فهرست مطالب

درباره‌ی مؤلف ..... بیست و سه
پیش گفتار (۱) ..... سی و سه
پیش گفتار (۲) ..... چهل و نه
پیش گفتار (۳) ..... پنجاه و یک

بخش ۱ مبانی ژنتیک سلولی و مولکولی

فصل ۱ تاریخچه و جایگاه ژنتیک در پزشکی ۱
مقدمه ۱
کارهای اولیه ۲
انقلاب عظیم در ژنتیک ۲
ژنتیک مندلی ۳
اصل یکنواختی ۶
اصل جدایی ۶
اصل جورشدگی مستقل ۶
اساس کروموزومی وراثت ۷
DNA بعنوان اساس وراثت ۹
موجودات الگو ۱۰
مگس سرکه ۱۱
خاستگاه‌های ژنتیک درسلکی ۱۱
ناهنجاری‌های تک‌ژنی ۱۲
ناهنجاری‌های کروموزومی ۱۲
ناهنجاری‌های چندعاملی ۱۳
بیماری ژنتیک سوماتیک اکتسابی ۱۳
تأثیر بیماری‌های ژنتیکی ۱۳
سقط‌های خودبه‌خودی ۱۴
دوره‌ی نوزادی ۱۴
دوره‌ی کودکی ۱۴
دوره‌ی نوع ۱۴
بیشرفت‌های عمده‌ی جدید ۱۴
طرح ژنوم انسانی ۱۵
جنبه‌اندازهایی برای درمان ۱۶
اینترنت ۱۷
تأثیر اجتماعی پیشرفت‌های ژنتیک ۱۷
جگیده‌ی نکات کلیدی ۱۸
مراجع و منابع مورد استفاده ۱۸

فصل ۲ اساس سلولی وراثت و ناهنجاری‌های کروموزومی ۲۱
مقدمه ۲۱
سلول ۲۱
کروموزوم ۲۲
نام‌گذاری کروموزوم ۲۳
کروموزوم‌های انسان ۲۵
ریخت‌شناسی ۲۵
ردبندی ۲۷
کروموزوم‌های جنسی ۲۷
تقسیم سلولی ۲۸
میتوز ۲۸
پروفاز ۲۹
بینی‌متافاز ۴۰

متافاز ۳۰
آنافاز ۳۰
تلوفاز و سیتوکینز ۳۰
میوز ۳۱
میوز I ۳۳
پروفاز I ۳۳
متافاز I ۳۳
آنافاز I ۳۳
تلوفاز I ۳۴
میوز II ۳۴
نتایج و اهمیت حیاتی میوز ۳۴
گامت‌زایی ۳۴
تخمک‌زایی ۳۴
اسپرم‌زایی ۳۶
لقاح و گاسترولاسیون و خانواده‌های ژنی ۳۷
روش‌های آنالیز کروموزوم ۳۸
آمایش کروموزوم ۳۹
نواربندی کروموزومی ۳۹
الف) نواربندی G (گیمسا) ۳۹
ب) نواربندی Q (کواینا‌کرین) ۳۹
ج) نواربندی R (برعکس) ۴۰
د) نواربندی C (هتروکروماتین سانترومری) ۴۰
ه) نواربندی با قدرت تفکیک بالا ۴۰
آنالیز کاریوتیپ ۴۱
ناپاروری و سقط مکرر ۴۱
سیتوژنتیک مولکولی ۴۳
دورگه‌سازی در مکان، دورگه‌سازی در جای خود ۴۳
رنگ‌آمیزی کروموزوم ۴۳
کروماتین فایبر FISH ۴۳
فلوکاریوتایپ ۴۳
مرتب‌گر سلول فعال شده با فلئورسنس ۴۳
ریزحذفی ۴۳
نشانگان ریزحذفی ۴۳
دورگه‌سازی در جای فلئورسنت ۴۳
انواع گوناگون پروب‌های FISH ۴۵
الف) پروب‌های سانترومری ۴۵
ب) پروب‌های توالی یگانه‌ی ویژه‌ی کروموزومی ۴۶
ج) پروب‌های تلومری ۴۶
د) پروب‌های مربوط به رنگ‌آمیزی همه‌ی کروموزوم ۴۶
ه) رنگ‌آمیزی برعکس ۴۶
و) دامنه‌ی چندرنگی کاریوتیپ (SKY) و FISH چند رنگ (M. FISH) ۴۶
کتابخانه‌های DNAی ویژه ـ کروموزوم ۴۷
فلوسیتومری ۴۷
ناهنجاری‌های کروموزومی ۴۸
ناهنجاری‌های عددی ۴۸
تریزومی ۴۸
خاستگاه ناگستگی ۵۰
دلیل ناگستگی ۵۰
مونوزومی ۵۲
پالی‌پلوئیدی ۵۲
ناهنجاری‌های ساختاری ۵۲
جابه‌جایی‌ها ۵۳
جابه‌جایی‌های متقابل ۵۳
جابه‌جایی‌های روبرتسونین ۵۴
حذف‌ها ۵۶
درج‌ها ۵۷
واژگونی ۵۷
جدایی در میوز ۵۷
کروموزوم‌های حلقوی ۵۸
ایزوکروموزوم‌ها ۵۸
موزائیسم و کای‌مرا (میکسوپلوئیدی) ۵۸
موزائیسم ۵۸
کای‌مرا ۵۹
کای‌مرای دو اسپرمی ۵۹
کای‌مرای خونی ۵۹
ناهنجاری‌های کروموزوم ۶۰
بروز ناهنجاری‌های کروموزوم ۶۰
نشانگان داون (تریزومی ۲۱) ۶۱

نشانگان پاتو (تریزومی ۱۳) و نشانگان ادواردز (تریزومی ۱۸) ۶۳
تریپلوئیدی ۶۴
هیپوملانوز ایتو ۶۴
اختلالات کروموزوم‌های جنسی ۶۴
نشانگان کلاین فلتر (47,XXY) ۶۴
نشانگان ترنر (45,X) ۶۵
زنان XXX ۶۶
مردان XYY ۶۶
نشانگان‌های کلاسیک حذف کروموزوم ۶۶
نشانگان‌های حذف 5p,4q ۶۶
تومور ویلمز/ VAGR ۶۷
نشانگان‌های ریزحذفی: "قدیمی" و "جدید" ۶۷
نشانگان دی‌جرج/ سدلاکف/ ولوکاردیوفاسیال .. ۶۷
دوتاشدگی 22q11.2 ..... ۶۸
نشانگان ویلیامز ۶۹
نشانگان اسمیت ـ مگنیس ۶۹
نشانگان حذف 1p36 ..... ۷۰
نشانگان حذف 9q34 ..... ۷۰
اختلالات کروموزوم و فنوتیپ‌های رفتاری ۷۱
نشانگان‌های شکستگی کروموزومی ۷۱
آتاکسی تلانژیکتازی ۷۱
نشانگان بلوم ۷۱
آنمی فانکونی ۷۲
شکستگی کروموزوم و تبادل کروماتید خواهری .. ۷۲
نشانه‌ها و شاخص‌های آنالیز کروموزومی/ ریزآرایه‌ی CGH ۷۳
ناهنجاری‌های چندگانه‌ی مادرزادی ۷۳
مشکلات یادگیری و ذهنی بدون توضیح و ناهنجاری‌های نمو و تکوین عصبی ۷۳
ابهام جنسی ۷۳
ناباروری و سقط مکرر ۷۴
مرگ نوزادی/ مُردەزایی بدون توضیح ۷۴
بدخیمی و نشانگان‌های شکستگی کروموزوم... ۷۴
چکیده‌ی نکات کلیدی ۷۵
مراجع و منابع مورد استفاده ۷۶

• **فصل ۳ اساس مولکولی وراثت ۸۱**
مقدمه ۸۱
DNA: ماده‌ی وراثتی ۸۲
ترکیب ۸۲
ساختار ۸۵
ژن ۸۵
همانندسازی ۹۱
انواع توالی‌های DNA ۹۱
ژن‌های هسته‌ای ۹۲
ژن‌های یگانه‌ی تک‌نسخه ۹۲
خانواده‌های چندژنی ۹۲
خانواده‌های ژنی کلاسیک ۹۲
اَبَرخانواده‌های ژنی ۹۲
شبه ژن‌ها (سودوژن‌ها) ۹۲
توالی‌های DNAی تکراری پشت سرهم ۹۲
توالی‌های DNAی تکراری پراکنده‌ی بسیار تکرارشده ۹۳
رونویسی ۹۴
پردازش RNA ۹۶
پیرایش mRNA ۹۶
ساختار کلاهکی ´۵ ..... ۹۶
پلی‌آدنیلاسیون ۹۶
ترجمه ۹۶
تغییرات پس از ترجمه ۹۹
کد ژنتیکی ۱۰۰
کدون‌های سه‌تایی ۱۰۰
کنترل رونویسی ۱۰۰
عامل‌های رونویسی ۱۰۱
کنترل پس‌ترجمه‌ای بیان ژن ۱۰۱
کنترل بیان ژن با میانجیگری RNA ۱۰۲
ایزوفرم‌های متناوب ۱۰۲
سنتز DNA با میانجیگری RNA ۱۰۲
جهش‌های ژنی ۱۰۳
انواع جهش‌ها ۱۰۷
جایگزینی‌ها ۱۰۷
حذف‌ها ۱۰۷

