

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما دهای رحمت را و بگستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

اصول ژنتیک پزشکی

امری ۲۰۱۷

(همراه با واژه‌نامه و مطالعات بیشتر و نکات برتر)

مترجم و ویراستار علمی:

دکتر آرزو صیاد

(استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سایر مترجمین:

رومینا دستمالچی

(دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

محمد طاهری

(کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مازیار گنجی

(کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

دکتر سید آرین اکبری

(دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی)

اعظم پوراحمدیان

(کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی)

الهه خیرعلی

(کارشناس ارشد بیوتکنولوژی)

زیر نظر:

دکتر ابوالفضل موفق

(استاد کامل گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

اسالان IQ3

میانبر

IQ3

کتاب

کتاب‌جامع

سرشناسه	ترن پنی، پیتر دی.
عنوان و نام پدیدآور	Turnpenny, Peter D
مشخصات نشر	اصول ژنتیک پزشکی امری ۲۰۱۷ (همراه با واژه‌نامه و مطالعات بیش‌تر و نکات برتر) / [پیتر دی ترن پنی، شان الارد]؛ مترجم و ویراستار علمی آرزو صیاد؛ سایر مترجمین رومینا دستمالچی ... [و دیگران]؛ زیر نظر ابوالفضل موفق.
مشخصات ظاهری	تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۶.
شابک	۷۷۵ص: مصور، جدول، نمودار.
وضعیت فهرست نویسی	978-600-422-247-1
یادداشت	فیبا
یادداشت	عنوان اصلی: Emery's elements of medical genetics 15th ed, 2017
موضوع	سایر مترجمین رومینا دستمالچی، محمد طاهری، مازیار گنجی، سیدآرین اکبری، اعظم پوراحمدیان، الهه خیرعلی.
موضوع	ژنتیک پزشکی
شناسه افزوده	Medical genetics
شناسه افزوده	الارد، شان
شناسه افزوده	Ellard, Sian
شناسه افزوده	صیاد، آرزو، ۱۳۶۲-، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	دستمالچی، رومینا، ۱۳۶۰-، مترجم
رده‌بندی کنگره	۱۳۹۶ الف۴ت/رب۱۵۵
رده‌بندی دیویی	۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی	۴۷۶۱۸۴۷

نام کتاب: اصول ژنتیک پزشکی امری ۲۰۱۷ (همراه با واژه‌نامه و مطالعات بیش‌تر و نکات برتر)

مترجمین: آرزو صیاد- رومینا دستمالچی - محمد طاهری - مازیار گنجی - سید آرین اکبری - اعظم پوراحمدیان - الهه خیرعلی

ناشر: گروه تالیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۳۹۶

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ: کیمیای قلم- صحافی: فردوس

مدیر تولید: اقبال شرقی

ناظر فنی چاپ: فرهاد فرهانی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: آذر مهر خواجه‌ای

بهاء: ۵۰۰۰۰ تومان

Website: www.DKG.ir

Telegram: [me/drkhaliligroup](https://t.me/drkhaliligroup)

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران - پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱-۶۶۴۸۹۳۴۹

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب - جنب سینما پارس - مجتمع تجاری پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱-۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۰۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

مقدمه مؤلفین:



آلن.ای.اچ امری

استاد بازنشسته ژنتیک انسانی و همکار افتخاری دانشگاه ادینبورگ، شخصی که اولین بار در سال ۱۹۶۸ کتاب اصول ژنتیک پزشکی را منتشر نموده است.

"مطالعه کردن یک انسان کامل، مشورت یک انسان آماده و نوشتن یک انسان واقعی می‌سازد."

فرانسیس بیکن (۱۶۲۶-۱۵۶۱)

بیش از پنج سال از زمان آخرین ویرایش کتاب اصول ژنتیک پزشکی امری می‌گذرد و وظیفه ایجاد و التزام یک ویرایش جدید بیش‌تر از پیش به نظر می‌رسید. برای ویرایش آخر، ما از روش نوظهور توالی‌یابی نسل بعد و تأثیری که به‌خصوص در یک محیط پژوهشی بر حل مشکلات طولانی‌مدت تشخیصی پزشکی دارد، صحبت کردیم. در چند سال گذشته، ما عمیقاً مدیون دانشمندان و متخصصان بیوانفورماتیکی بوده‌ایم که این روش را برای بیماران و خانواده‌های مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی به‌وجود آورده‌اند. در نتیجه آن، کشف ژن بیماری‌های نادر به‌طور تصاعدی فزونی یافته است و امروزه ما به‌طور معمول برای فنوتیپ‌های مختلف، چه بیماری‌های مسیر RAS-MAPK و چه بیماری‌های توارثی چشم، درخواست آزمایش‌های "پانلی" از ۲۰ تا ۲۰۰ ژن می‌دهیم. بنابراین، توالی‌یابی نسل بعد اکنون یک ابزار بالینی و خدماتی است که میزان بالاتری از تشخیص را با هزینه‌ای که اغلب خیلی بیش‌تر از هزینه آزمایش یک ژن در گذشته نیست، به ارمغان می‌آورد.

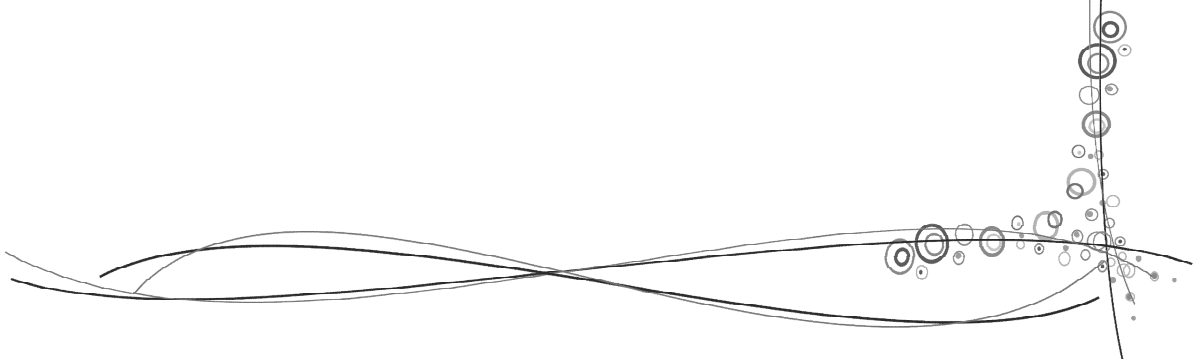
توالی‌یابی کل اگزوم یا کل ژنوم باعث به‌وجود آمدن حجم وسیعی از مباحث اخلاقی در مورد آن و مسائل فراتر از جمله "چگونگی مواجهه شدن" با یافته‌های ثانویه یا /تفافی، شده است که جنبه‌های سلامتی و پزشکی دارند. دیدگاه و عملکرد اروپا و آمریکای شمالی در این مسائل پیچیده همیشه در یک راستا نمی‌باشد. از این‌رو، بحث و جدل در این زمینه ادامه خواهد داشت.

به این پیشرفت‌ها می‌توان مواردی چون به‌کارگیری در حال توسعه غربالگری و آزمایش‌های پیش از تولد غیرتهاجمی و همچنین انتقال سلول دارای هسته با اهدای میتوکندریایی برای درمان خانواده‌های مبتلا به بیماری‌های میتوکندریایی، را افزود. پیشرفت در به‌کارگیری متدهای ژنتیکی برای روش‌های کمک‌بارداری همیشه بحث و تضاد زیادی را با نظرات تثبیت شده و یک‌طرفه که معمولاً در رسانه‌ها علیه یکدیگر مطرح می‌شوند، در پی داشته است. در زمان نوشتن این کتاب، جدیدترین پیشرفت پدیدار شده در این حیطه، استفاده از روش‌های ویرایش ژنی یا CRISPR در درمان بیماری‌های ژنتیکی است. در کنار سایر روش‌های جدید، بیش‌تر از پیش انتظار می‌رود که خانواده‌های مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی از راهکارهای درمانی که خردمندانه به‌کار گرفته می‌شوند، بهره ببرند.

