

بخش هشتم: یادآوری مبانی ژنتیک انسانی، خویشاوندی و ضریب هم خونی (درون لقاحی) (Inbreeding Coefficient)

محمد حسن کریمی نژاد*

دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد - نجم آبادی

در بخش هشتم

درجه خویشاوندی را از دیدگاه ژنتیک و تفاوت آن را با قانون و عرف، ضریب هم خونی و نحوه محاسبه آنها را خواهید دید.

نفر به کل ژنوم و همچنین احتمال انتقال یک آلل مشابه از هر والد یا جد مشترک به دو نفر مورد نظر می باشد. برای محاسبه آن از فرمول زیر استفاده می نماییم:

$$REF = \sum [(1/2)^n n + n']$$

R = ضریب خویشاوندی و طرز محاسبه آن

E = دو فرد مورد نظر

Σ = جمع راههای انتقال آلل

n = تعداد پیکانها که بین E و والد یا جد مشترک وجود دارند.

n' = تعداد پیکانها که بین F و والد یا جد مشترک وجود دارند.

در محاسبات ضریب خویشاوندی و ضریب هم خونی لازم است شجره نامه طرح شود. در طرح شجره نامه افرادی را که برای طرفین مورد نظر منبع ژنی مشترک نیستند، حذف می کنیم.

در این شجره نامه درجه خویشاوندی بین فامیل درجه ۳ یعنی دخترخاله و پسرخاله یا دخترعمو و پسرعمو یا دخترعمه و پسرعمو یا پسرعمه و دختردایی را در نظر گرفته ایم.

مسیر انتقال ژنها را با پیکان مشخص نموده ایم و افراد خارج از مسیر یعنی کسانی که والد یا جد مشترک EF نمی باشند، حذف شده اند. چون هر یک از اجداد مشترک B و A در هر جایگاه دو

خویشاوند کسانی هستند که دارای والد، جد یا اجداد مشترک باشند. هر چه تعداد نسلهای بین افراد مورد نظر با والد، جد و اجداد مشترک آنها کمتر و تعداد والدین یا اجداد مشترک آنها بیشتر باشد، احتمال وجود ژنهای مشابه در آن افراد بیشتر و خویشاوندی آنها نزدیکتر است. بنابراین در ژنتیک افرادی را خویشاوند می دانیم که در چند نسل گذشته (قابل محاسبه) حداقل از یک والد و یا جد بهره ژنی مشترک برده باشند و ضریب هم خونی آن دو بیش از میانگین و ضریب هم خونی آن اجتماع باشد.

برای محاسبه میزان احتمالی ژنهای مشابه بین دو فرد خویشاوند که به آن ضریب خویشاوندی (R: Coefficient of Relationship) می گوئیم، احتمال انتقال یک ژن از هر والد یا جد مشترک به هر یک از افراد خویشاوند مورد نظر را در نظر می گیریم. رقمی که بدست می آید نشانگر نسبت احتمالی ژنهای مشابه در این دو

* محمد حسن کریمی نژاد،

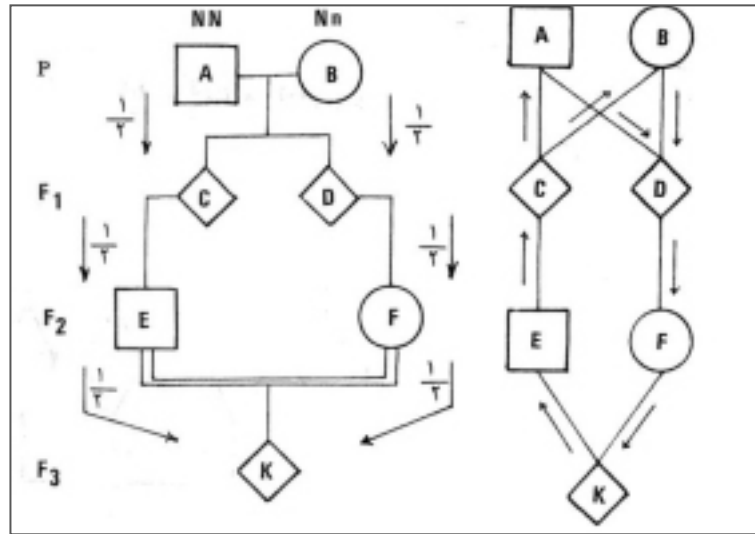
استاد پاتولوژی و ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران

رئیس انجمن نوروز ژنتیک ایران

تهران، شهرک غرب، میدان صنعت، شماره ۱۱۴۳

کد پستی: ۱۴۶۶۷۱۳۷۱۳ • تلفن: ۸۸۳۶۲۹۵۵ - ۰۲۱

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۶ • تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۲۸



شجره نامه ۸-۱ الف: شجره نامه ازدواج فAMILI ۳ درجه
شجره نامه ۸-۱ ب: نوع ساده برای سهولت محاسبه

شکل (۸-۱): شجره نامه و نحوه انتقال ژنها به E و F

خویشاوندی احتمال اینکه آلی که شخص E از طریق C به ارث برده همانند آلی باشد که شخص F از طریق D به ارث برده است، مورد نظر است. بنابراین احتمال انتقال آلل از B به F و احتمال انتقال همان آلل از B به E و همچنین انتقال آلل دیگر از A به F و احتمال انتقال همان آلل از A به E مشروط به یکدیگر و در هم ضرب می شوند. زیرا هر یک یکی از این ۲ حالت امکان پذیر است، یعنی یا آلل جد مشترک A به هر دو می رسد یا آلل جد مشترک B؛ بنابراین طبق قانون جمع احتمالات با هم جمع می شوند. در نتیجه احتمال وجود آلل مشابه در شخص E و F در یک جایگاه ۱/۸ و یا به معنای دیگر این دو نفر در ۱/۸ کل جایگاههای ژنوم خویش آلل های مشابه دارند.

خویشاوندی:

از دیدگاه ژنتیک ۲ نفر که نصف (۵۰٪) مجموع آلل های آنها با هم مشابه باشد خویشاوند درجه اول محسوب می شوند و چنانچه در یک چهارم ژنوم (۲۵٪) آلل مشابه داشته باشند خویشاوند درجه دوم و اگر یک هشتم (۱۲/۵٪) آلل های آنها مشابه باشد خویشاوند درجه سوم و به همین منوال درجه چهارم و ... محسوب می شوند.

آلل دارند و یک آلل را به هر یک از فرزندان خود C و D می دهند و همچنین هر یک از والدین (D و C) نیز فقط یک آلل را به E و F به ارث می دهند. لذا برای محاسبه ضریب خویشاوندی یک آلل را در نظر می گیریم:

$$\begin{aligned} \text{احتمال انتقال یکی از ۲ آلل یک جایگاه از B به F} &= (1/2)^2 \\ \text{احتمال انتقال همان آلل از B به E} &= (1/2)^2 \\ \text{احتمال انتقال یک آلل از A به F} &= (1/2)^2 \\ \text{احتمال انتقال همان آلل از A به E} &= (1/2)^2 \end{aligned}$$

ضریب خویشاوندی مساوی است با: احتمال انتقال یک آلل از B به E و F + احتمال انتقال یک آلل دیگر از A به E و F بنابراین ضریب خویشاوندی برابر خواهد بود

$$\begin{aligned} & (1/2)^2 (1/2)^2 + (1/2)^2 (1/2)^2 \\ & (1/2)^4 + (1/2)^4 \\ & 2(1/2)^4 = 1/8 \end{aligned}$$