درون‌پیوستگی یا درجی و افزایش ترتیب‌های سه‌نوکلئوتیدی ۱۰۷
اثرات ساختاری جهش بر پروتئین ۱۱۰
جهش‌های جورنام/ خاموش ۱۱۰
جهش‌های غیرِ جورنام ۱۱۰
جهش‌ها در DNAی غیرِ رمزدار ۱۱۱
جهش‌های پیرایش ۱۱۱
اثرات کارکردی جهش‌ها بر پروتئین ۱۱۱
جهش‌های منفی ـــ غالب ۱۱۳
همبستگی ژنوتیپ ـــ فنوتیپ ۱۱۳
جهش و جهش‌زایی ۱۱۴
پرتو ۱۱۴
اثرات ژنتیکی ۱۱۴
جهش‌زاهای شیمیایی ۱۱۵
نوترکیبی، بازپیوستگی، بازترکیبی ۱۱۵
ترانسپوسون، ترانسپوزون ۱۱۶
ترمیم DNA ۱۱۹
تنظیم بیان ژن ۱۲۱
مقدمه ۱۲۱
کنترل بیان ژن: بازدارندگی ۱۲۷
کنترل بیان ژن: کاهش دهندگی ۱۲۸
کنترل بیان ژن: فعال شدن ۱۳۰
چکیده‌ی نکات کلیدی ۱۳۳
مراجع و منابع مورد استفاده ۱۳۴

• فصل ۴ فناوری DNAی نوترکیب و شماری فنون آزمایشگاهی ۱۳۷
مقدمه ۱۳۷
اصول فناوری DNA ۱۴۴
همسانه‌سازی ۱۴۴
ب) نوترکیبی قطعه‌های DNA ۱۴۸
چ) اتصال پایانه‌های تک‌رشته‌ای به پایانه‌های صاف ۱۵۰
د) ناقلین همسانه‌سازی ژن ۱۵۷
ه) گزینش کلون‌های ویژه ۱۷۷
مخزن‌های DNA ۱۹۲
همسانه‌سازی بیرون از سلول ۱۹۵
تکثیر همه‌ی ژنوم ۲۰۲
شناسایی جهش با روش PCR ۲۰۴
آنالیز اندازه‌ی فراورده‌ی PCR ۲۰۴
چندشکلی طولی در قطعه‌های حاصل از هضم آنزیم محدودگر ۲۰۵
سیستم تکثیر جهش متزلزل ARMS (PCR) ۲۰۵
RT-PCR کمی ۲۰۵
Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR) ۲۰۵
PCR ترانس‌کریپتاز معکوس ۲۰۵
سنجش الحاق آلیگونوکلئوتید ـ (OLA) ۲۰۵
PCR در زمان واقعی ۲۰۵
PCR نوری ۲۰۶
PCR تک‌سلولی ۲۰۷
PCR آشیانه‌ای ۲۰۷
PCR فلئورسنس ۲۰۷
Droplet Digital PCR ۲۰۸
PCR چندگانه ۲۰۸
آنالیز مقداری ۲۰۸
تشخیص در بیماری غیرژنتیکی ۲۰۹
بیماری عفونی ۲۰۹
بیماری بدخیم ۲۱۰
نمونه‌هایی از دستاوردهای فناوری DNAی نوترکیب ۲۱۰
الف) علوم پزشکی و دارویی ۲۱۱
ب) در عرصه‌ی اقتصادی و صنعت ۲۱۴
چ) کشاورزی، صنایع غذایی، بهداشت و سلامت ۲۱۵
خطرهای زیستی فناوری DNAی نوترکیب و اخلاق زیستی ۲۱۹
فنون مربوط به کمینه رساندن خطرهای زیستی ۲۱۹
چکیده‌ی نکات کلیدی ۲۲۵
مراجع و منابع مورد استفاده ۲۲۶

• **فصل ۵ الگوهای وراثت، مشاوره، محاسبه‌ی خطر و غربالگری برای بیماران ژنتیکی ۲۳۱**

مقدمه ۲۳۱
مطالعات خانوادگی ۲۳۴
ترسیم شجره و نشانه‌های رایج در چارت آن ۲۳۴
مشاوره‌ی ژنتیک، مسأله‌ی حیاتی ۲۳۸
تعریف ۲۳۹
بیماری هورلر ۲۴۱
عارضه‌ی «دی‌سی» ۲۴۳
توضیح ضروری ۲۴۴
جابه‌جایی یا در رفتگی (مادرزادی) مفصل ران ۲۴۴
جمع‌بندی ۲۴۴
اصول عمومی در مشاوره‌ی ژنتیک ۲۴۵
اصول ناشی از بررسی تاریخچه‌ی خانوادگی ... ۲۴۶
مشاوره‌ی ژنتیک، مسأله‌ای حیاتی ۲۴۶
تفصیل برخی نکات راهبردی در مشاوره ژنتیک ... ۲۴۷
تعیین تشخیص ۲۵۲
تعیین کمیت ـ ارزش عددی خطر ۲۵۲
تعیین کیفیت ـ ماهیت یا طبیعت خطر ۲۵۳
بحث در مورد گزینش‌ها ۲۵۳
ارتباط و حمایت ۲۵۳
گروه‌های حمایت‌کننده‌ی بیماران ۲۵۴
مشاوره‌ی ژنتیک ــ جهتدار یا غیرجهت‌دار ۲۵۴
پیامدها در مشاوره‌ی ژنتیک ۲۵۵
مسائل و دشواری‌های ویژه در مشاوره‌ی ژنتیک ... ۲۵۵
الف) هم‌خونی یا خویشاوندی ۲۵۵
ب) زنای با محارم ۲۵۷
ج) فرزندپذیری و اختلالات ژنتیکی ۲۵۷
د) مناقشه و منازعه‌ی پدربودگی ۲۵۷
عامل‌های مهم و اثرگذار در تبیین و تفسیر شجره ۲۵۸
۱ـ نفوذپذیری (قدرت نفوذ) ژن ۲۵۸
۲ ـ بیان متغیر ۲۵۸
۳ـ مادرزادی ۲۵۸
۴ـ ناهمگنی ۲۵۸
۵ ـ فنوکپی ۲۵۹
۶ ـ چنداثری ۲۵۹
۷ ـ تأخیر در سن بروز ۲۵۹
۸ ـ بروز ۲۵۹
۹ ـ شیوع ۲۵۹
۱۰ـ پیامد ۲۵۹
محاسبه‌ی خطر ۲۵۹
قوانین جمع و ضرب ۲۶۲
نظریه‌ی بایز ۲۶۲
وراثت مندلی و الگوهای آن ۲۶۳
۱. وراثت غالب اتوزومی ۲۶۴
۲. وراثت مغلوب اتوزومی ۲۷۸
۳. وراثت وابسته به جنس ۲۹۲
۴. وراثت غالب وابسته به X ۳۰۲
۵. وراثت وابسته به Y ۳۰۴
اختلالات چندعاملی ۳۰۶
آلل‌های چندگانه و صفات پیچیده ۳۰۷
وراثت دوژنی ۳۰۸
وراثت سه‌آللی ۳۰۸
پیش‌دستی ۳۰۸
موزائیسم ۳۰۹
موزائیسم سوماتیکی ۳۰۹
موزائیسم گُنادی ۳۰۹
دیزومی تک‌والدی ۳۰۹
نقشگذاری ژنومی ۳۱۰
نشانگان پرادر ـ ویلی ۳۱۰
نشانگان آنجلمن ۳۱۱
تمایز و تعیین جنسیت ۳۱۲
عامل تعیین‌کننده ـ بیضه (SRY) ۳۱۲
غیرفعال شدن کروموزوم X ۳۱۳
دوقلویی ۳۱۴
دوقلوهای تک‌تخمکی ۳۱۵
دوقلوهای ژنتیکی ۳۱۶
غربالگری برای بیماران ژنتیکی ۳۱۶
الف) بیماری ۳۱۶

ب) آزمون ۳۱۶
ج) برنامه ۳۱۷
تشخیص پیش‌نشانه‌ای اختلالات غالب اتوزومی ۳۱۹
معاینه‌ی بالینی ۳۲۰
آزمون‌های بیوشیمیایی ۳۲۰
نشانگرهای پیوسته‌ی DNA ۳۲۰
ملاحظات اخلاقی در شناسایی حامل و آزمون پیش‌بینی ۳۲۰
چکیده‌ی نکات کلیدی ۳۲۲
مراجع و منابع مورد استفاده ۳۲۴

بخش ۲ ژنتیک مولکولی پزشکی

• **فصل ۶ ژنتیک میتوکندریایی ۳۲۹**
مقدمه ۳۲۹
ویژگی‌های میتوکندری ۳۳۰
ژنتیک میتوکندری ۳۳۱
تفاوت ژنتیک میتوکندریایی با ژنتیک مندلی ۳۳۴
الف) توارث مادری ۳۳۴
ب) آستانه‌ی هتروپلاسمی ۳۳۵
ج) توزیع میتوزی ۳۳۵
د) فشردگی mtDNA ۳۳۵
ه) تفاوت در کلیدهای رمز ژنتیکی ۳۳۶
و) آسیب‌پذیری mtDNA ۳۳۶
ز) عدم نوترکیبی در mtDNA ۳۳۶
سهم میتوکندری در بیماری‌های انسان ۳۳۶
جهش در mtDNA ۳۳۷
الف) جهش‌های بدمعنی ۳۳۸
ب) جهش‌های زیست‌زایی ۳۳۹
ج) جهش درون پیوسته ـ حذف ۳۴۰
د) جهش در تعداد رونوشت ۳۴۱
نقص در ژن‌های هسته‌ای ۳۴۳
اندام‌های درگیر و اختلالات عمومی آن‌ها در بیماری‌های میتوکندریایی ۳۴۳
دیابت ملیتوس و چاقی ۳۴۴
اختلالات عصبی ۳۴۴
رادیکال‌های آزاد: آسیب‌های اکسیداتیو و سالمندی ۳۴۵
مرگ سلولی نکروزی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۳۴۶
مشکلات بیماری‌زایی مربوط به اختلالات میتوکندریایی ۳۴۶
استفاده از روش‌های ژنتیک مولکولی برای شناسایی جهش ۳۴۷
درمان بیماری‌های میتوکندریایی ۳۴۷
۱. دارودرمانی ۳۴۷
۲. ژن‌درمانی ۳۴۸
راه‌های ژن‌درمانی مستقیم میتوکندریایی ۳۵۳
الف) استفاده از تفنگ‌های پرتاب‌کننده ۳۵۳
ب) اتصال سیتوپلاسمی ۳۵۳
ج) ایجاد منافذ به‌وسیله‌ی الکتریسیته ۳۵۳
د) لیپوزوم‌های کاتیونی و DQAsome ۳۵۴
کاربردهای بالینی مربوط به انتقال RNA ۳۵۷
چشم‌انداز ۳۵۸
چکیده‌ی نکات کلیدی ۳۵۹
مراجع و منابع مورد استفاده ۳۶۰