به منظور به‌روزرسانی کردن کتاب، تغییرات عظیمی در این ویرایش پدید آمده است. فصل‌های کتاب را به شکلی که مکرراً برای به‌کارگیری روش‌های تازه به آن رجوع می‌شود دوباره مرتب نمودیم که منطقی و مناسب‌تر باشد. علاوه بر آن، مطالب بالینی جدیدی را برای وسعت بخشیدن به جذابیتش اضافه کردیم. همانند گذشته، امیدواریم که این کتاب برای دانشجویان مقطع کارشناسی و تحصیلات تکمیلی مفید و کارآمد جلوه کند و برای آنان در مواجهه شدن با رموز ژنتیکی پزشکی کمک‌کننده باشد.

پیتر ترنپنی و سیان الارد

اکستر، انگلستان



مقدمه مترجمین:

کتاب حاضر ویرایش پانزدهم اصول ژنتیک پزشکی امری می باشد که نسبت به ویرایش پنج سال پیش آن با توجه به پیشرفت سریع تکنیک‌ها در این دوران و تأثیر آن بر پیشگیری، تشخیص و درمان تغییراتی داشته است و البته برخی از مفاهیم ساده‌تر، چندین فصل مورد تجزیه و تحلیل عمیق‌تر، بعضی متن‌های اضافی کاهش و تعداد تصاویر افزایش یافته است تا راهی برای بررسی تعدادی از موضوعات جدید و به روز ایجاد شود. هم‌چنان که تعداد و توالی فصول آن تغییر نموده است و از ۲۴ فصل در ویرایش قبلی به ۲۲ فصل در ویرایش کنونی رسیده است. بار دیگر سعی شده تا حتی‌الامکان تعادلی بین متون جامع پایه و موضوعات به روز ایجاد شود. همان‌طور که می‌دانید ژنتیک از شاخه‌های مهم علوم زیستی نوین محسوب می‌شود و به واسطه‌ی کاربردهای فراوانش در علوم پایه، تولید فرآورده‌های کشاورزی، دارویی و پزشکی روز به روز اهمیت شگرف‌تری می‌یابد. کاربردهای متنوع آن در عرصه‌های گوناگون و هم‌چنین پیشرفت علم، که با سرعت اعجاب‌انگیزی در حال وقوع است، باعث گردیده تا نیاز به آگاهی در این زمینه بیش از پیش احساس گردد. کتابی که پیش رو است بدون تردید یکی از معتبرترین و پرفروش‌ترین منابع ژنتیک طی سی سال اخیر است که در بسیاری از کشورهای جهان توسط دانشجویان و اساتید مورد استقبال و مطالعه قرار گرفته است. هم‌چنین این کتاب یکی از منابع مهم برای رشته‌ها و شاخه‌های مختلف علوم پزشکی و از منابع اصلی آمادگی آزمون‌های کارشناسی ارشد و دکتری می‌باشد. با استعانت از ایزد متعال، حداکثر تلاش خود را به کار بستیم تا با نهایت دقت و نکته‌سنجی ترجمه‌ای روان، ساده و بلیغ را با امانت‌داری کامل از متن اصلی ارائه دهیم و گامی کوچک در راستای کمک به علاقه‌مندان و دانش‌پژوهان این حوزه برداریم. در انتها تشکر می‌کنیم از همه‌ی کسانی که به نحوی ما را در پیشبرد این اثر یاری نموده‌اند. هم‌چنین جهت ارایه هرچه بهتر کتاب در چاپ‌های بعدی ما را از طریق آدرس الکترونیکی ar.sayad@yahoo.com یاری رسانید.

گروه مترجمین

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: تاریخچه‌ی ژنتیک و تأثیر آن بر پزشکی	۹
فصل دوم: اساس سلولی و مولکولی وراثت.....	۲۵
فصل سوم: کروموزوم‌ها و تقسیم سلول.....	۵۵
فصل چهارم: شناسایی علت اختلالات تک‌ژنی یا یافتن ژن‌های بیماری.....	۸۸
فصل پنجم: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص اختلالات تک‌ژنی.....	۱۰۳
فصل ششم: الگوهای توارث.....	۱۵۱
فصل هفتم: ژنتیک جمعیت و ریاضی.....	۱۸۲
فصل هشتم: محاسبه احتمال خطر.....	۲۰۵
فصل نهم: ژنتیک تکوین.....	۲۲۲
فصل دهم: وراثت چندژنی و چندعاملی.....	۲۷۰
فصل یازدهم: غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی.....	۲۹۸
فصل دوازدهم: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها.....	۳۱۸
فصل سیزدهم: ژنتیک ایمنی.....	۳۳۶
فصل چهاردهم: ژنتیک سرطان.....	۳۶۳
فصل پانزدهم: فارماکوژنتیک، پزشکی فردمحور و درمان بیماری ژنتیکی.....	۴۱۶
فصل شانزدهم: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های دیس‌مورفیک.....	۴۴۴
فصل هفدهم: ناهنجاری‌های کروموزومی.....	۴۷۹
فصل هجدهم: ژنتیک بیوشیمیایی.....	۵۱۶
فصل نوزدهم: ناهنجاری‌های تک‌ژنی.....	۵۴۷
فصل بیستم: آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک تولید مثل.....	۶۰۱
فصل بیست و یکم: مشاوره ژنتیک.....	۶۲۸
فصل بیست و دوم: مباحث اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی.....	۶۴۱
واژه‌نامه.....	۶۵۹
ضمیمه.....	۶۹۶
پرسش‌های چندگزینه‌ای.....	۶۹۹
پرسش‌هایی بر مبنای موارد مشاهده شده.....	۷۱۶
پاسخ پرسش‌های چندگزینه‌ای.....	۷۲۶
پاسخ پرسش‌هایی بر مبنای موارد مشاهده شده.....	۷۴۶
واژه‌یاب فارسی.....	۷۵۸
واژه‌یاب لاتین.....	۷۶۷

اساس سلولی و مولکولی وراثت

آقا برای مخلوق کوچکی مثل انسان هیچ چیز کوچکی نیست. با مطالعه چیزهای کوچک هنر بزرگی به دست می‌آوریم که تا حد ممکن می‌تواند بدبختی را کوچک و شادی را افزایش دهیم.

ساموئل جانسون^۱

در هسته سلول مواد وراثتی وجود دارد ولی سنتز پروتئین‌ها در سیتوپلاسم رخ می‌دهد. زنجیره وقایعی که از ژن به محصول نهایی می‌انجامد چیست؟

این فصل اساس زیست‌شناسی سلولی را پوشش داده و شامل ساختار DNA، فرآیند همانندسازی DNA، انواع توالی‌های نوکلئوتیدی DNA، ساختار ژن، کد ژنتیکی، فرآیند رونویسی و ترجمه، انواع متفاوت جهش‌ها، عامل‌های جهش‌زا و ترمیم DNA می‌باشد.

سلول

در زیر میکروسکوپ نوری هر سلول بدن دارای، **سیتوپلاسم** و یک جسم رنگ‌پذیر تیره به نام **هسته** می‌باشد که مواد وراثتی به شکل **کروموزوم** را دارد (شکل ۱-۲) فسفولیپید ۲ لایه‌ای غشای سیتوپلاسمی از محتویات درون سلولی حفاظت می‌کند، اگرچه به‌طور انتخابی نفوذپذیر بوده و دارای پروتئین‌های سرتاسری است ولی در شناسایی و سیگنالینگ در بین سلول‌ها نقش دارد.

هسته ناحیه رنگ‌پذیری تیره ای به نام **هستک** دارد، که توسط یک غشا احاطه شده که **پوشش هسته‌ای** هسته نام دارد و عامل جدایی غشای هسته از سیتوپلاسم می‌باشد اگرچه از طریق منافذ هسته‌ای تبادل صورت می‌گیرد.

