترنسفکت شده با کانستراکتهای Wild-type ، موتانت H729Y و H880Q و کنترل مثبت و منفی..... ۸۱
شکل۳- ۹. نمای کلی از مراحل ترنسفکشن با استفاده از ماده ی jetPEI®..... ۸۲
شکل۳- ۱۰. نمای کلی از مراحل ترنسفکشن با استفاده از PolyFect®..... ۸۳
شکل۳- ۱۱.تاثیر SDS بر روی ساختار ثانویه، سوم و چهارم پروتئین ها و تبدیل آنها به پلی پپتیدی با ساختار خطی..... ۸۷
شکل۳- ۱۲. نمایی از ژل SDS-PAGE..... ۸۸
شکل۳- ۱۳.نحوه قرارگیری ژل وmembrane در نگهدارنده ی ژل..... ۸۹
شکل۳- ۱۴. الکتروبلاتینگ..... ۹۰
شکل۳- ۱۵.BP recombination reaction..... ۹۵
شکل۳- ۱۶. نمایی از وکتور pDONR221..... ۹۶
شکل۳- ۱۷.LR recombination reaction..... ۹۷
شکل۳- ۱۸.نمایی از وکتور pcDNA-DEST53..... ۹۸
شکل۳- ۱۹. نمایی کلی از پروسه ی ChIP assay..... ۱۰۲
شکل۳- ۲۰. نمایی از دستگاه Covaris S2 و برنامه های پیشنهادی جهت ایجاد قطعات DNA با سایزهای مختلف..... ۱۰۶
شکل۳- ۲۱. نمایی کلی از Illumina NGS Workflow..... ۱۰۸
شکل۳- ۲۲.نمایی ازدروزوفیلا ملانوگاستر تیپ وحشی و کروموزوم های آن..... ۱۱۲
شکل۳- ۲۳. چرخه ی زندگی دروزوفیلا ملانوگاستر..... ۱۱۳
شکل۳- ۲۴. نمایی از محیط کشت دروزوفیلا ملانوگاستر..... ۱۱۴
شکل۳- ۲۵ . ژنوتیپ کراس بین لاین ۶۰۱۰۲ و Elav-Gal4..... ۱۱۷
شکل۳- ۲۶.ژنوتیپ کراس بین لاین ۲۴۷۲۲ و Elav-Gal4..... ۱۱۷
شکل۳- ۲۷. نمایی از meconium در مگس virigin و نحوه ی تشخیص دروزوفیلای نر از ماده..... ۱۱۸

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.

شکل۳- ۲۸. ژنوتیپ کراس بین مگس ماده از لاین ۶۰۱۰۲ و مگس نر از لاین OK107 ..... ۱۲۱
شکل۳- ۲۹. ژنوتیپ کراس بین مگس نر از لاین ۶۰۱۰۲ و مگس ماده از لاین OK107 ..... ۱۲۱
شکل ٤- ۱.عکس های MRI فرد I-33400 ..... ۱۲۵
شکل ٤- ۲.نتایج حاصل از بررسی درست بودن ارتباط خویشاوندی با استفاده از نرم افزار GRR ۱۲۹
شکل ٤- ۳.نتایج آنالیزپیوستگی پارامتری ۱۲۹
شکل ٤- ۴.نتایج آنالیز پیوستگی غیر پارامتری ۱۳۰
شکل ٤- ۵.نتایج حاصل از بررسی هاپلوتایپ ها با نرم افزار Haplopainter ۱۳۰
شکل ٤- ۶.گراف های حاصل از توالی یابی سنگر جهت بررسی جهش H729Y در افراد خانواده ۱۳۳
شکل ٤- ۷.نتایج بررسی بیوانفورماتیکی اثر دو جهش H729Y و H880Q بر ساختار سه بعدی پروتئین ۱۳۴
شکل ٤- ۸.بررسی کیفی RNA ۱۳۵
شکل ٤- ۹.نتایج qPCR برای ژن PPP1CA در افراد سالم و مبتلای خانواده ایرانی ۱۳۷
شکل ٤- ۱۰.نتایج ترانسفورماسیون کانستراکت موتانت H729Y ۱۳۸
شکل ٤- ۱۱.تکثیر کلونی های H729Y ۱۳۸
شکل ٤- ۱۲.نتایج حاصل از بررسی in-frame بودن کانستراکتpCS2-mtGFP-ZBTB11 ..... ۱۳۹
شکل ٤- ۱۳.کروماتوگرام های حاصل از توالی یابی کانستراکتهای wild-type و موتانت H729Y و H880Q ۱۳۹
شکل ٤- ۱۴.نتایج حاصل از وسترن بلات پروتئین ZBTB11 با استفاده از وکتور pCS2-mtGFP.. ۱۴۱
شکل ٤- ۱۵.نتایج حاصل از تکثیراینسرت FL (پروتئین کامل) و اینسرت ZF (دامین زینک فینگر) ژن *ZBTB11* جهت ساب کلونینگ در وکتور جدید ۱۴۲
شکل ٤- ۱۶.نتایج حاصل از وسترن بلات پروتئین ZBTB11 با استفاده از وکتور pcDNA-DEST53 ..... ۱۴۴
شکل ٤- ۱۷.نتایج حاصل از بررسی میکروسکوپی پروتئین wild-type ۱۴۵
شکل ٤- ۱۸.نتایج حاصل از بررسی میکروسکوپی پروتئین موتانت H729Y ۱۴۵
شکل ٤- ۱۹.نتایج حاصل از بررسی میکروسکوپی پروتئین موتانت H880Q ۱۴۶
شکل ٤- ۲۰.الگوی دوم مشاهده شده حاصل از بررسی میکروسکوپی پروتئین موتانت H880Q ۱۴۶
شکل ٤- ۲۱.نتایج immunofluorescence assay پروتئین های wild-type، موتانت H729Y و H880Q ۱۴۷
شکل ٤- ۲۲.نتایج حاصل از Time course experiment در سونیکاسیون کروماتین استخراج شده از نمونه ی کنترل ۱۴۹