• **فصل ۷ ژنتیک سرطان ۳۶۳**
مقدمه ۳۶۳
برخی تعاریف ۳۶۶
ویژگی‌های سلول سرطانی ۳۶۷
متاستاز ۳۶۹
عامل‌های ویروس ۳۷۲
ژن‌های نمو‌ی و تکوینی و سرطان ۳۷۲
جهش‌های واجد کارکرد اضافی در برابر جهش‌هایی با فقدان کارکرد ۳۷۳
بازآرایی‌های سوماتیکی ۳۷۳

انکوژن‌ها ۳۷۳
رابطه‌ی بین C-ONC، V-ONC ۳۷۴
شناسایی انکوژن‌ها ۳۷۴
شناسایی انکوژن‌ها در نقاط ـ شکست
جابه‌جایی ۳۷۵
لوسمی میلوئید مزمن ۳۷۵
لنفوم بورکیت ۳۷۵
فزون‌سازی یا تکثیر انکوژن ۳۷۵
شناسایی انکوژن‌ها با مطالعات تراآلودگی ۳۷۷
کارکرد انکوژن‌ها ۳۷۸
انواع انکوژن‌ها ۳۷۸
عامل‌های رشد ۳۷۸
گیرنده‌های عامل رشد ۳۷۸
عامل‌های پیام‌رسان درون سلولی ۳۷۹
پروتئین‌های با فعالیت GTP آزی ۳۷۹
کیناز‌های ترئونین سرین سیتوپلاسمی ۳۷۹
پروتئین‌های هسته‌ای متصل به DNA ۳۷۹
سازوکارهای فعال‌سازی پیش‌انکوژن‌ها ۳۷۹
ژن‌های فرونشاننده‌ی تومور ۳۸۰
معرفی چند نمونه مهم از ژن‌های فرونشاننده‌ی
تومور ۳۸۱
الف) رتینوبلاستوم ۳۸۱
ب) p53 و نقش آن در آپوپتوز و درمان
سرطان ۳۸۲
ج) ژن APC یا پولیپوز آدنومایی روده ۳۹۱
د) ژن MCC ۳۹۱
ه) ژن DCC ۳۹۱
فرضیه «دو ضربه» ۳۹۲
کمبود هتروزیگوسیتی ۳۹۴
ژنتیک سرطان‌های رایج ۳۹۴
سرطان‌های کولورکتال ۳۹۵
سرطان وراثتی غیر پولیپوز کولورکتال ۳۹۷
ژن‌های ترمیم جفت‌شدگی ناجور DNA ۳۹۸
نشانگان پولیپوز نوجوانی ۳۹۹
بیماری کاودن (PTEN) ۳۹۹
نشانگان Peutz-Jegher (PJS) ۳۹۹
سرطان پستان ۴۰۰
ژن‌های BRCA1 و BRCA2 ..... ۴۰۰
سرطان تخمدان ۴۰۱
سرطان پروستات ۴۰۱
مشاوره‌ی ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی ... ۴۰۲
نشانگان‌های پیش‌آمادگی یا مستعدکننده‌ی
سرطان وراثتی ۴۰۲
استعداد وراثتی برای سرطان‌های رایج ۴۰۳
غربالگری برای سرطان خانوادگی ۴۰۴
نشانگان‌های پیش‌آمدگی سرطان خانوادگی .. ۴۰۵
چه کسی غربالگری شود؟ ۴۰۵
کدام سن و چقدر رایج؟ ۴۰۵
چه جایگاه‌هایی غربالگری می‌شود؟ ۴۰۶
سرطان کولورکتال ۴۰۶
سرطان پستان ۴۰۷
سرطان تخمدان ۴۰۸
چه درمانی مناسب است؟ ۴۰۸
ناپایداری‌های ژنتیکی ۴۰۹
انواع ناپایداری ژنتیکی ۴۱۰
سازوکارهایی برای حفظ تمامیت
کروموزوم‌ها ۴۱۰
ناهنجاری‌های سانتروزومی ۴۱۱
ویژگی‌های شایان تأکید در سانتروزوم ۴۱۳
چرخه‌ی دوبرابر شدن سانتروزوم ۴۱۴
ناهنجاری‌های سانتروزومی در سرطان ۴۱۶
نتیجه‌گیری ۴۱۷
مفهوم گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی
در روند سرطان ۴۱۷
مقدمه ۴۱۷
گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی
(EMT) ۴۱۸
سلول‌های بنیادی سرطانی ۴۱۹
منشأ CSCs ۴۱۹
EMT و ارتباط آن با CSCs ۴۲۰
عامل‌های تنظیمی در EMT ۴۲۱
شبکه‌ها و عامل‌های رونویسی ۴۲۱

مسیرهای علامت‌دهی ۴۲۱
ریزRNAها به‌عنوان عامل‌های تنظیمی جدید ۴۲۳
مهار EMT و درمان سرطان ۴۲۴
جمع‌بندی ۴۲۵
درمان هدفدار سرطان ۴۲۵
مقدمه ۴۲۵
اهداف اصلی درمان هدف‌دار سرطان ۴۲۶
۱. مسیرهای پیام‌رسانی سلولی ۴۲۶
۲. رگ‌زایی (آنژیوژنز) ۴۲۸
۳. پایداری ژنوم ۴۳۰
روش‌های انتقال هدفمند دارو ۴۳۰
چرا برخی از سرطان‌ها پیش‌هنگام ظاهر می‌شوند؟ ۴۳۶
اپی‌ژنتیک و نموّ و تکوین ۴۳۸
اپی‌ژنتیک و سرطان ۴۴۰
متیله شدن DNA و نقش‌گذاری ژنومی ۴۴۰
طول تلومر و سرطان ۴۴۱
غیرفعال شدن کروموزوم X ۴۴۱
جبران مقداری و اختلالات وابسته به X
دخالت‌دهنده (درگیر) PAR ۴۴۴
چرخه‌ی سلولی و رابطه‌ی آن با سرطان ۴۴۴
چرخه‌ی سلولی و نقش خانواده‌ی کینازهای آرورا در تقسیم سلول و درمان سرطان ۴۴۸
چرخه‌ی سلولی و آرورا کینازها ۴۴۸
ساختار آروراکینازها ۴۴۸
تنظیم آرورا کینازها با فعال‌سازی و مکان‌دهی آن‌ها ۴۴۸
Aurora -A ۴۴۹
Aurora-B ۴۴۹
Aurora-C ۴۴۹
تنظیم با تجزیه ۴۴۹
کارکردهای انواع آروراکینازها ۴۵۰
Aurora-A ۴۵۰
Aurora-B ۴۵۱
Aurora-C ۴۵۲
آرورا کینازها و سرطان ۴۵۲
طراحی Aurora Kinase Inhibitors ۴۵۴
جمع‌بندی ۴۵۵
چشم‌انداز ۴۵۵
چکیده‌ی نکات کلیدی ۴۵۹
مراجع و منابع مورد استفاده ۴۶۱

• **فصل ۸ ژنتیک ایمنی ۴۶۷**
مقدمه ۴۶۷
ایمنی ۴۶۸
ایمنی غریزی (مادرزادی) ۴۷۰
ایمنی اکتسابی ویژه ۴۷۶
مجموعه‌ی سازگاری بافتی اصلی ۴۹۰
ژنتیک پیوند ۴۹۱
پادگن H-Y ۴۹۲
چندشکلی‌های HLA و وابستگی‌های آن با بیماری ۴۹۲
ناهنجاری‌های نقص ایمنی ارثی ۴۹۳
ناهنجاری‌های ایمنی اولیه‌ی ارثی ۴۹۴
ناهنجاری‌های ایمنی غریزی ۴۹۴
نواقص در علامت‌رسانی NFκB ۴۹۵
ناهنجاری‌های ایمنی غریزی با میانجی‌گری سلولی ۴۹۵
کاندیدیوز پلی‌اندوکرینوپاتی خودایمن نشانگان دیسپلازی اکتودرمال ۴۹۶
ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی ویژه ۴۹۷
ناهنجاری‌های ایمنی هومورال اکتسابی ۴۹۷
چکیده‌ی نکات کلیدی ۴۹۸
مراجع و منابع مورد استفاده ۴۹۹

• **فصل ۹ ژنتیک مولکولی ایدز ۵۰۳**
مقدمه ۵۰۳
ویروس نقص ایمنی انسان و کمبود ایمنی اکتسابی ۵۰۴
ویژگی‌های مولکولی و زیستی HIV ۵۰۴
ساختار و ژن‌های HIV ۵۰۵

چرخه‌ی زندگی ویروسی ۵۰۵
بیماری‌زایی HIV ۵۰۹
مخازن HIV و میزان روگرد ۵۱۱
سازوکارهای نقص ایمنی ۵۱۲
پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV ۵۱۳
راهکارهای HIV در گریز از سامانه‌ی ایمنی .. ۵۱۴
درمان ایدز و چشم‌انداز آینده ۵۲۰
چکیده‌ی نکات کلیدی ۵۲۴
مراجع و منابع مورد استفاده ۵۲۵