سیتوپلاسم شامل **سیتوزول**^۲ است که از نظر غلظت نیمه مایع است و شامل عناصر حل‌شدنی و عناصر ساختار اسکلت سلولی می‌باشد. علاوه بر این، در سیتوپلاسم یک آرایش پیچیده و بسیار ظریف، از کانال‌های ارتباطی پیچ در پیچ به نام **شبکه آندوپلاسمی** وجود دارد. شبکه آندوپلاسمی در تجمع با **ریبوزوم‌ها** در سنتز پروتئین و لیپید نقش دارد.

1. Samuel Johnson
2. Cytosol

همچنین اندامک‌های سلولی بسیار کوچک دیگری که با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده‌اند درون سیتوپلاسم قرار دارند. این اندامک‌ها عبارتند از: دستگاه گلژی، که مسئول ترشح فرآورده‌های سلول بوده، میتوکندری که از طریق مسیرهای متابولیکی فسفریلاسیون اکسیداتیو مسئول تولید انرژی است و پراکسیزومها^۱ (فصل ۱۱) و لیزوزومها که هر دوی آنها مسئول تخریب و دفع ضایعات سلولی و مولکول‌های سمی می‌باشند.

DNA؛ ماده وراثتی

ترکیب

اسیدهای نوکلئیک تشکیل شده از پلیمر طولانی است که از مولکول‌های منفرد به نام نوکلئوتیدها ساخته شده‌اند. هر نوکلئوتید دارای یک باز نیتروژنی، یک مولکول قند و یک مولکول فسفات است.

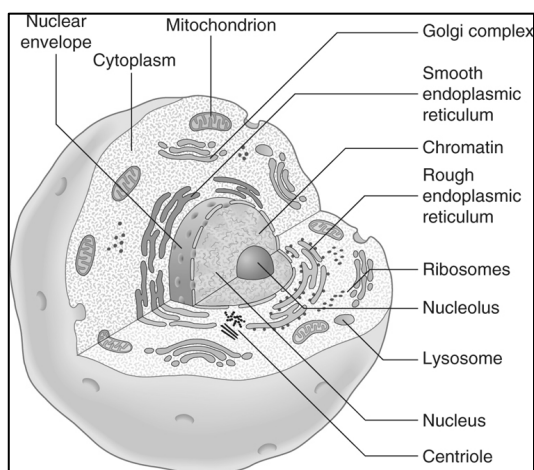
پورین‌ها و پیریمیدین‌ها دو نوع باز نیتروژنه هستند. پورین‌ها شامل آدنین و گوانین و پیریمیدین‌ها شامل سیتوزین، تیمین و یوراسیل هستند.

دو نوع اسید نوکلئیک متفاوت وجود دارد، **ریبونوکلئیک اسید (RNA)** که قند ۵ کربنه ریبوز دارد و **داکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA)** که در آن به جای گروه هیدروکسیل در موقعیت دوم از قند ریبوز، یک هیدروژن قرار گرفته است (به این معنی که یک اکسیژن از دست داده و داکسی شده است) بازهای پورینی آدنین و گوانین و باز پیریمیدینی سیتوزین هستند، که در دو مولکول DNA و RNA وجود دارد. ولی یوراسیل فقط در RNA و تیمین فقط در DNA وجود دارد. RNA در سیتوپلاسم و به خصوص در غلظت‌های بالا در هستک وجود دارد و DNA اغلب در کروموزوم مشاهده می‌شود.

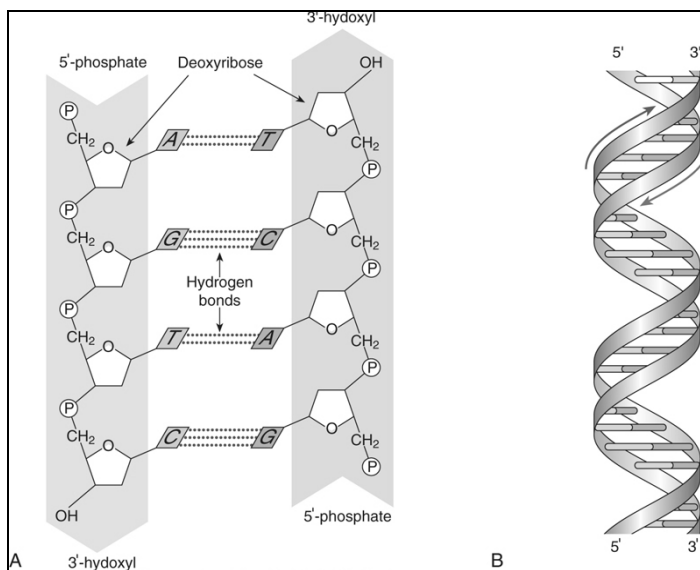
ساختار

برای این که ژن‌ها دارای ترکیب DNA شوند، باید مولکول DNA ساختار انعطاف‌پذیر داشته باشد تا بتواند انواع ژن‌های متفاوت را دربرگیرد و همچنین توانایی تکثیر خودش را داشته باشد به نحوی که در هر تقسیم، یک نسخه یکسان ایجاد شود، واتسون و کریک در سال ۱۹۵۳ براساس مطالعات تفرق اشعه X، ساختاری برای مولکول DNA پیشنهاد کردند که تمام ویژگیهای DNA را شامل می‌شد. آنها پیشنهاد کردند که مولکول DNA از ۲ زنجیره نوکلئوتیدی ساخته شده است که یک مارپیچ دوتایی است. اسکلت هر زنجیره از پیوندهای فسفودی‌استر بین کربن‌های ۳' و ۵' مربوط به قندهای مجاور هم تشکیل

شده، پیوندهای هیدروژن میان بازهای نیتروژن‌دار که در مرکز مارپیچ قرار گرفته‌اند ۲ زنجیره را در کنار هم نگه داشته‌اند. هر زنجیره DNA در جهت محور اصلی قند - فسفات دارای قطبیت است. در پایانه ۵' اتم کربن ۵' مولکول قند و در پایانه ۳' اتم کربن ۳' وجود دارد.



شکل ۱-۲. نمایش هندسی از یک سلول جانوری



شکل ۲-۲. مارپیچ دورشته‌ای DNA.

A = محور اصلی قند - فسفات و جفت شدن نوکلئوتیدهای مارپیچ دو رشته DNA (P = فسفات،
T = تیمین، G = گوانین، C = گوانین، C = سیتوزین و A = آدنین) B = نمایش مارپیچ دو
رشته‌ای DNA

در مارپیچ دو رشته‌ای DNA، پایانه‌ی ۵' از یک رشته روبه‌روی پایانه ۳' رشته دیگر قرار دارد. به عبارت دیگر آن‌ها جهت‌گیری مخالف یکدیگر دارند که به این حالت **آنتی‌پارالل**^۱ (موازی ناهم‌سو) گفته می‌شود. چیدمان بازهای مولکول DNA تصادفی نیست. یک باز پورین در یک رشته همیشه با یک پیریمیدین در رشته دیگر جفت باز تشکیل می‌دهد که این جفت شدن اختصاصی است. گوانین در یک رشته همیشه با سیتوزین در رشته دیگر و آدنین همیشه با تیمین جفت می‌شود. بنابراین جفت شدن بازها رشته‌های مکمل را می‌سازد (شکل ۲-۲). در سال ۱۹۶۲ واتسون و کریک همراه با موریس ویلکینز در همین راستا جایزه نوبل پزشکی یا فیزیولوژی را دریافت کردند (فصل ۱).