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 ٤- ٢٣.نتایج نهایی کنترل کیفی library های تهیه شده برای پروتئین WT..... ١٥٠
شکل ٤- ٢٤. نتایج نهایی کنترل کیفی library های تهیه شده برای پروتئین موتانت H729Y..... ١٥١
شکل ٤- ٢٥.نتایج نهایی کنترل کیفی library های تهیه شده برای پروتئین موتانت H880Q..... ١٥١
شکل ٤- ٢٦.نتایج نهایی کنترل کیفی library های تهیه شده برای کانستراکت حاوی GFP به تنهایی.. ١٥٢
شکل ٤- ٢٧.کیفیت توالی خوانده شده به ازای هر نوکلئوتید در فایل Fastq نمونه ی ChIP-WT1.... ١٥٣
شکل ٤- ٢٨.کیفیت توالی خوانده شده به ازای هر نوکلئوتید در فایل Fastq نمونه ی ChIP-WT2.... ١٥٤
شکل ٤- ٢٩.کیفیت توالی خوانده شده به ازای هر نوکلئوتید در فایل Fastq نمونه ی ChIP-H729Y ١٥٤
شکل ٤- ٣٠. کیفیت توالی خوانده شده به ازای هر نوکلئوتید در فایل Fastq نمونه ی ChIP-H880Q ١٥٤
شکل ٤- ٣١. اساس روش strand cross correlation..... ١٥٦
شکل ٤- ٣٢. نمایی از گراف های حاصل از محاسبات strand cross correlation..... ١٥٧
شکل ٤- ٣٣. نمایی از گراف حاصل از آنالیز strand cross correlation با استفاده از نرم افزار phantompeakqualtool برای نمونه ی ChIP-WT1..... ١٥٨
شکل ٤- ٣٤.نمایی از گراف حاصل از آنالیز strand cross correlation با استفاده از نرم افزار phantompeakqualtool برای نمونه ی ChIP-WT2..... ١٥٨
شکل ٤- ٣٥.نمایی از گراف حاصل از آنالیز strand cross correlation با استفاده از نرم افزار phantompeakqualtool برای نمونه ی ChIP-H729Y..... ١٥٩
شکل ٤- ٣٦.نمایی از گراف حاصل از آنالیز strand cross correlation با استفاده از نرم افزار phantompeakqualtool برای نمونه ی ChIP-H880Q..... ١٥٩
شکل ٤- ٣٧. نتایج حاصل از بررسی کیفی میزان IP در نمونه ChIP-WT..... ١٦٠
شکل ٤- ٣٨. نتایج حاصل از بررسی ناک داون ژن *CkIIα-i1* در دو لاین ٦٠١٠٢ و ٢٤٧٢٢..... ١٧٠
شکل ٤- ٣٩. نتایج حاصل از مطالعه ی ساختار ماشروم بادی در مغز دروزوفیلا..... ١٧٢

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.