• فصل ۱۰ فارماکوژنتیک، پزشکی شخصی‌شده و درمان بیماری‌های ژنتیکی ۵۲۹
مقدمه ۵۲۹
تعاریف ۵۳۳
۱. فارماکوژنتیک ۵۳۳
۲. فارماکوکینتیک ۵۳۴
۳. فارماکوژنتیک در کودکان ۵۳۴
۴. فارماکوژنومیک ۵۳۴
۵. فارماکوبیولوژی ۵۳۵
۶. شیمی ژنومیک ۵۳۵
تاریخچه‌ی فارماکوژنتیک ۵۳۵
دوره‌ی اول (۱۹۱۰-۱۸۵۰) ۵۳۵
دوره‌ی دوم (۱۹۵۰-۱۹۱۰) ۵۳۶
دوره‌ی سوم (۱۹۹۰-۱۹۵۰) ۵۳۷
دوره‌ی چهارم (۱۹۹۰ و پس از آن) ۵۳۸
هدف‌های دارویی ۵۳۸
متابولیسم دارو ۵۳۹
تغییر یا دگرش بیوشیمیایی ۵۳۹
جنبش (سینتیک) متابولیسم دارو ۵۳۹
اثربخشی ۵۴۳
درمان بیماری ژنتیکی ۵۴۴
کاربردهای درمانی فناوری DNAی نوترکیب ۵۴۷
اقدامات لازم جهت پیشبرد فارماکوژنتیک در آینده ۵۴۸
فارماکوژنومیک و سلول‌های بنیادی سرطانی ۵۴۹
مطالعات فارماکوژنتیکی و سرطان ۵۴۹
مسیر مربوط به CSCs، نوسازی و ورای آن ... ۵۵۱
مطالعات فارماکوژنومیکی CSCs ۵۵۳
دیدگاه‌ی نو برای CSCs ۵۵۵
طراحی کارکرد بررسی فارماکوژنومیکی نوین ۵۵۶
چالش‌های نسبی موجود در فارماکولوژنتیک ۵۵۸
الف) حضور SNP و دیگر چندشکلی‌ها در ژنوم ۵۵۸
ب) نیاز به فناوری‌های فوق‌العاده کارا ۵۵۸
ج) تفاوت‌های زیستی بین انسان‌ها ۵۵۸
د) ملاحظات اخلاقی ۵۵۸
ه) کمبود شاخص‌های ارزیابی ۵۵۸
و) کم‌آگاهی از تنظیم ژنتیکی آنزیم‌های متابولیزه‌ی داروها ۵۵۹
ز) نامشخص بودن دوز مشخص ۵۵۹
ح) مشکلات اقتصادی ۵۵۹
ط) ضروری بازنگری اساسی در رده‌بندی بیماری‌ها ۵۵۹
چکیده‌ی نکات کلیدی ۵۶۰
مراجع و منابع مورد استفاده ۵۶۲

• فصل ۱۱ دستکاری ژنتیکی سلول‌ها و جانوران و همسانه‌سازی پستانداران..... ۵۶۵
مقدمه ۵۶۵
اصول و مبانی انتقال ژن ۵۶۹
روش‌های انتقال ژن به سلول‌های جانوری در محیط کشت ۵۶۹
الف) ترارسانی ۵۷۰
ب) فاژ آلایی ۵۷۰
ج) انتقال مستقیم ۵۷۱
د) انتقال ژن به کمک باکتری ۵۷۱
روش‌های ایجاد جانوران ترانس‌ژنیک ۵۷۱
۱. ریزتزریق پیش‌هسته‌ای ۵۷۲
۲. ناقل رتروویروسی ۵۷۴
۳. سلول‌های بنیادی رویانی مهندسی‌شده ... ۵۷۷

۴. استفاده از کروموزوم‌های صناعی مخمر و پستانداران ۵۸۰
۵. ادغام اسپرم و استفاده از پروتئین فلئورسنت سبز ۵۸۰
۶. انتقال ژن به گامت‌ها ۵۸۱
۷. واردسازی DNA بامیانجیگری آنزیم محدودگر ۵۸۱
۸. انکوبه کردن اسپرم با مجموعه‌ی DNA پادتن ۵۸۱
انتقال ژن برای ایجاد جهش‌های معیّن و اختلال در بیان ژن‌های درون‌زاد ۵۸۲
هدف‌گیری ژنی ۵۸۳
هدف‌گیری ژنی در سلول‌های بنیادی رویانی ۵۸۳
نوترکیبی اختصاص جایگاه ۵۸۴
استفاده از راهکارهای ترانس‌ژنیک برای مهار کارکرد ژن‌های درون‌زادِ هدف ۵۸۴
مهار بیان ژن با تخریب mRNAهای ویژه ۵۸۴
مهار کردن ژن در سطح پروتئین ۵۸۵
ایجاد دالی با فن انتقال هسته ۵۸۵
مروری گذرا بر سیر کلی تحولات همسانه‌سازی در پستانداران ۵۸۷
مقایسه‌ی همسانه‌سازی و ترانس‌ژنزیس ۵۸۸
کاربردهای مهم جانوران ترانس‌ژنیک ۵۸۹
الف) اصلاح خصوصیات وراثتی ۵۸۹
ب) خارج نمودن ژن‌های زیان‌آور ۵۸۹
ج) استفاده از جانوران ترانس‌ژنیک به عنوان کارخانه‌های تولید دارو (بیوراکتورها) ۵۹۰
د) الگوهایی برای مطالعه‌ی بیماری‌های انسانی ۵۹۰
ه) اندام‌های اهدایی برای پیوند به انسان ۵۹۰
کاربردهای مهم همسانه‌سازی پستانداران ۵۹۱
فنون همسانه‌سازی انسان ۵۹۵
همسانه‌سازی رویان ۵۹۵
انتقال هسته‌ی سوماتیک ۵۹۶
مباحث و مسائل اخلاقی و قانونی ۵۹۷
چکیده‌ی نکات کلیدی ۶۰۱
مراجع و منابع مورد استفاده ۶۰۲

بخش ۳ ژنتیک پزشکی و بالینی و پزشکی ژنومی

• **فصل ۱۲ ژن‌درمانی در بیماری‌های ژنتیکی و سرطان ۶۰۵**
مقدمه ۶۰۵
درمان بیماری ژنتیکی ۶۰۷
رویکردهای مرسوم برای درمان بیماری ۶۰۷
تاریخچه‌ی ژن‌درمانی ۶۰۹
کمبود ایمنی مرکب شدید ۶۱۰
ژن‌درمانی ۶۱۲
ژن‌درمانی سلول سوماتیک ۶۱۴
ژن‌درمانی سلول جنسی ۶۱۵
انتقال ژن ۶۱۷
اندام‌های هدف ۶۱۷
عامل‌های ویروسی ۶۱۹
روش‌های غیرویروسی ۶۲۲
برخی از شیوه‌های مرسوم درمان سرطان ۶۲۶
۱. جراحی ۶۲۶
۲. پرتودرمانی ۶۲۶
۳. شیمی درمانی ۶۲۷
۴. لیزر درمانی ۶۲۸
۵. ایمنی درمانی ۶۲۹
۶. درمان‌های ترکیبی ۶۳۲
راهکارهای متفاوت برای ژن‌درمانی سرطان‌ها ۶۳۳
۱. استفاده از ژن‌های خودکشی در سلول سرطانی ۶۳۳
۲. تقویت سیستم ایمنی بر ضد سلول‌های سرطانی ۶۳۳
۳. استفاده از ژن‌درمانی برای مقاوم کردن مغز استخوان به شیمی درمانی ۶۳۴

۴. مهار کارکرد انکوژن‌ها و استفاده از فرونشاننده‌ی تومور ۶۳۵
گزینش و طراحی ناقلان مناسب برای ژن‌درمانی ۶۳۷
توانایی‌های (بالقوه و بالفعل) ژن‌درمانی ۶۳۹
جنبه‌های اخلاقی و حقوقی ژن‌درمانی ۶۴۰
جمع‌بندی و چشم‌انداز ۶۴۲
چکیده‌ی نکات کلیدی ۶۵۰
مراجع و منابع مورد استفاده ۶۵۱

• فصل ۱۳ ژنتیک مولکولی و روش‌های درمانی
چند نمونه از بیماری‌های ژنتیکی رایج ۶۵۷
مقدمه ۶۵۷
هموگلوبین و بیماری‌های آن ۶۵۸
ساختار Hb ۶۵۸
آنالیز پروتئین ۶۵۸
بیان هموگلوبین در خلال نموّ و تکوین ۶۵۹
ساختار زنجیره‌ی گلوبین ۶۵۹
مطالعات پروتئین ۶۵۹
نقشه‌کشی ژن گلوبین ۶۵۹
ساختار ژن هموگلوبین ۶۶۰
سنتز و کنترل بیان هموگلوبین ۶۶۱
ناهنجاری‌های هموگلوبین ۶۶۱
ناهنجاری‌ها/ واریانت‌های ساختاری ۶۶۱
انواع جهش ۶۶۱
جهش نقطه‌ای ۶۶۱
حذف ۶۶۱
درج ۶۶۱
جهش تغییر چارچوب ۶۶۱
پایان زنجیره ۶۶۲
پلی‌پپتیدهای همجوشی ۶۶۲
جنبه‌های بالینی ۶۶۲
بیماری کم‌خونی داسی شکل ۶۶۲
جنبه‌های بالینی بیماری SC ۶۶۲
صف SC ۶۶۳
مبانی جهشی بیماری SC ۶۶۳
ناهنجاری‌های سنتز هموگلوبین ۶۶۴
تالاسمی α ۶۶۴
مبانی جهشی تالاسمی α ۶۶۴
تالاسمی β ۶۶۵
مبانی جهشی تالاسمی β ۶۶۵
جنبه‌های بالینی تالاسمی β ۶۶۷
تالاسمی δβ ۶۶۸
مبانی جهش تالاسمی δβ ۶۶۸
پایداری وراثتی هموگلوبین رویانی ۶۶۸
مبانی جهشی HPFH ۶۶۸
تنوع بالینی بیماری‌های هموگلوبین ۶۶۸
غربالگری بیماری‌های هموگلوبین در پیش از تولد و تازه متولدین ۶۶۹
هموفیلی ۶۶۹
مقدمه ۶۶۹
ویژگی بالینی ۶۷۰
ژنتیک ۶۷۰
هموفیلی A ۶۷۰
ساختار ژن عامل ۸ ۶۷۰
ساختار عامل ۸ ۶۷۱
آسیب‌شناسی مولکولی ۶۷۲
الف) وارونگی ۶۷۲
ب) جهش نقطه‌ای ۶۷۳
ج) حذف ۶۷۳
د) درج یا درون‌پیوستگی ۶۷۳
هموفیلی B ۶۷۴
درمان، ژن‌درمانی و بافت‌های هدف ۶۷۵
بافت‌های هدف ژن‌درمانی هموفیلی ۶۷۶
دیستروفی عضلانی دوشن ۶۷۶
مقدمه ۶۷۶
ویژگی‌های بالینی ۶۷۶
ژنتیک ۶۷۷
جداسازی ژن DMD ۶۷۷
همسانه‌سازی موقعیتی کمک‌شده توسط ناهنجاری‌های کروموزومی ۶۷۹
جهش‌های ژن DMD ۶۷۹
دیستروفین: فراورده‌ی ژن ۶۸۰