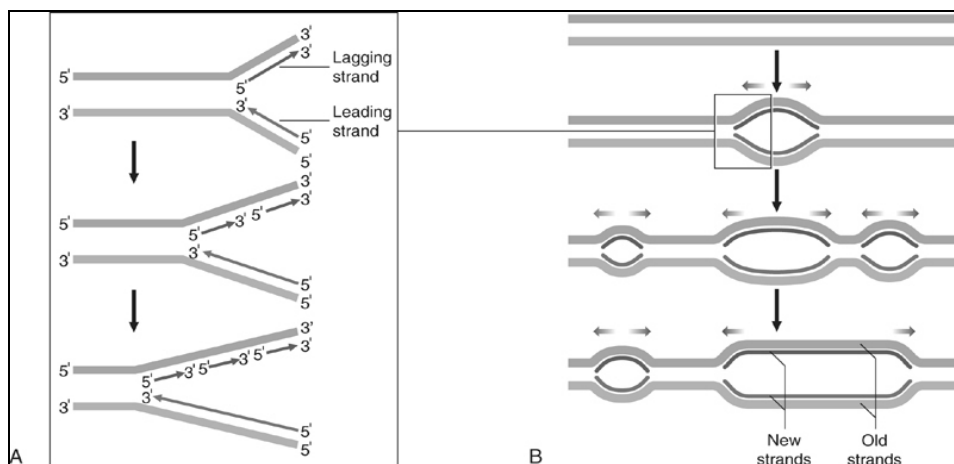
هماندسازی

فرآیند **هماندسازی DNA** چگونگی انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک نسل به نسل بعد را بیان می‌کند. طی تقسیم هسته، جدا شدن دو رشته مارپیچ دو رشته‌ای DNA توسط آنزیم DNA هلیکاز^۲ صورت گرفته و هر رشته DNA، سنتز رشته DNA مکمل خود را بر مبنای رابطه مکملی جفت بازها انجام می‌دهد که این فرآیند موجب می‌شود دو رشته مارپیچ DNA دختری که با مولکول والد اولیه یکسان هستند ساخته شوند. در این شیوه زمانی که سلول‌ها تقسیم می‌شوند، اطلاعات ژنتیکی حفظ و ذخیره شده و بدون تغییر به هر سلول دختری منتقل می‌شود. به دلیل این‌که تنها یک رشته از هر مولکول دختری جدید سنتز شده، این فرآیند همانند سازی اصطلاحاً **نیمه‌حفاظتی**^۳ خوانده می‌شود.

هماندسازی DNA توسط عملکرد آنزیم DNA پلیمراز در نقاط متعددی به نام **میداهای هماندسازی**، انجام می‌شود و چنگال همانند سازی که ساختار Y شکل دو شاخه‌ای است تشکیل می‌شود. هر دو رشته آنتی‌پارالل DNA در جهت ۵' به ۳' سنتز می‌شوند.

1. Antiparallel
2. DNA Helicase
3. Semicon servative

شود. یک رشته (رشته پیش‌رو)^۱ طی یک فرآیند پیوسته سنتز می‌شود رشته دیگر (رشته پیرو)^۲ به صورت قطعاتی (قطعه‌های اکازاکی)^۳ سنتز می‌شود. که این قطعات از طریق آنزیم DNA لیگاز به یکدیگر متصل می‌شود (شکل ۲-۳ A).



شکل ۲-۳. همانندسازی DNA. A) نمودار جزئیات همانندسازی DNA در جایگاه خاستگاهی در چنگال همانندسازی نشان‌دهنده سنتز نامتقارن رشته پیوسته پیش‌رو و سنتز ناپیوسته رشته پیرو و پیوستن قطعات اکازاکی به یکدیگر؛ B) نقاط چندگانه مربوط به خاستگاه و الگوی نیمه‌حفاظتی همانندسازی DNA.

همانندسازی DNA از نقاط مبدا همانندسازی در دو جهت پیش می‌رود و تشکیل ساختارهای حبابی شکل یا **حباب همانندسازی**^۴ می‌دهد (شکل ۲-۳ B). مبداهای همانندسازی مجاور حدود ۵۰ تا ۳۰۰ کیلو باز از هم فاصله دارند و ۲۰ تا ۸۰ مبداهای همانندسازی خوشه‌ها یا **واحدهای همانندسازی** را تشکیل می‌دهد. در مرحله S چرخه سلولی همانندسازی DNA در واحدهای همانندسازی منفرد در زمان‌های متفاوت رخ می‌دهد (فصل ۲). واحدهای همانندسازی مجاور زمانی که کل DNA نسخه‌برداری شود به هم متصل شده و دو مولکول دختری کامل و یکسان تشکیل می‌شود.

ساختار کروموزوم

تصور اینکه هر کروموزوم از یک مارپیچ دو رشته منفرد تشکیل شده، نادرست است. یک کروموزوم از قطر یک مارپیچ دو رشته DNA خیلی عریض‌تر است. علاوه بر این، مقدار DNA در هسته هر سلول انسان به اندازه‌ای است که اگر طول کلی DNA موجود در کروموزوم‌ها چنان‌چه به شکل کامل باز شود چندین متر طول دارد! در حقیقت، طول کامل مجموعه یک کروموزوم انسان کم‌تر از نیم میلی‌متر است. بسته‌بندی DNA به شکل کروموزوم‌ها شامل چندین مرحله از پیچ خوردگی و تابیدگی DNA است. علاوه بر پیچ خوردگی اولیه مارپیچ دو رشته DNA، پیچ خوردگی ثانویه پیرامون دانه‌های هیستون کروی شکل گرفته که به آن نوکلئوزوم گویند. سومین مرتبه از پیچ خوردگی نوکلئوزوم به صورت فیبرهای کروماتینی است که لوپ‌های بلند روی scaffold (اسکلت) پروتئین‌های غیرهیستونی اسیدی شکل می‌گیرد که بعداً یک پیچش محکم کروموزومی را تشکیل می‌دهد که با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده باشد (شکل ۲-۴). این ساختار کلی، مدل سلونوئید^۵ از ساختار کروموزوم خوانده می‌شود.

1. Leading strand
2. Lagging strand
3. Okazaki Fragments
4. Replication bubbles
- 5- Soleneid

کروموزوم‌ها و تقسیم سلول

اجازه بدهید دست کم نگیرید این را که زندگی خیلی کامل‌تر است در آن چیزی که به‌طور معمول بزرگ پنداشته می‌شود نسبت به آن چیزی که به‌طور معمول کوچک پنداشته می‌شود.

ویرجینیا ولف^۱

DNA را می‌توان به عنوان یک الگوی پایه در سطح مولکولی یا زیر میکروسکوپی در نظر گرفت که طرح کلی را برای تشکیل و حفظ یک ارگانیسم فراهم می‌کند. DNA به شکل **کروموزوم‌ها** بسته‌بندی شده و در سطح بسیار ساده، کروموزوم‌ها از زنجیره‌های بلند به هم پیچیده تشکیل شده‌اند. برخلاف DNA، کروموزوم‌ها را می‌توان در طی تقسیم سلولی با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد که به شکل ساختارهای نخ مانند یا اجسام رنگ پذیر دیده می‌شود. کلمه کروموزوم از واژه یونانی کروما^۲ (رنگ) و سوما^۳ (جسم) گرفته شده است. کروموزوم‌ها عوامل تمایز از یک گونه به گونه دیگر و عامل انتقال اطلاعات ژنتیکی از نسلی به نسل دیگر می‌باشند. رفتار کروموزوم‌ها در تقسیم سلول سوماتیکی طی میتوز وسیله‌ای را فراهم می‌کند که هر سلول دختری مجموعه کامل ماده ژنتیکی خود را حفظ کند. به‌طور مشابه، رفتار آن‌ها طی تشکیل گامت در میوز، هر اسپرم و تخمک بالغی را قادر می‌سازد تا شامل یک مجموعه منفرد منحصر به فرد از ژن‌های والدین باشد. کروموزوم‌ها به صورت تحت‌اللفظی وسیله‌ای هستند که تولیدمثل و حفظ یک گونه را تسهیل می‌کند.