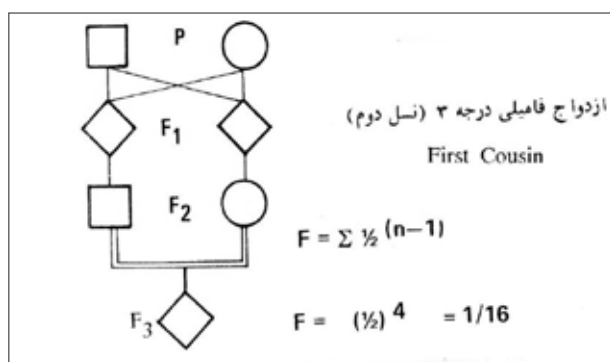
همانطوری که در شجره نامه آمده شخص E یک آلل از C و آلل دیگر از والد خارج از شجره نامه به ارث می برد. آلی که از C به ارث می رسد می تواند آلل جد مشترک A و یا آلل جد مشترک B باشد. برای شخص F نیز همین گونه است. در محاسبه ضریب

جدول (۱- ۱۰): انواع خویشاوندی و نسبت ژنهای مشترک آنان

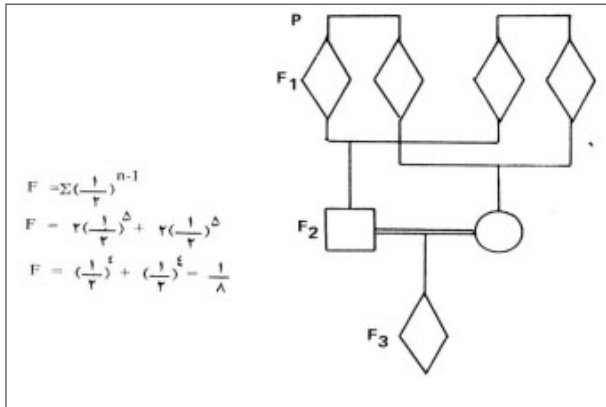
درجه خویشاوندی	نسبت افراد	درصد ژنهای مشترک ضریب خویشاوندی	ملاحظات ضریب هم خونی
درجه یک	والدین و فرزند فرزندان یک زوج دوقلوهای دو تخمی (دو قلوهای یک تخمی)	۵۰٪ = ۱/۲	۲۵٪ = ۱/۴ طبق قوانین اسلام ازدواج بین این افراد ممنوع می باشد.
درجه دو	عمو و برادرزاده- عمه و برادرزاده- دایی و خواهرزاده خاله و برادرزاده- مادر بزرگ و نوه- پدر بزرگ و نوه افرادی که والدین آنها با هم متقابلاً "خویشاوند درجه یک (Double Cousin) باشند.	۵۲٪ = ۱/۴	۱۲/۵ = ۱/۸ طبق قوانین اسلام ازدواج بین این افراد ممنوع می باشد.
درجه سه	پسرعمو و دخترعمو- پسر خاله و دختر خاله- پسر دایی و دختر عمه- پسر عمه و دختر دایی (ازدواج بین نسل دوم) First Cousin	۱۲/۵ = ۱/۸	۱/۱۶ ازدواج بین این افراد در بعضی جوامع زیاد ولی در ممالک غرب نادر می باشد
درجه چهار	ازدواج بین نسل دوم و نسل سوم	۶/۲۵٪ = ۱/۶۱	۱/۳۲ از نظر ژنتیک ازدواج مطلوب نیست.
درجه پنج	نوه عموها- نوه خاله ها و امثال آن ازدواج بین افراد نسل سوم	۲/۵۲۱ = ۱/۲۳	۱/۶۴ ازدواج فامیل دور

$F = K = (1/2)^3$ و احتمال انتقال همان آلل از $F < \dots < D < \dots < B$ (برای هموزیگوت بودن بایستی آلل از هر دو مسیر منتقل شود). بنابراین احتمال $F = K = (1/2)^3 = 1/64$ می باشد. در شکل ۲-۸ چنانکه ملاحظه می شود احتمال اینکه K برای یک الل در جایگاه مشخص هموزیگوت شود به ترتیب زیر است: طبق تعریف، ضریب هم خونی عبارت از احتمال هموزیگوت