دیستروفی میوتونیک ۶۸۱
ویژگی‌های بالینی ۶۸۱
ژنتیک ۶۸۲
تعیین نقشه و جداسازی ژن دیستروفی میوتونیک ۶۸۲
همبستگی ژنوتیپ ـ فنوتیپ در دیستروفی میوتونیک ۶۸۲
پروتئین کیناز دیستروفی میوتونیک ۶۸۳
کاربردهای بالینی ۶۸۳
دیستروفی میوتونیک نوع ۲ ۶۸۳
شناسایی حاملین DMD ۶۸۴
پیوند میوبلاستی ۶۸۴
فیبروز کیستیک ۶۸۶
مقدمه ۶۸۶
ویژگی‌های بالینی ۶۸۶
ژنتیک ۶۹۰
تعیین نقشه و جداسازی ژن فیبروزکیستیک ۶۹۰
ژن CF ۶۹۱
پروتئین تنظیم‌کننده‌ی هدایت ترانس ممبران فیبروز کیستیک ۶۹۲
جهش‌های ژن تنظیم‌کننده‌ی هدایت ترانس ممبران CF ۶۹۳
همبستگی ژنوتیپ ـ فنوتیپ ۶۹۴
تشخیص CF و انواع جهش‌ها ۶۹۵
کاربردهای بالینی، ژن‌درمانی و چشم‌انداز ۶۹۷
بیماری نقص آنزیم G6PD ۶۹۹
مقدمه ۶۹۹
شکل‌های بالینی بیماری ۷۰۰
الف) کم‌خونی همولیتیک حاد (AHA) ۷۰۰
ب) یرقان نوزادی (NNJ) ۷۰۱
ج) کم‌خونی همولیتیک غیراسفروسیتیک مزمن (CNSHA) ۷۰۲
عامل‌های ایجادکننده‌ی همولیز ۷۰۲
فراوانی G6PD ۷۰۴
نقش بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی آنزیم G6PD ۷۰۵
ژن G6PD ۷۰۵
وراثت ۷۰۶
جهش‌ها و چندشکلی‌ها ۷۰۶
پیشگیری و درمان در بیماری نقص آنزیم G6PD ۷۰۷
کره‌ی هانتینگتون ۷۰۸
مقدمه ۷۰۸
ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی ۷۰۹
بیماری هانتینگتون نوجوانی ۷۱۰
ژنتیک ۷۱۰
تعیین نقشه و جداسازی ژن بیماری ۷۱۰
بیوشیمی بیماری ۷۱۲
جهش در بیماری هانتینگتون ۷۱۲
الف) آلل‌های طبیعی ۷۱۳
ب) آلل‌های جهش‌پذیر ۷۱۳
ج) آلل‌های نفوذپذیری کاهش یافته ۷۱۳
د) آلل‌های بیماری ۷۱۳
تأثیر منشأ والدی در انتقال بیماری ۷۱۳
کاربردهای بالینی، ژن‌درمانی و چشم‌انداز ۷۱۴
فنیل کتونوری ۷۱۵
مقدمه ۷۱۵
ویژگی‌های بالینی ۷۱۵
درمان PKU ۷۱۶
تشخیص PKU ۷۱۶
ناهمگونی افزایش فنیل‌آلانین ۷۱۸
اساس جهشی PKU ۷۱۸
فنیل کتونوری مادرزادی ۷۱۸
نشانگان مارفان ۷۱۸
مقدمه ۷۱۸
ویژگی‌های بالینی ۷۱۸
ژنتیک ۷۱۹
آراکنوداکتیلی کانتراکتورال مادرزادی ۷۱۹
نشانگان X شکننده ۷۱۹
مقدمه ۷۱۹
بروز ۷۲۰
ویژگی‌های بالینی ۷۲۰

کروموزوم X شکننده ۷۲۰
نقص مولکولی ۷۲۰
مشاوره‌ی ژنتیک و نشانگان X شکننده ۷۲۲
چکیده‌ی نکات کلیدی ۷۲۳
مراجع و منابع مورد استفاده ۷۲۵

• **فصل ۱۴ روش‌های تشخیص ژنتیک مولکولی پیش و پس از تولد ۷۳۱**
مقدمه ۷۳۱
برخی از مفاهیم ضروری ۷۳۲
غیرفعال‌سازی ژن، ناکاوت ژن ۷۳۲
از کارانداختن ژن، مهار بیان ژن، کاهش بیان ژن، ناک‌اوت ژن ۷۳۲
Geneknock-in ۷۳۲
فرونشانی ژن، خاموش‌سازی ژن ۷۳۲
کاهش ژنی، کاستن ژنی ۷۳۲
فراسانتریفوژ ۷۳۲
سانتریفوژ کردن بر اساس شیب چگالی ۷۳۳
چگالی شناور ۷۳۳
کلرور سزیم ۷۳۳
سولفات سزیم ۷۳۳
شیب چگالی ساکارز (گرادیان ساکارز) ۷۳۳
سانتریفوژ افتراقی (تفاضلی) ۷۳۴
روتر زاویه‌دار یا روتور به زاویه‌ی ثابت ۷۳۴
فلوسیتومتری ۷۳۴
نقشه‌برداری یا نقشه‌کشی ژنتیکی ۷۳۵
جدا کردن کروماتین باخالص‌سازی RNA ۷۳۶
روش NASBA ۷۳۶
روش RACE ۷۳۷
پرایمر، آغازگر، جلودار ۷۳۷
گسترش پرایمر، توسعه‌ی پرایمر، گسترش جلودار ۷۳۷
نشانگر، نشانه، مارکر ۷۳۷
پروب، کاوشگر، کاونده ۷۳۹
غربال کردن، اسکرین کردن ۷۴۰
غربالگری، اسکریننگ ۷۴۰
غربالگری ژنتیکی ۷۴۱
Sequence-Tagged site, STS ۷۴۱
سختی ۷۴۱
شماری از مهم‌ترین روش‌های تشخیص مولکولی ـ ۷۴۱
شناسایی جهش ۷۴۱
روش‌های مبتنی بر PCR ۷۴۱
آنالیز اندازه‌ی فراورده‌های PCR ۷۴۲
چندشکلی طولی در قطعه‌های حاصل از هضم آنزیم محدودگر ۷۴۲
جهش‌زایی در محیط خارج از موجود زنده ـ ۷۴۳
جهش‌زایی اختصاصی جایگاه ۷۴۳
فنون دورگه‌سازی اسید نوکلئیک ۷۴۶
پروب‌های اسید نوکلئیک ۷۴۶
دورگه‌سازی اسید نوکلئیک ۷۴۶
دورگه‌سازی سلول سوماتیک ۷۴۷
دورگه‌سازی در مکان ۷۴۷
دورگه‌سازی درجای فلئورسنس ۷۴۷
دورگه‌سازی در جای فلئورسنس با قدرت جداسازی بالا ۷۴۷
فنون الکتروفورز ۷۴۸
ژل ۷۴۹
الکتروفورز ۷۵۰
آگارز ۷۵۰
بافر ۷۵۱
الکتروفورز تمایلی ۷۵۱
الکتروفورز ترکیب مونینه‌ای حساس ۷۵۱
پس‌ماندگی ژل یا تأخیر حرکت در ژل ۷۵۱
آنالیز حذف ۷۵۱
کروماتوگرافی تمایلی ۷۵۲
پشم شیشه‌ی پلی (U) ۷۵۲
کروماتوگرافی مایع ـ واسرشته با کارایی بالا ـ ۷۵۲
کروماتوگرافی تعویض یونی ۷۵۲
الکتروفورز روی ژل ۷۵۲
۱. الکتروفورز روی ژل پلی‌اکریل امید ۷۵۳
۲. الکتروفورز ژلی وارونه میدان ۷۵۵
۳. الکتروفورز ژلی با میدان متغیر ۷۵۵