سیتوژنتیک مطالعه کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی می‌باشد. تا قبل از دهه ۱۹۵۰ به اشتباه تصور می‌شد که هر سلول انسان ۴۸ کروموزوم دارد و تعداد کروموزوم X موجود در هنگام لقاح تعیین کننده جنسیت انسان است. به دنبال پیشرفت‌هایی در سال ۱۹۵۶ تکنیک‌های قابل اعتمادتری برای مطالعه کروموزوم‌های انسان توسعه یافتند، اثبات شد که تعداد صحیح کروموزوم‌های انسانی ۴۶ عدد می‌باشد (فصل ۱) و مذکر شدن به حضور کروموزوم Y بدون توجه به تعداد کروموزوم‌های X در هر سلول بستگی دارد. هم‌چنین متوجه شدند که ناهنجاری‌هایی از تعداد و ساختار کروموزوم‌ها می‌تواند به‌طور جدی در رشد و نمو طبیعی اختلال ایجاد کند. جدول ۱-۳ بیانگر پیشرفت‌های تکنیکی طی ۵ دهه گذشته است که دانش کنونی ما را از سیتوژنتیک انسانی تایید می‌کند.

1. Virginia wolf
2. Chroma
3. Soma

کروموزوم‌های انسانی

مورفولوژی

در سطح زیر میکروسکوپی، کروموزوم‌ها شامل یک مجموعه فوق‌العاده پیچیده، که از سوپرکویل‌های DNA ساخته شده‌اند و به صورت یک شبکه کاملاً فشرده سیم‌پیچی که در یک سلونوئید به هم متصل‌اند، می‌باشند (فصل ۲). با میکروسکوپ الکترونی کروموزوم‌ها به صورت مورفولوژی نسبتاً نامنظم و دایره‌وار دیده می‌شوند (شکل ۱-۳). هر چند با استفاده از میکروسکوپ نوری بیشترین دانش ما درباره ساختار کروموزوم به دست آمده است. رنگ‌های ویژه‌ای به‌طور انتخابی توسط DNA جذب شده و هر کروموزوم را به شکل انفرادی قابل شناسایی می‌سازد. کروموزوم‌ها در طول تقسیم سلولی به‌خوبی قابل مشاهده هستند، یعنی زمانی که حداکثر فشردگی را دارند و دیگر ژن‌های سازنده آن رونویسی نمی‌شوند. در این مرحله هر کروموزوم دارای دو رشته یکسان به نام **کروماتید** یا **کروماتیدهای خواهری** است که در اثر همانندسازی DNA در مرحله S (سنتز) چرخه سلولی به وجود می‌آید (فصل ۳) این کروماتیدهای خواهری در فشردگی اولیه یا **سانترومرها** به هم متصل‌اند.

چند صد کیلوباز DNA تکراری سانترومرها را تشکیل داده که آنها مسئول حرکت کروموزوم‌ها در تقسیم سلولی هستند. هر سانترومر کروموزوم را به دو بازوی کوتاه و بلند تقسیم می‌کند که به ترتیب با حروف P (Petite) و q (grande) نشان داده می‌شوند. **تلومر**^۱ در انتهای هر بازوی کروموزوم قرار دارد. تلومرها نقش حیاتی در مهر و موم کردن انتهای کروموزوم و حفظ تمامیت ساختار آنها دارند. تلومرها در طول تکامل به شدت حفظ شده‌اند و در انسان‌ها شامل تکرارهای پشت سر هم متعددی از توالی TTAGGG هستند. طی همانندسازی DNA، آنزیمی به نام **تلومراز**^۲ انتهای پایانه ۵' رشته بلند را جایگزین می‌کند، که در غیر این صورت به شکل پیش‌رونده‌ای کوتاه‌تر می‌شود تا به یک طول بحرانی برسد که در آن هنگام سلول دیگر تقسیم نمی‌شود و بنابراین رو به پیری می‌رود. این مورد در حقیقت بخشی از فرآیند پیری طبیعی سلولی است که اکثر سلول‌ها بیش از ۵۰ تا ۶۰ بار قادر به تقسیم نیستند. [به محدودیت ۶۰ - ۵۰ بار تقسیم سلولی، Hyflie limitation گفته می‌شود. ویراستار] هر چند، در بعضی از تومورها دلیل بقا طولانی سلول غیرطبیعی، فعالیت تلومراز می‌باشد.

کروموزوم‌ها از لحاظ مورفولوژیکی براساس موقعیت سانترومر طبقه‌بندی می‌شوند. اگر سانترومر در مرکز واقع شده باشد کروموزوم **متاسانتریک**^۳، اگر انتهایی باشد آکروسانتریک^۴ و اگر سانترومر در منطقه میانه باشد ساب متاسانتریک^۵ است (شکل ۲-۳). گاهی کروموزوم‌های آکروسانتریک دارای ضامیم ساقه مانندی هستند که ماهواره^۶ نامیده می‌شود که هستک را در مرحله استراحت اینترفازی^۷ سلولی تشکیل می‌دهد و دارای چندین کپی تکراری از ژن‌های RNA ریپوزومی می‌باشند.

جدول ۱-۳. پیشرفت‌های روش‌شناسی در سیتوژنتیک

دهه	پیشرفت	مثال‌های کاربردی
۱۹۵۰-۱۹۶۰	روش‌های مطمئن برای آمادسازی کروموزوم	تعداد کروموزوم ۴۶ عدد تعیین شد (۱۹۵۶)، کروموزوم فیلادلفیا به صورت t(9:22) در (۱۹۶۰) تعیین شد.
۱۹۷۰	نواربندی کروموزوم گیمسا	نقشه‌برداری ژن RB _۱ در کروموزوم ۱۳q14 به وسیله تشخیص مناطق کروموزومی حذف شده در بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما (۱۹۷۶)

1. Telomere
2. Telomerase
3. Meta centric
4. Acrocentric
5. Sub metacentric
6. Satellite
7. Interphase

دهه	پیشرفت	مثال‌های کاربردی
۱۹۸۰	دورگه‌سازی در جای فلورسنت (FISH)	FISH اینترفازی برای تشخیص سریع سندرم داون (۱۹۹۴) کاریوتایپ طیفی برای آنالیز کروموزومی کل ژنوم (۱۹۹۶)
۱۹۹۰	دورگه‌سازی ژنومی مقایسه (CGH)	نقشه‌برداری عدم تعادل ژنومی در تومورهای جامد (۱۹۹۲)
۲۰۰۰	Array CGH	آنالیز نوآرایی‌های ساختاری برای مثال تشخیص حذف ۵Mb در بیماران با سندرم CHARGE* که منجر به شناسایی ژن شد (۲۰۰۴)

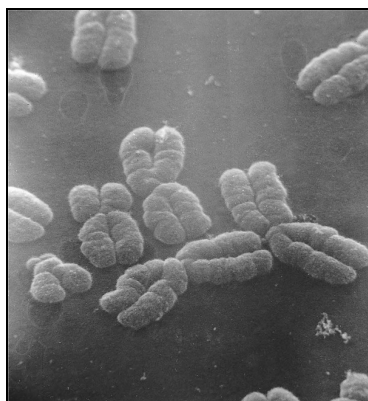
کلمه *CHARGE: (C: کلوبوما چشمی، H: نقایص قلبی، A: آترژی بینی، R: عقب‌ماندگی رشد و نمو، G: ناهنجاری‌های ادراری و تناسلی، E: ناهنجاری‌های گوش و ناشنوایی)

طبقه‌بندی

کروموزوم‌های منفرد از لحاظ موقعیت سانترومر و طول کلی با هم تفاوت دارند. براساس سه پارامتر طول، موقعیت سانترومر و حضور یا عدم حضور ماهواره‌ها، پیشگامان اولیه سیتوژنتیک قادر به تشخیص اکثر کروموزوم‌های منفرد هستند، یا حداقل آن‌ها را براساس مورفولوژی کلی به گروه‌های A تا G تقسیم‌بندی کردند ($A=1-3$, $B=4,5$, $C=6-12$, X و $D=13-15$, $E=16-18$, $F=19-20$, $G=21-22$, Y , X).