ضریب هم خونی درون لقاحی (Inbreeding Coefficient)
در فرزندان حاصل از ازدواج فامیلی احتمال هموزیگوت شدن برای هر یک از آلل های اجداد مشترک وجود دارد. این احتمال را ضریب هم خونی ($F = \text{Inbreeding Coefficient}$) می نامیم. برای محاسبه ضریب هم خونی از فرمول $F = \sum (1/2)^{n+n'}$ استفاده می کنیم که در آن $F =$ ضریب هم خونی و $n =$ تعداد راههای ارتباطی بین جد یا اجداد مشترک موردنظر از طریق دو والد $1/2$ احتمال انتقال آلل در هر نسل، می باشند. عددی که بدست می آید نمایانگر احتمال هموزیگوت بودن فرزند حاصل از ازدواج فامیلی در یک جایگاه و همچنین نسبت جایگاههای هموزیگوت به کل ژنوم آن شخص می باشد. در شکل ۲-۸ چنانچه ملاحظه می شود احتمال اینکه K برای یک آلل در جایگاه مشخص هموزیگوت شود به ترتیب زیر است: راه انتقال آلل n از B به K و هموزیگوت شدن K برای آن آلل فقط در صورتی امکان پذیر است که آلل از B به C و از C به E و از E به K منتقل شود و همان آلل نیز از B به D و از D به F و از F به K انتقال یابد. احتمال انتقال آلل از $B < \dots < C < \dots < E < \dots < K$



شکل ۲-۸: ازدواج فامیلی درجه ۳ (نسل دوم) First Cousin Marriage



شکل ۴-۸: ازدواج دو نفر که والدین آنها با هم متقابلاً قرابت درجه ۱ دارند. (Double Cousin)

طریق دیگر به شخص مورد نظر K برمی گردد، محاسبه نمود. (د) بایستی دقت نمود در یک مسیر هیچگاه یک شخص دو بار قرار نگیرد. در اینجا چند نمونه از ازدواج های فامیلی و ضریب هم خونی آنها نشان داده شده است.

بودن آلل در یک جایگاه می باشد. چون مادر بزرگ B و پدر بزرگ A هر کدام دارای دو آلل در هر جایگاه می باشند. بنابراین، این امکان برای هر آلل $1/64$ و جمعاً $1/16 = 4(1/64)$ در هر جایگاه می باشد. یا به معنای دیگر K در یک شانزدهم ژنوم خود هموزیگوت خواهد بود.

توجه:

- ۱- ضریب خویشاوندی بین دو فرد و ضریب هم خونی در فرزند آنان در نظر گرفته می شود.
 - ۲- ضریب هم خونی نصف ضریب خویشاوندی والدین است در شجره نامه های زیر نمونه هایی از ازدواج فامیلی رایج و ضریب هم خونی آنها دیده می شود.
- برای محاسبه ضریب هم خونی بایستی به نکات زیر توجه نمود:
- الف) شجره نامه را ساده نموده و افرادی را که در انتقال ژن به هر دو والدین دخالت ندارند حذف نمود.
- ب) اجداد مشترک والدین F و E شخص مورد نظر (K) معلوم گردند.
- ج) راههای ارتباطی، تعداد پیکانها را در یک مسیر که از فرد مورد نظر K شروع شده و به یکی از اجداد مشترک (B) و (A) رسیده و مجدداً از

References / منابع

1. Kariminejad MH, Kariminejad R. Alphabets of Medical Genetics, Chapter 8. Iran: Navid Shiraz Publishers; 2001
2. Vogel F, Motolusky A. Human Genetics Problems & Approaches. Population Genetics: Consanguinity Genetic, Drift 2nd ed. Springer, Chapter 13, Verlag 1997