۴. الکتروفورز ژلی گرادیان واسرشتی ۷۵۷
۵. ARMS ۷۵۷
۶. روش آلیگونوکلئوتیدهای ویژه‌ی آللی، ASOH ۷۵۸
۷. روش چندشکلی ساختار فضایی تک‌رشته‌ای، SSCP ۷۶۰
فنون ردیف‌یابی (بازهای) DNA ۷۶۲
روش ماکسام و گیلبرت، روش شیمیایی
تعیین ردیف بازی DNA ۷۶۴
توالی نسل بعد ۷۶۶
توالی‌یابی اگزوم ۷۷۰
ردیف‌یابی پیرو ۷۷۲
توالی‌یابی ختم‌دهنده‌ی برگشت‌پذیر
(معکوس) ۷۷۳
ردیف‌یابی با سنتز ۷۷۳
چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی ۷۷۴
DNAی ماهواره‌ای ۷۷۹
ریزماهواره‌ها ۷۷۹
کاربردهای بالینی ردیابی ژنی ۷۸۰
آزمون ریزماهواره‌ای ۷۸۱
ماهوارک، ماهواره‌ی کوچک ۷۸۲
ماهوارک DNA، ماهواره‌ی کوچک DNA ۷۸۲
نشانگرهای ماهوارکی ۷۸۲
چندشکلی‌های طولی DNA با تغییرپذیری
زیاد ۷۸۳
DNAی مینی ماهواره با تغییرپذیری زیاد ۷۸۳
تکرارهای پشت‌سرهم متغیر، بخش‌های
تکرارشونده‌ی پیاپی گوناگون، تکرارهای
پشت‌سرهم با تعداد باز متغیر ۷۸۳
اسپکتروسکوپی توده ۷۸۴
انتقال اسیدهای نوکلئیک ـ بلات‌ها ۷۸۴
۱. بلات ساترن، لکه‌گذاری ساترن، انتقال
ساترن ۷۸۴
۲. بلات نقطه، بلات خال ۷۸۵
۳. بلات نورترن، لکه‌گذاری نورترن، انتقال
نورترن ۷۸۵
۴. انتقال وسترن، بلات وسترن ۷۸۷
۵. الکتروبلاتینگ ۷۸۹
۶. لکه‌گذاری گونه‌ای، لکه‌گذاری زو ۷۸۹
۷. لکه‌گذاری سه‌لایی لکه‌گذاری تریپلکس ـ ۷۸۹
۸. خودپرتونگاری (اتورادیوگرافی) ۷۹۰
مطالعات ژنتیک برگشتی، ژنتیک معکوس ۷۹۰
ژن گزارشگر ۷۹۰
هدف‌گیری ژنی ۷۹۱
فناوری انگشت‌نگاری DNA در پزشکی قانونی
و باستان‌شناسی ۷۹۴
چندشکلی یا تغییر شکل در قطعه‌های
حاصل از هضم با آنزیم‌های محدودگر ۷۹۵
کاربردهای انگشت‌نگاری DNA با جزئیات
بیش‌تر ۸۰۲
الف) مطعات خویشاوندی ۸۰۲
ب) تعیین جنسیت از طریق بررسی DNA ۸۰۳
ج) باستان‌شناسی ۸۰۳
DNAی چند شکلی ازدیاد یافته‌ی تصادفی ۸۰۴
فناوری ریزآرایه‌های DNA ۸۰۵
مراحل پایه‌ای فن ریزآرایه‌ی DNA ۸۰۷
ساخت آرایه ۸۰۸
الف) شیمی نگهدارنده یا سطح اسلاید ۸۰۸
ب) سنتز آرایه و نقطه‌گذاری با قطع
cDNA ۸۰۹
سنتز آرایه و نقطه‌گذاری با آلیگونوکلئوتیدهای
سنتتیک ۸۱۰
دورگه‌سازی ژنومی مقایسه‌ای ۸۱۰
نشانه‌ها و شاخص‌های آنالیز کروموزومی/
ریزآرایه‌ی CGH ۸۱۱
ناهنجاری‌های چندگانه‌ی مادرزادی ۸۱۲
مشکلات یادگیری و ذهنی بدون توضیح
و ناهنجاری‌های نمو و تکوین عصبی ۸۱۲
ابهام جنسی ۸۱۲
کاربردهای فناوری ریزآرایه‌ی DNA ۸۱۲
مهندسی پروتئین ۸۱۳
فناوری ریزآرایه‌ی پروتئین ۸۱۳

فناوری اپتامر، راهکاری نو در تشخیص و درمان
بیماری‌ها و کاربردهای آنها ۸۱۴
ساختار و خواص ۸۱۴
مزایای اپتامر بر پادتن‌ها ۸۱۶
کاربردهای اپتامر در علوم زیستی و پزشکی ۸۱۶
انتقال اپتامرها روی مولکول‌های هدف خود ۸۱۸
فناوری نانو در پزشکی مولکولی و تشخیص
آزمایشگاهی ۸۲۰
مقدمه ۸۲۰
کاربردهای پزشکی فناوری نانو ۸۲۱
کاربرد فناوری نانو در تشخیص آزمایشگاهی ۸۲۱
شناسایی چندشکلی‌های نوکلئوتیدی ۸۲۴
شناسایی ژن‌های بیماری‌زا ۸۲۴
ردیابی میکروارگانیسم‌ها ۸۲۴
ردیابی ویروس‌ها ۸۲۵
تشخیص و درمان سرطان ۸۲۵
نتیجه‌گیری و چشم‌انداز ۸۲۸
روش فزون‌سازی پروب وابسته به الحاق چندگانه
و کاربردهای آن در تشخیص سرطان و
بیماری‌های ژنتیکی ۸۲۹
مقدمه ۸۲۹
روش MLPA ۸۳۱
پروب‌های MLPA ۸۳۳
مزایای روش MLPA ۸۳۳
محدودیت‌های روش MLPA ۸۳۴
کاربردهای MLPA ۸۳۶
شناسایی جهش‌های نقطه‌ای ۸۴۱
RT-MLPA ۸۴۲
فن ذوب DNA با تفکیک بالا و کاربردهای راهبردی
آن، به‌ویژه در ژنتیک مولکولی پزشکی ۸۴۳
مقدمه ۸۴۳
ویژگی‌های اصلی فن HRM ۸۴۴
کاربردهای اصلی و مهم HRM ۸۴۴
نحوه‌ی انتخاب طول قطعه و اصول طراحی
پرایمر در فن HRM ۸۴۸
نحوه‌ی کار با نرم‌افزار HRM ۸۴۹
آنالیز HRM ۸۴۹
دستگاه‌های HRM ۸۵۱
عیب‌یابی واکنش HRM ۸۵۳
نمونه‌هایی از وضعیت‌های دشوار اخلاقی ۸۵۵
تشخیص پیش از تولد ۸۵۵
آزمون پیش‌بینی در دوران کودکی ۸۵۷
دلالت‌هایی بر درگیری‌ها برای خانواده
بلافصل ۸۵۸
دلالت‌هایی مبنی بر درگیری برای خانواده‌ی
در گستره‌ی وسیع‌تر ۸۵۸
رضایت آگاهانه در بررسی ژنتیکی ۸۵۹
چکیده‌ی نکات کلیدی ۸۶۱
مراجع و منابع مورد استفاده ۸۶۲

• **فصل ۱۵ سلول بنیادی: ویژگی‌ها، انواع و توانمندی‌ها ۸۶۹**
مقدمه ۸۶۹
سلول بنیادی چیست؟ ۸۷۱
رده‌بندی سلول بنیادی براساس توانایی
تمایز ۸۷۱
ویژگی‌های عمومی سلول‌های بنیادی ۸۷۱
انواع سلول‌های بنیادی براساس منشأ
جداسازی ۸۷۳
جداسازی سلول‌های بنیادی رویانی ۸۷۵
سلول بنیادی چندتوان القاشده در پژوهش
و درمان بیماری‌ها ۸۷۵
Pou5f1. ..... ۸۷۶
SOX2. ..... ۸۷۶
روش‌های تولید سلول‌های بنیادی چند
توان ۸۷۷
پایداری ژنومی در برنامه‌ریزی دوباره ۸۸۰
روش‌های جدید برای ایجاد سلول‌های بنیادی
چند توان از منابع سلولی متفاوت ۸۸۱
نمونه‌هایی از عامل‌های رونویسی القاکننده‌ی
تمایزپایی ترانس ۸۸۱
برنامه‌ریزی دوباره با میانجیگری ریزRNAها ۸۸۲

آزمون‌های آزمایشگاهی برای تعیین سلول‌های بنیادی رویانی ۸۸۲
تحریک سلول بنیادی رویانی برای تمایز به سلول ویژه ۸۸۳
کشت سلول‌های بنیادی در آزمایشگاه‌ها ۸۸۴
کنترل رفتار سلول‌های بنیادی ۸۸۸
کاربردهای جاری و چشم‌انداز مطالعه سلول‌های بنیادی ۸۸۸
پرسش‌های کلیدی پیرامون سلول‌های بنیادی ۸۹۳
آیا سلول‌های iPS متفاوت از سلول‌های Es هستند؟ ۸۹۴
چکیده‌ی نکات کلیدی ۸۹۶
مراجع و منابع مورد استفاده ۸۹۷

• فصل ۱۶ تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی... ۹۰۱
مقدمه ۹۰۱
تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی ۹۰۳
کاربردهای PGD ۹۰۴
ضرورت انجام PGD ۹۰۵
چرخه‌ی درمانی PGD ۹۰۶
انتقال رویان ۹۰۹
روش‌های متفاوت تشخیصی به‌کاررفته در PGD ۹۰۹
مشکلات مربوط به PCRی تک‌سلولی ۹۱۱
تکثیر کُلّ ژنوم ۹۱۲
روش‌های مربوط به تشخیص جهش ۹۱۳
میزان موفقیت PGD ۹۱۳
معایب PGD ۹۱۳
مسائل اخلاقی مربوط به PGD ۹۱۴
نتیجه‌گیری ۹۱۶
چکیده‌ی نکات کلیدی ۹۱۸
مراجع و منابع مورد استفاده ۹۱۹

• فصل ۱۷ طرح ژنوم انسان... ۹۲۱
مقدمه ۹۲۱
ترانس‌کریپتوم ۹۲۶
پروتئوم/ پروتئومیکس ۹۲۸
نوتریژنتیک ۹۲۹
نوتریژنومیکس ۹۲۹
طرح ژنوم انسان ۹۳۰
تعریف ۹۳۰
آغاز طرح ژنوم انسان ۹۳۱
هدف‌های اصلی طرح ژنوم انسان ۹۳۲
ژنومیک کارکردی، ژنومیک عملکردی ۹۳۷
ژن نامزد ۹۳۸
توالی‌یابی اگزوم ۹۳۹
شماری از موضوع‌های طرح IHGP ۹۳۹
مباحث اخلاقی، قانونی، حقوقی و اجتماعی طرح بین‌المللی ژنوم انسانی ۹۴۱
چکیده‌ی نکات کلیدی ۹۴۴
مراجع و منابع مورد استفاده ۹۴۵