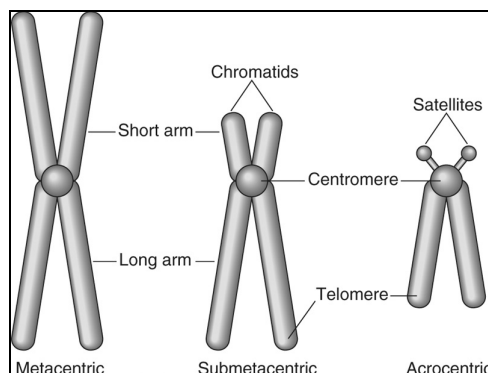
در انسان‌ها هسته سلول طبیعی ۴۶ کروموزوم دارد که ۲۲ جفت آنها اتوزومی^۱ و ۱ جفت منفرد کروموزوم جنسی XX در زنان و XY در مردان می‌باشد.

یک عضو از هر یک از این جفت‌ها از یکی از والدین دریافت می‌شود. گفته می‌شود که سلول‌های سوماتیکی دارای یک مجموعه **دپلوئیدی** ۴۶ کروموزومی هستند در حالی که گامت‌ها (تخمک و اسپرم) یک مجموعه **هاپلوئیدی** ۲۳ کروموزومی دارند. اعضای یک جفت کروموزوم به عنوان **همولوگ** شناخته می‌شود. پیشرفت نواریندی کروموزوم^۲ (فصل ۳) تشخیص دقیق کروموزوم‌های انفرادی و شناسایی ناهنجاری‌های جزئی کروموزوم را ممکن ساخته است. هم‌چنین این تکنیک نشان داد **کروماتین** ترکیبی از DNA و پروتئین‌های هیستونی می‌باشد که کروموزوم‌ها را می‌سازد و به ۲ شکل اصلی وجود دارد. **یوکروماتین** به شکل روشن رنگ می‌شود و شامل ژن‌هایی است که بیان فعالی دارند و برعکس، **هتروکروماتین**‌ها رنگ تیره گرفته و عمدتاً از DNA تکراری غیر بیان شونده غیرفعال ساخته شده‌اند.



شکل ۱-۳. میکروگراف الکترونی کروموزوم‌های انسانی نشان‌دهنده سانترومرها و کروماتیدهای مشخص است.

1. Autosomes
2. Chromosome banding



شکل ۳-۲. کروموزوم‌ها از لحاظ مورفولوژی و براساس موقعیت سانترومر به متاسانتریک، ساب متاسانتریک و آکروسانتریک دسته‌بندی می‌شوند.

		Male gametes	
		X	Y
Female gametes	X	XX	XY
	X	XX	XY

شکل ۳-۳. مربع پانت نشان‌دهنده ترکیبات کروموزوم‌های جنسی از گامت مذکر و مونث

کروموزوم‌های جنسی

کروموزوم‌های X و Y به عنوان کروموزوم‌های جنسی معروف‌اند زیرا نقش مهمی در تعیین جنسیت دارند. کروموزوم X به دلیل نامشخص بودن عملکردش به این نام معروف شد، زمانی که مشخص شد این کروموزوم در بعضی از حشرات و در بعضی از گامت‌ها وجود دارد و در دیگران وجود ندارد. در این حشرات حضور یک کروموزوم (X) نشان دهنده جنسیت نر و دو کروموزوم (XX) نشان دهنده جنسیت ماده می‌باشد. در انسان و اکثر پستانداران هم مونث و هم مذکر ۲ کروموزوم جنسی دارند (XX در مونث و XY در مذکر) کروموزوم Y خیلی کوچک‌تر از کروموزوم X است و فقط تعداد کمی ژن با عملکرد مهم را حمل می‌کند که مشهورترین آن‌ها عامل تعیین کننده بیضه است که به SRY مشهور است (فصل ۶) ژن‌های دیگر روی کروموزوم Y در حفظ اسپرماتوزن دارای اهمیت هستند.

در فرد مونث هر تخمک یک کروموزوم X را حمل می‌کند در حالی که فرد مذکر هر اسپرم حاوی کروموزوم X یا کروموزوم Y است. از آن‌جا که تقریباً شانس یکسانی برای لقاح یک تخمک با اسپرم حاوی کروموزوم X و یا حاوی کروموزوم Y وجود دارد، بنابراین تعداد حاملگی‌های مذکر و مونث تقریباً برابر است (شکل ۳-۳). در حقیقت به مقدار جزیی تعداد فرزندان مذکر متولد شده از نوزادان مونث بیش‌تر است، اگرچه طی کودکی و بزرگسالی نسبت جنسی برابر با ۱:۱ است. فرآیند تعیین جنسیت با جزییات بیش‌تر بررسی می‌شود (فصل ۶).

شناسایی علت اختلالات تک‌ژنی یا یافتن ژن‌های بیماری

شناسایی ژن مرتبط با یک ناهنجاری ارثی تک‌ژنی (مونوژنیک) علاوه بر داشتن کاربرد تشخیص سریع بالینی، درک اساس تکوینی پاتولوژی با دورنمای مداخله‌های احتمالی درمان را فراهم می‌کند. در حال حاضر اساس مولکولی بیش از ۲۷۰۰ فنوتیپ بیماری شناخته شده است.

اولین ژن‌های شناسایی شده در ارتباط با بیماری‌های انسان اساس بیوشیمیایی داشتند، بنابراین امکان تخلیص و تعیین توالی محصول ژنی آن‌ها وجود داشت. پیشرفت روش نوترکیبی DNA در دهه‌ی ۱۹۸۰ راهکارهایی را جهت نقشه‌کشی فیزیکی فراهم ساخت و به دستاوردی جدید به نام کلونینگ مکانی^۱ منجر شد. کلونینگ مکانی شناسایی یک ژن صرفاً براساس موقعیتش بدون هر گونه دانش قبلی از عملکردش می‌باشد. به‌طور قابل توجهی موفقیت‌های اولیه در مورد شناسایی ژن دیستروفین^۲ (در دیستروفی عضلانی دوشن جهش یافته)، ژن تنظیم کننده گذرنده از غشا فیبروز کیستیک و ژن رتینوبلاستوما بود. اغلب بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی یا بازآرایی‌ها، سرخ‌های مهمی را در مورد آشکار کردن نواحی احتمالی کروموزومی یک ژن مرتبط با بیماری فراهم می‌کنند.

در دهه ۱۹۹۰ یک مجموعه گسترده ژنومی از میکروستلایت‌ها با تقریب یک مارکر در هر ۱۰ سانتی‌مورگان ساخته شد. این ۳۵۰ مارکر می‌تواند با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) تکثیر شوند و مطالعات نقشه‌کشی ژنتیکی (که منجر به شناسایی هزاران ژن می‌شود) را تسهیل نمایند. این روش با ریزآرایه‌های DNA^۳ یا تراشه‌های پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی^۴ (SNP) جایگزین شده است. اگر چه SNPs نسبت به میکروستلایت‌ها کم‌تر اطلاع دهنده (Informative) هستند ولی می‌توان به صورت خودکار آن‌ها را شمارش کرد و همچنین ریزآرایه‌هایی به صورت تجاری برای یک میلیون SNP پراکنده شده در سراسر ژنوم در دسترس می‌باشد.

1. Positional cloning
2. Distrophin
3. DNA micro arrays
4. Single nucleotide polymorphism chips

مرحله‌ی مشترک همه‌ی روش‌های شناسایی ژن‌های بیماری انسان، شناسایی ژن نامزد بود (شکل ۱-۴). ژن‌های نامزد ممکن است از طریق مدل‌های حیوانی بیماری یا از طریق **همولوژی** چه به صورت یک ژن **پارالوگ**^۱ انسانی (برای مثال جایی که خانواده‌های چند ژنی وجود دارد) یا یک ژن **ارتولوگ**^۲ در گونه‌های دیگر، پیشنهاد شود. امروزه که تعیین توالی ژنوم انسان کامل شده است، یافتن ژن‌های بیماری از طریق جست و جو در پایگاه‌های اطلاعاتی ژنتیکی (مثل insilico) ممکن است.