فصل اول

کلیات تحقیق

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

انسان ها به واسطه خصوصیات خاص مغز خود، گونه ی متمایزی به شمار می روند. مغز انسان حدودا سه برابر شامپانزه بوده و دارای توانایی هایی در یادگیری آوایی، زبان و همکاری تنگاتنگ (intense cooperation) می باشد[۱]. سطح بالای ادراک و هوش در گونه ی انسان (Homo Sapience)، توانایی فوق العاده ای را برای انطباق، زنده ماندن و رشد او فراهم کرده است. پیشنهاد شده است که ژنها زمینه ساز ۵۰ تا ۷۰ درصد تنوع ادراکی در افراد یک جامعه می باشند. اگرچه وراثت پذیری بالایی برای هوش در انسان در نظر گرفته شده است، ارتباطات بین ژن و محیط را نمی توان نادیده گرفت و در نتیجه هوش به عنوان یک صفت پیچیده ی پلی ژنیک[۱] به حساب می آید[۲, ۳]. از طرفی، تکامل مغز انسان یک فرآیند دقیق و هماهنگ است که نیاز به تعاملات ژنتیکی و اپی ژنتیکی متعدد و هماهنگ سازی مکانیزمهای سلولی و مولکولی دارد. بسته به موقعیت زمانی و مکانی اختلال در این پروسه، دامنه گسترده ای از فنوتیپ های تکاملی عصبی (neurodevelopmental phenotypes) بروز می کند[۴]. درک مسیرها و شبکه های بیولوژیکی و مولکولی که فرآیندهای یادگیری و حافظه را پایه ریزی می کنند، می تواند پازل پیچیده ی چگونگی شکل گیری ادراک را حل کند. یکی از رویکردهای رایج برای مطالعه پایه مولکولی یادگیری و ادراک در انسان، مطالعه جهش های ژنتیکی در افراد مبتلا به اختلال شناختی است[۵].

کم توانی ذهنی (Intellectual Disability)؛ تعریف شده به عنوان نقص قابل توجه در یادگیری و سازگاری رفتاری، یک وضعیت شایع است که بر ۱-۳٪ افراد در سراسر جهان تأثیر گذاشته و عوامل ژنتیکی به عنوان یکی از مشارکت کنندگان اصلی این بیماری، به طور خاص در فرم های متوسط تا شدید (IQ کمتر

[۱] توارث پلی ژنیک (polygenic): توارث صفت های پیچیده که توسط تعداد زیادی ژن تحت کنترل بوده و هر کدام از این ژنها سهم کوچکی در ایجاد صفت مربوطه دارند.

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.

از ۵۰) محسوب می گردند[۶]. این بیماری در واقع یک اختلال تکامل سیستم عصبی است، که در دوران کودکی مشخص شده و سبب ناتوانی شدید برای تمام طول عمر می‌گردد. کم توانی ذهنی می تواند در هر دوره از تکامل مغز، دوران جنینی یا بعد از تولد ایجاد گردد. این بیماری، شایع ترین علت مراجعه به مراکز مشاوره ژنتیک بوده و علاوه بر فرد مبتلا، اثرات جبران ناپذیری بر جامعه و نیز خانواده فرد مبتلا دارد (مشکلات اجتماعی اقتصادی). این در حالی است که تنها چند گزینه محدود درمانی برای این بیماران موجود بوده و این اختلال اغلب منتهی به آسیب مادام العمر درافراد مبتلا می گردد.

در طبقه بندی بین المللی بیماریها (International classification of diseases)، هزینه برترین بیماری کم توانی ذهنی می باشد. کم توانی ذهنی می تواند در انزوا (isolated) یا در ترکیب با ناهنجاری های مادرزادی یا سایر خصیصه های نورولوژیک مانند صرع (epilepsy)[۲] ، اختلالات حسی و اوتیسم (ASD)[۳] رخ دهد و شدت آن بسیار متغیر (ملایم، متوسط، شدید و بسیار شدید) می باشد. علل کم توانی ذهنی را می‌توان به دو دسته عوامل غیر ژنتیکی و ژنتیکی تقسیم کرد: از عوامل غیر ژنتیکی می‌توان عوامل عفونت‌زا یا مصرف الکل در دوران بارداری، بیماریها و آسیبهای دوران کودکی و فاکتورهای محیطی مانند سوء تغذیه را نام برد.

عوامل ژنتیکی نقش بسیار پررنگی در سبب شناسی این بیماری دارند. مغز، یک اندام فوق العاده پیچیده است که متشکل از تعداد زیادی از انواع سلول های مرتبط با یکدیگر بوده و در هنگام تکامل و همچنین عملکرد روزمره در طول زندگی، پروتئین های متعددی باید در مقدار مناسب ودر جای درست و زمان درست، فعال

[۲] صرع (Epilepsy)؛ به گروهی از بیماری های نورولوژیک گفته می شود که با اپیزودهایی از لرزش یا تکان شناخته می شود. این لرزشها از مقادیر خیلی کم (تقریبا غیر قابل تشخیص) تا تکانه های طولانی وشدید متغیر می باشند.

[۳] اختلال طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorder; ASD)؛ یک اصطلاح کلی جهت توصیف طیف گسترده ای از حالت هاست که شامل نقص در رفتار اجتماعی، مشکلات ارتباطی، رفتار و علاقه مندی های کلیشه ای و تکراری، مشکلات حسی و در بعضی موارد تاخیرات شناختی می باشند.

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.