• فصل ۱۸ مداخله‌ی RNA و ریز RNA در پیدایش و درمان بیماری‌ها ۹۴۹
مقدمه ۹۴۹
الف) الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس ۹۴۹
ب) ریبوزیم‌ها ۹۵۲
تاریخچه و منظر کلی ۹۵۳
برخی از آنزیم‌ها و مفاهیم ضروری در فرایند RNAi ۹۵۴
آنزیم اندونوکلئاز اختصاصی III به نام Dicer ۹۵۴
سازوکار کارکرد RNAi ۹۵۶
الف) مرحله‌ی نخست (تولید siRNAهای دو رشته‌ای) ۹۵۶
ب) مرحله‌ی دوم (مرحله‌ی اثرگذار) ۹۵۶
RNAiی درون هسته و نقش آن‌ها ۹۵۸
الف) متیله شدن DNA با واسطه‌ی RNA ۹۵۸
ب) تشکیل هتروکروماتین با واسطه RNA ۹۵۸
الگوی پیشنهادی مربوط به چگونگی کارکرد RdRp ۹۵۹

راهکارهای استفاده از siRNA ۹۶۰
۱. روش مستقیم ۹۶۰
۲. استفاده از ناقلین بیان مناسب ۹۶۱
طراحی siRNA کارآمد و سودمندی آن ۹۶۲
افزایش بازدهی RNAiها ۹۶۲
تأیید مهار اختصاصی ژن در سلول ۹۶۳
کاربردهای اصلی siRNA ۹۶۳
مقدمه ۹۶۳
جمع‌بندی کاربردهای اصلی siRNA ۹۶۷
چالش‌های اصلی پیرامون کارآمدی siRNAها
در شرایط in vivo ۹۶۸
نقش ریزRNAها در تنظیم بیان ژن،آپوپتوز و... ـ ۹۶۹
مقدمه ۹۶۹
ژن‌های بیان‌کننده‌ی ریزRNAها ۹۷۱
پردازش و تولید ریزRNAها ۹۷۲
الف) مرحله‌ی نخست ۹۷۲
ب) مرحله‌ی دوم ۹۷۲
ج) مرحله‌ی سوم ۹۷۲
د) مرحله‌ی چهارم ۹۷۲
ه) مرحلهی پنجم ۹۷۲
پردازش ریز RNAها در گیاهان و... ..... ۹۷۳
نامگذاری ۹۷۶
تنوّع کارکرد ۹۷۶
نقش ریزRNAها در بروز بیماری، به‌ویژه سرطان ـ ۹۷۷
آپوپتوز ۹۸۱
ریزRNAها و آپوپتوز ۹۸۲
ریزRNAهای pro-apoptotic ۹۸۳
ریزRNAهای Anti-Aopototic ۹۸۴
ریزRNAهای دیگر درگیر در آپوپتوز ۹۸۵
مقایسه‌ی siRNA و ریزRNA و چشم‌انداز ۹۸۶
چکیده‌ی نکات کلیدی ۹۸۸
مراجع و منابع مورد استفاده ۹۸۹

• **فصل ۱۹ lncRNAها: جایگاه، سازوکارهای کارکردی و هدف‌های تشخیصی و درمانی ۹۹۵**
مقدمه ۹۹۵
معرفی lncRNAها ۹۹۷
رده‌بندی lncRNAها ۹۹۷
روش مطالعه‌ی lncRNAها ۹۹۷
تکامل زیستی ژن‌های lncRNA ۹۹۸
ORFهای lncRNAها ۹۹۹
ساختار ژنومی lncRNAها ۹۹۹
ساختار ثانویه‌ی lncRNAها ۹۹۹
میزان بیان lncRNAها در مقایسه با سایر
RNAها ۱۰۰۰
مکان‌یابی درون‌سلولی lncRNAها ۱۰۰۱
میان‌کنش پن lncRNAها و دیگر عامل‌های
سلولی ۱۰۰۱
سازوکارهای کارکرد lncRNAها ۱۰۰۱
تنظیم تخریب mRNA توسط مولکول
lncRNA ۱۰۰۳
تنظیم ترجمه‌ی پروتئین توسط مولکول‌های
lncRNA ۱۰۰۴
نقش lncRNAها بر چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز ـ ۱۰۰۴
فعالیت‌های اپی‌ژنتیکی lncRNAها ۱۰۰۴
فعالیت lncRNAها در فرایند پردازش متناوب ـ ۱۰۰۸
فعالیت lncRNAها در کنترل آمدوشد
مولکول‌ها بین هسته و سیتوپلاسم ۱۰۰۸
فعالیت lncRNAها درحفظ حالت چندتوانی ـ ۱۰۰۸
ارتباط عمیق بین کارکرد lncRNAها
و ریزRNAها ۱۰۰۹
تولید ریزRNA از طریق lncRNAها ۱۰۱۰
همراهی ژنتیکی lncRNAها و سرطان ۱۰۱۰
نقش‌های تنظیمی lncRNAها در سرطان:
انکوژن‌ها یا ژن‌های سرکوبگر تومور ۱۰۱۲
نقش lncRNAها در توسعه‌ی متاستاز ۱۰۲۱
lncRNAها به‌عنوان عامل‌های تشخیص
و پیش‌آگهی سرطان ۱۰۲۵
ژن‌های کاذب ۱۰۲۶
تنظیم نامناسب ژن‌های کاذب در سرطان ـ ۱۰۲۶
ژن‌های کاذب به‌عنوان عامل‌های تشخیصی
و پیش‌آگهی ۱۰۲۷

کاربرد lncRNAها به‌عنوان هدف‌های درمانی ـ ۱۰۲۸
الف) هدف‌گیری جایگاه ژنومی lncRNA ـ ۱۰۲۸
ب) هدف‌گیری ساختار اولیه lncRNA ـ ۱۰۲۸
ج) هدف‌گیری ساختار دوم/ و یا سوم lncRNA توسط اپتامرها ـ ۱۰۳۱
کاربرد lncRNAها به عنوان دارو ـ ۱۰۳۱
محدودیت کاربرد lncRNA به‌عنوان دارو ـ ۱۰۳۳
داده‌ی پایگاه‌های ردیابی lncRNAها ـ ۱۰۳۳
جمع‌بندی ـ ۱۰۳۴
چکیده‌ی نکات کلیدی ـ ۱۰۳۶
مراجع و منابع مورد استفاده ـ ۱۰۳۶

• **فصل ۲۰ ویرایش هدف‌دار ژنوم با میانجیگری نوکلئازهای مهندسی‌شده: رویکردی نو در ژن‌درمانی ـ ۱۰۴۷**
مقدمه ـ ۱۰۴۷
۱. مگانوکلئازها ـ ۱۰۴۹
۲. ایندونوکلئازهای انگشت‌روی ـ ۱۰۵۱
۳. نوکلئازهای افکتور شبه‌فعال‌کننده‌ی رونویسی ـ ۱۰۵۲
۴. سیستم CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۵۶
جمع‌بندی ـ ۱۰۵۷
چکیده‌ی نکات کلیدی ـ ۱۰۵۸
مراجع و منابع مورد استفاده ـ ۱۰۵۸

• **فصل ۲۱ CRISPR/Cas9: ابزار قدرتمند مولکولی برای ویرایش ژنوم: از آزمایشگاه تا بالین برای درمان بیمارهای ژنتیکی ـ ۱۰۶۳**
مقدمه ـ ۱۰۶۳
CRISPR/CAs9 در ایمنی اکتسابی باکتری‌ها ـ ۱۰۶۶
سازوکار عمل CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۷۰
CIRCLE-seq ـ ۱۰۷۱
انواع سیستم‌های ترمیم و کاربرد آن‌ها در CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۷۳
تنظیم هدفمند در سطح رونویسی ـ ۱۰۷۳
هدف‌گیری اختصاصی توسط CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۷۳
حوزه‌های مرتبط با پیشرفت‌های فنی سیستم CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۷۵
ترمیم دورشته ـ ۱۰۷۵
نوکلئازها ـ ۱۰۷۵
انتقال ـ ۱۰۷۶
شماری از اصلی‌ترین کاربردهای ـ ۱۰۷۶
CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۷۷
الف) مطالعات بر پایه‌ی سلول و in vivo در حیوانات الگو ـ ۱۰۷۷
ب) سیستم CRISPR/Cas9 و الگوهای بیماری ـ ۱۰۷۸
ج) زیست‌شناسی مصنوعی ـ ۱۰۷۸
د) ژن‌درمانی برای بیماری‌های ژنتیکی ـ ۱۰۸۰
ه) مطالعات اپیژنتیکی مؤثر بر بیماری ـ ۱۰۸۱
و) CRISPR/Cas9 ادغام شده برای نقشه‌یابی de novo برهم‌کنش‌های ژنتیکی ـ ۱۰۸۲
ز) آلتوسازی هاپلوانسولینمی مادرزادی با سلول‌های بنیادی جنینی فاقد ABCC8 تولیدشده با روش CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۸۳
چالش‌های استفاده از قیچی مولکولی در کاربردهای درمانی ـ ۱۰۸۴
نظری بر چشم‌انداز کاربردهای درمانی روش CRISPR/Cas9 ـ ۱۰۸۵
ملاحظات اخلاقی و اجتماعی ـ ۱۰۸۷
جمع‌بندی ـ ۱۰۸۸
چکیده‌ی نکات کلیدی ـ ۱۰۸۹
مراجع و منابع مورد استفاده ـ ۱۰۸۹