پیشرفت‌های اخیر در فن‌آوری تعیین توالی بدین معناست که امروزه تعیین توالی **اگزوم**^۳ (تجزیه و تحلیل نواحی کد کننده‌ی همه‌ی ژن‌های شناخته شده) و حتی تعیین توالی کل ژنوم راهکارهای ممکن برای شناسایی ژن‌های بیماری از طریق شناسایی مستقیم جهش در یک خانواده (یا خانواده‌ها) با چندین فرد مبتلا را فراهم کرده است. در نتیجه شاخص زمانی شناسایی ژن‌های بیماری به‌طور چشم‌گیری از یک دوره چندساله (برای مثال جست و جو برای ژن فیبروز کیستیک در ۱۹۸۰) به چند هفته یا چند روز کاهش یافته است و امروزه توالی ژنوم انسان در پایگاه‌های اطلاعاتی عمومی در دسترس می‌باشد.

شناسایی مستقل از مکان ژن‌های بیماری انسان

قبل از توسعه نقشه‌کشی ژنتیکی، اولین ژن‌های بیماری انسان از طریق دانش محصول پروتئینی شناسایی شدند که برای ناهنجاری‌ها با اساس بیوشیمیایی یک راهکار موفق بود.

کلونینگ عملکردی

کلونینگ عملکردی شناسایی یک ژن بیماری انسان از طریق دانش محصول پروتئینی آن ژن می‌باشد. از روی توالی اسیدآمینه‌ای یک پروتئین، می‌توان پروب‌های الیگونوکلئوتیدی برای غربال‌گری کتابخانه‌های DNA مکمل (cDNA) ساخت (فصل ۴). یک روش جایگزین تولید آنتی‌بادی برای یک پروتئین می‌باشد تا برای غربال‌گری کتابخانه بیانی cDNA به کار رود.

استفاده از مدل‌های حیوانی

شناسایی ویژگی‌های فنوتیپی در یک ارگانیسم مدل مثل موش که با ویژگی‌های فنوتیپی افراد مبتلا به یک ناهنجاری ارثی مشابه است، امکان کلونینگ ژن را در ارگانیسم مدل برای شناسایی بسیار سریع ژن مسئول در انسان را فراهم می‌کند. یک مثال از این روش نقشه‌کشی ژن مسئول ناهنجاری ارثی رنگ‌زده‌دار شدن و ناشنوایی تحت عنوان سندرم واردنبرگ^۴ (فصل ۶) بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲ می‌باشد. این ناحیه از کروموزوم ۲ همولوژی زیادی یا سین‌تنی^۵ با ناحیه‌ای از کروموزوم موش که دارای ژن جهش یافته‌ی رنگ‌دانه‌ای موش به نام *Splatch* است، نشان می‌دهد. نقشه‌کشی ژن *Pax3* موش (که کد کننده‌ی فاکتورهای رونویسی بیان شده در سیستم عصبی در حال تکوین است) این ژن را به عنوان یک **ژن نامزد مکانی**^۶ برای این ناهنجاری پیشنهاد می‌کند. پیشنهاد شده بود که ناهنجاری‌های رنگ‌دانه‌ای می‌توانند براساس ملانوسیت‌ها^۷ (سنتر ملانین در آن‌ها رخ می‌دهد) از ستیغ عصبی^۸ منشا گرفته باشند. شناسایی جهش‌ها در ژن همولوگ انسانی *Pax3* آن را به عنوان ژن مسئول برای سندرم واردنبرگ تایید کرد.

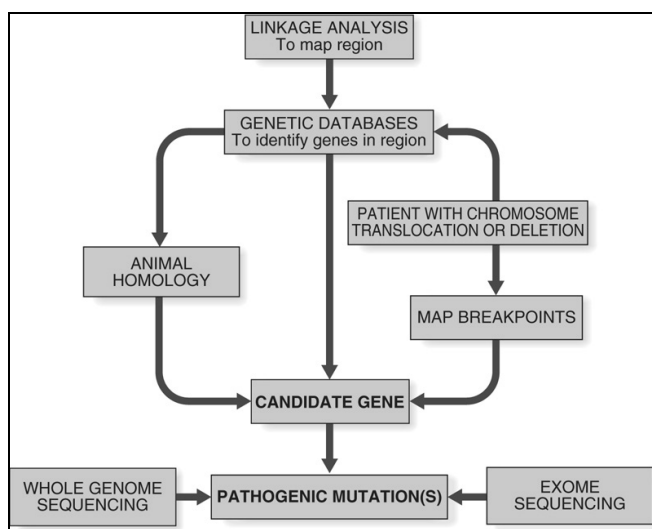
1. Paralogous
2. Ortologous
3. Exome
4. Waardenburg syndrome
5. Synteny
6. Positional candidate gene
7. Melanocytes
8. Neural Crest

Table 4.1 Historical Strategies for Disease Gene Identification

Year	Strategy	Examples of Application
1985	Patients with chromosome abnormalities	<i>DMD</i> mutations causing Duchenne muscular dystrophy
1989	Linkage mapping	<i>CFTR</i> mutations causing cystic fibrosis
1990s	Autozygosity mapping	Many recessive disease genes identified in consanguineous pedigrees
1992	Animal models	<i>PAX3</i> mutations causing Waardenburg syndrome
1999	RAPID cloning of trinucleotide repeat expansion	CTG repeat expansion causing spinocerebellar ataxia type 8
2010	Exome sequencing	<i>DHOD</i> mutations causing Miller syndrome

نقشه‌کشی ناهنجاری‌های تکرارهای سه‌نوکلئوتیدی

تعدادی از بیماری‌های انسان به دلیل توسعه تکرارهای سه نوکلئوتیدی و به ویژه توسعه تکرارهای CAG که باعث توسعه قطعه‌ی پلی‌گلوتامینی در بیماری هانتینگتون^۱ و بسیاری از اشکال آتاکسی نخاعی مخچه‌ای^۲ می‌شود، ایجاد می‌شوند. جهت جست و جوی توسعه تکرارهای سه نوکلئوتیدی در DNA ژنومی بیماران مبتلا روشی ابداع شده که به شناسایی موفق یک توسعه تکرار CTG در بیماران با آتاکسی نخاعی مخچه‌ای تیپ ۸ منجر شد.

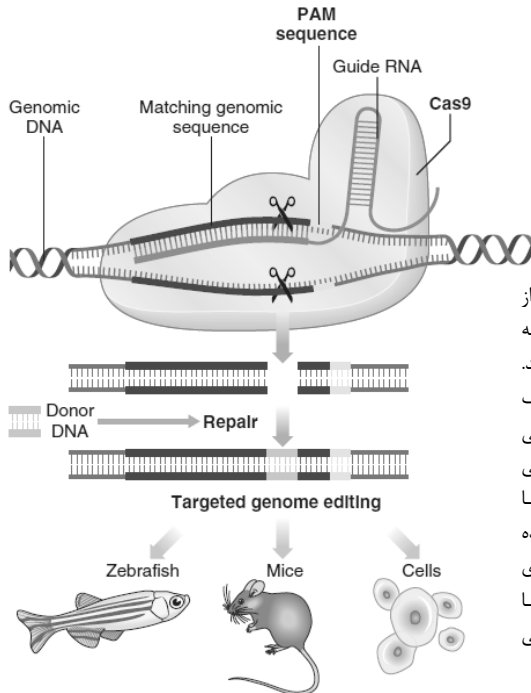


شکل ۴-۱. مسیرهای شناسایی ژن بیماری در انسان

1. Huntington
2. Spinocerebellar ataxia

کلونینگ مکانی

کلونینگ مکانی شناسایی ژن بیماری از طریق محل آن در ژنوم انسان بدون دانش قبلی از عملکردش می‌باشد. هم‌چنین به عنوان ژنتیک معکوس^۱ مطرح شده است، زیرا برخلاف روش کلونینگ عملکردی که پروتئین نقطه شروع است، می‌باشد.



شکل ۲-۴. توصیفی شماتیک از اصلاح ژنوم با استفاده از تکنولوژی CRISPR/Cas9. یک RNA راهنما (gRNA) به گونه‌ای طراحی می‌شود که با توالی ژنی دلخواه، هم‌تا باشد. RNA راهنما به گونه‌ای طراحی می‌شود که به توالی ژنی هدف به توالی ۱۹-۲۳ جفت بازی در سمت ۵' توالی PAM (توالی NGG) متصل شود. RNA راهنما نوکلئاز Cas9 را در توالی هدف به خدمت می‌گیرد تا شکست دو رشته‌ای را القا کند (با قیچی در شکل نشان داده شده است). توالی DNA دهنده به وسیله ترسیم وابسته به همولوگ، معرفی می‌شود. تکنولوژی CRISPR-Cas9 می‌تواند برای ایجاد سلول‌های باکتریایی یا انسانی اصلاح شده در مطالعات *in vitro* یا برای طراحی مدل‌های حیوانی در *in vivo* مورد استفاده قرار بگیرد.

تجزیه و تحلیل پیوستگی

نقشه‌کشی ژنتیکی یا تجزیه و تحلیل پیوستگی (فصل ۸) بر مبنای فاصله‌های ژنتیکی است که با سانتی‌مورگان اندازه‌گیری می‌شوند. فاصله ژنتیکی ۱ cm فاصله بین دو ژنی است که ۱٪ نوترکیبی نشان می‌دهند، بدین معنا که در ۱٪ میوزها ژن‌ها با هم به ارث نمی‌رسند و معادل تقریبی ۱ Mb (۱ میلیون باز) است. تجزیه و تحلیل پیوستگی گام اول در کلونینگ مکانی است که فاصله‌های ژنتیکی را برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی مشخص می‌کند.

تجزیه و تحلیل پیوستگی می‌تواند برای یک خانواده‌ی بزرگ یا چندین خانواده انجام شود هر چند که فرض می‌شود، هتروژنیتی ژنتیکی وجود ندارد. استفاده از مارکرهای ژنتیکی واقع در سراسر ژنوم به عنوان **اسکن گسترده‌ی ژنومی** مطرح می‌شود. در دهه ۱۹۹۰ اسکن‌های سراسر ژنومی از مارکرهای میکروستلایتی استفاده کرد (یک مجموعه تجاری از ۳۵۰ مارکر رایج) ولی امروزه ریزآرایه‌ها با چندین میلیون SNP تجزیه و تحلیل با قدرت آماری بیش‌تر را فراهم ساخته‌اند.

نقشه‌کشی اتوزیگوسیتی^۲ (هم‌چنین شناخته شده به عنوان نقشه‌کشی هموزیگوتی) شکل نیرومند تجزیه و تحلیل پیوستگی است و در ناهنجاری‌های مغلوب اتوزومی در شجره‌نامه‌های خویشاوندی به کار می‌رود (فصل ۱۷). اتوزیگوسیتی هنگامی رخ می‌دهد که اعضای مبتلای خانواده در لوکوس‌های ویژه هموزیگوت هستند زیرا آن‌ها جد مشترک یکسانی دارند.

1. Reverse genetics

2. Autozygosity mapping

میانبر
 چکیده تمامی مطالب و نکات لازم
 برای کنکور براساس منابع



جمع آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی،
 کارشناسی ارشد و دکتری به صورت فصل بندی شده

کتاب جامع

مایه تمامی مطالب و نکات لازم
 برای کنکور براساس منابع



تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.DKG.ir

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی گروه تألیفی دکتر خلیلی

۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲ بجنورد (آقای دکتر نظری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷ تبریز (خانم عاصمی زاده)
۰۹۱۹۶۱۵۳۴۰۵ ایزه (آقای داوودی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸ کرمانشاه (آقای ابراهیمی)
۰۹۱۹۶۲۸۷۱۶۸ دزفول (آقای بقمفرد)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹ قزوین (خانم پورامین)
۰۹۱۹۶۱۵۳۱۱۶ بروجرد (آقای پیرهادی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰ اصفهان (آقای کیانی)
۰۹۱۹۶۱۲۹۲۸۰ رفسنجان (خانم استادحسینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۱ کرمان (آقای رجعتی)
۰۹۱۹۵۳۷۱۹۶۰ کازرون (آقای صادق زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲ شیراز (آقای فروردین - خانم هوشمندی)
۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰ شیروان - قوچان (آقای حسین زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳ رشت (خانم دکتر خدایاری)
۰۹۱۹۶۳۵۱۸۵۳ یاسوج (آقای بهنام مقدم)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴ اهواز (آقای رضازاده)
۰۹۱۹۷۲۸۱۹۵۲ بندرعباس (آقای کریمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵ همدان (آقای سوری)
۰۹۱۹۵۳۹۶۰۸۲ سیرجان (خانم صادقی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۶ مشهد (آقای عتباتی)
۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸ نیشابور (خانم برزنونی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰ جیرفت (خانم محمدی)
۰۹۱۹۸۸۲۷۸۸۱ دامغان (آقای رحمتی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱ ارومیه (آقای محمدی)
۰۹۱۹۵۳۲۷۳۷۱ سقز (خانم غفوری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۲ سنجند (آقای محمدی)
۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۸ کاشان (آقای صادقی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳ یزد (خانم آزاد)
۰۹۱۷۷۹۱۱۶۶۲ جهرم (آقای باعلی جهرمی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵ زاهدان (سراوانی)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳ بیرجند (آقای بهروان)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷ گرگان (آقای مختاری)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۶ الشتر (خانم ندری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸ اردبیل (خانم عاصمی زاده)
۰۹۱۹۸۸۲۷۸۸۱ سمنان (آقای رحمتی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹ شهرکرد (خانم تقی پور)
۰۹۱۸۲۳۸۹۳۷۳ ایلام (خانم ادیب نژاد)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴ ساری (آقای دکتر اکبری)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴ آباده (خانم خسروی)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۵ قم (خانم امینی)
۰۹۱۹۷۲۸۱۹۳۴ نجف آباد (آقای ابوطالبی)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷ کرج (آقای دکتر علیرضاپور)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۵ بوشهر (آقای محمدنژاد)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱ زنجان (خانم هوشیار)
	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۸ شاهرود (آقای واعظی)
	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۳ اراک (دفتر مرکزی)
	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۷ بم (خانم محمدی)
	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸ خرم آباد (آقای دریگوندی)
	۰۹۱۹۶۲۶۱۲۴۹ آبادان (آقای قوام پور)
	۰۹۳۵۹۵۳۹۲۶۲ سبزوار (خانم نیک سپهر)



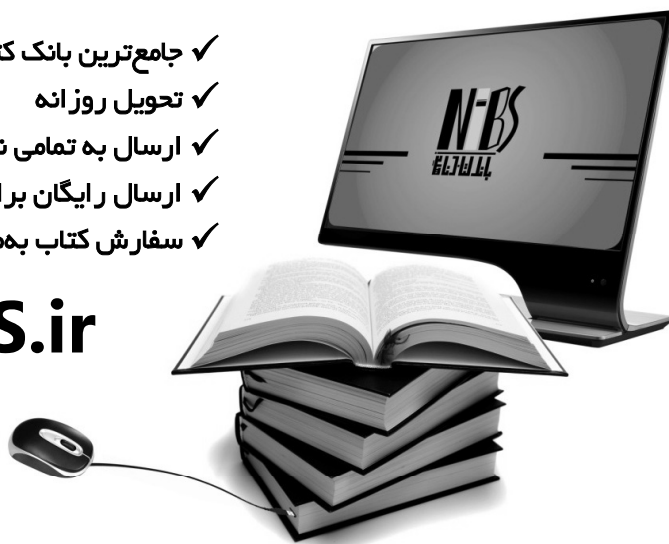
بانک کتاب ناهید



«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir



کتاب دانشگاهی، فنی و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتاب نفیس

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران

پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