بخش ۴ پیوست‌ها

رایج‌ترین نشانه‌های اختصاری معمول در ژنتیک مولکولی پزشکی ـ ۱۰۹۵
نمایه ـ ۱۱۰۷

فصل ۱

تاریخچه و جایگاه ژنتیک در پزشکی

من فکر می‌کردم ژنتیک یک زیرمجموعه از علم پزشکی است اما اکنون فکر می‌کنم علم پزشکی زیرمجموعه‌ای از ژنتیک است

جی. بورتون هالدین

مقدمه

JPH.ir

تاریخ گویای این واقعیت است که بسیاری از کشفیات در حوزه علوم زیستی در مسیر تحول خود، هر از گاهی به نقاط عطفی دست یافته است. به‌طور مثال یافته‌های غافلگیرکننده گریگور مندل[1] که در ۱۸۶۵ میلادی ارائه شد، بیش از یک از نصف قرن طول کشید تا مورد توجه قرار گیرد. تا حدود سال ۱۹۰۰ شناخته شده بود که ژن‌ها در کروموزوم‌ها قرار دارند و کروموزوم‌ها در هسته سلول‌ها یافت می‌شوند. اما تا آن زمان هیچ‌کس نمی‌دانست که ژن‌ها از چه ساخته شده‌اند و چگونه عمل می‌کنند. در سال ۱۹۵۳ توسط واتسن و کریک[2] ساختار مولکولی DNA کشف شد و این کشف بزرگ، راه را برای درک چگونگی عملکرد ژن‌ها و نحوه انتقال صفات ارثی از والدین به فرزندان هموار کرد. در سال ۱۹۷۰ با کشف آنزیم‌های برش‌دهنده DNA، امکان دستکاری ژن‌ها و انتقال آن‌ها از یک موجود به موجود دیگر فراهم شد و این امر زمینه‌ساز پیدایش فناوری‌های نوین در زیست‌شناسی و پزشکی گردید. در سال ۱۹۹۰ پروژه ژنوم انسان آغاز شد و در سال ۲۰۰۳ با موفقیت به پایان رسید. این پروژه بزرگ، نقشه کامل ژن‌های انسان را در اختیار پژوهشگران قرار داد و راه را برای درک بهتر بیماری‌ها و توسعه روش‌های تشخیص و درمان هموار کرد. امروزه ژنتیک پزشکی در تمام زمینه‌های پزشکی نقش دارد و تقریباً هیچ رشته‌ای از آن بی‌نیاز نیست.

1. Gregor Mendel
2. Watson and Crick

این، نتایج جستجوگر و رو به رشدی را به همراه آورده است.

کارهای اولیه

رشد و توسعه‌ی ژنتیک در خلال سده‌ی بیستم و به‌ویژه در ربع دهه‌ی آخر و تا به امروز خیره‌کننده بوده است. در سال ۱۹۰۰ اصول مندل در انتظار کشف دوباره‌ی خود به سر می‌بردند. کروموزوم‌ها به سختی قابل مشاهده بودند و دانش ژنتیک مولکولی اصلاً وجود نداشت.

در مقایسه هنگام تجدید نظر کامل کتاب حاضر بیش از ۱۶۰۰۰ اختلال با صفت تک‌ژنی شناسایی شده است که البته بیش‌تر آن‌ها به شکل اتفاقی نادر هستند. اما بر روی هم بین ۱ درصد تا ۲ درصد از جمعیت عمومی را در هر زمان مبتلا می‌سازند. مدیریت و کنترل این بیماری‌ها در افراد مبتلا و طیف وسیع خانواده‌های آن‌ها چالش مهمی برای ژنتیک بالینی و تخصص‌های مرتبط دیگر ایجاد کرده است.

کروموزوم‌ها در سطح بسیار پیچیده و فوق‌العاده دقیق توسط فنون **ریزآرایه**[1] قابل بررسی هستند و **توالی‌یابی نسل بعد**[2] کشف ژن‌ها را دگرگون کرده و آزمون‌های ژنتیکی در سطح بالینی استقرار یافته. تعداد فنوتیپ‌ها با مبنای مولکولی شناخته‌شده حدود ۵۵۰۰ و شمار ژن‌ها با فنوتیپ‌های جهش‌یافته رقمی در حدود ۳۴۰۰ عدد را شامل می‌شود. همچنین ناهنجاری‌های مادرزادی ۱ در ۴۰ مورد از همه‌ی نوزادان به‌طور آشکار (۲۵ درصد) آشکار شده. این ناهنجاری‌ها مسئول ۳۰ درصد تا ۴۵ درصد مرگ دوره‌ی پیرامون تولد و کودکی تا سن ۱۰ سالگی هستند. یک ناهنجاری منفرد را می‌توان به عنوان بدریختی، تغییر شکل یا از هم‌گسیختگی (دیسپلازی) یا گسیختگی دسته‌بندی کرد. ناهنجاری‌های چندگانه به‌صورت توالی، سندرم یا وابستگی دسته‌بندی می‌شوند.

ناهنجاری‌های مادرزادی به‌وسیله‌ی عدم تعادل کروموزومی، نقایص تک‌ژنی، وراثت چندعاملی یا عامل‌های تراتوژنیک ایجاد می‌شوند. بیش‌تر بدریختی‌های منفرد یا ایزوله مانند نقایص مادرزادی قلبی ایزوله و نقایص لوله‌ی عصبی وراثت چندعاملی نشان می‌دهند در حالی که بیش‌تر دیسپلازی‌ها یک سبب‌شناسی تک‌ژنی دارند.

بسیاری از بدریختی‌های مادرزادی مانند شکاف لب یا کام، نقایص مادرزادی قلب و نقایص لوله‌ی عصبی از نظر سبب‌شناسی ناهمگون‌اند، به‌طوری که هنگام مشاوره باید بررسی کرد که آیا این بدریختی‌ها ایزوله هستند یا با اختلالات دیگر همراه‌اند. مشخص شده است بسیاری از عامل‌های محیطی تأثیر ناهنجاری‌زایی دارند و در دوران بارداری باید مراقبت زیادی در جهت پرهیز از تماس با این عامل‌ها انجام گیرد.

انقلاب عظیم در ژنتیک

تحولات شگرف به این درک منجر شد که ژنتیک تقریباً در هر قلمرو و شاخه‌ای از علوم پزشکی دارای اهمیت فوق‌العاده‌ای است. کشفیات اخیر نه‌تنها تأثیری عمیق در مورد بیماری‌های نادر مرموز و مبهم داشته است بلکه در مورد بسیاری از بیماری‌های اکتسابی رایج در سنین بزرگسالی مانند بیماری‌های قلبی ـ عروقی، بیماری‌های روانی و سرطان‌ها از تأثیر شگرفی برخوردار بوده و بر رشته‌هایی مانند [illegible] تعیین عمر طولانی و همچنین گوناگونی فیزیولوژیکی و مقاومت‌ها اثرگذار بوده است.

در نتیجه امروزه «ژنتیک» را در پهنه‌ی وسیعی، فلات‌گونه از علوم پزشکی می‌دانند که بخش مهم و قابل توجهی از برنامه‌ی درسی دانشجویان پزشکی را در سطوح متفاوت ـ از پایه تا بالینی ـ تشکیل می‌دهد.

برای نشان دادن رشد چشمگیر دانش ژنتیک به ویژه در حوزه‌ی پزشکی مولکولی در این اثر، ساخت را با مرور برخی از برجسته‌ترین مطالب، جایگاه و رخدادهای مهم در تاریخ ژنتیک پزشکی آغاز می‌کنیم و در ارتباط با اهمیت فهم نقش آن در پزشکی، تا آن‌جا که حجم کتاب اجازه دهد بسیاری از راهبردی‌ترین مباحث ژنتیک مولکولی پزشکی و بالینی، اهمیت پیشرفت‌های جدید و چشم‌انداز آن مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

---

1. Microarray
2. Next generation sequencing, NGS

هنوز بحثهو اتفاق مشخص نیست که نسل‌های انسان‌نمون یا **هومینینه‌ها** چه زمانی بر روی آبن سیاره بدنبال نمدند، اما بر اساس توافق حداری علمی، ظهور هومینیس‌ها ساکن است زمانی در حدود ۴۰۰ هزار سال پیش در شرق آفریقا رخ داده باشد. منطقی است که اولین اجداد مشترک انسان به انداژه‌ی ما در مورد مباحث مربوط به پزاک کنجکاو بوده‌اند و ماننا امروز، نیاز کودکان با محیط‌های طاهر، فیزیکی را آزمایش کرده‌اند. طلوع‌ها در Chakhra از Babylonia (عراق امروز) که به ۶۰۰۰ سال پیش برمی‌گردد، نمونه‌هایی را نظر بر انتقال ویژگی‌های از نسل انسان نمی‌دهد. اگرچه هر نوع از تلاش‌های نخستین برای بی بردن به اسرار ژنتیک در اثر فقدان کامل اطلاعات و فهم فرایندهای پایه‌ای مانند مفهوم بارداری و تولید مثل با مشکل روبه‌رو می‌شد.

فلاسفه و پزشکان اولیه مانند ارسطو و افلاطونی با توانع حتی نتیجه‌گیری کردند که ویژگی‌های اصلی انسان توسط منی مرد تعیین می‌شود و حتی فاقدگی به عنوان یک محیط کشت و وعده‌ای به مانند‌ی یک اکوسیستم عمل می‌کند. تصور می‌شود که منی توسط کل بدن تولید می‌شود از این رو تولید نسرانی طاس از بدن‌ی طاس توجه می‌کند. این عقاید تا سده‌ی هفدهم رایج بود، زمانی که دانشمندان طلانی مانند **آنتون هوک**[1] و **دگراف**[2] وجود اسپرم و تخمک را تشخص دادند و جایگاهی انتقال صفات توارثی را نیز به اولاد آن توضیح دادند.

نیکولاس آشلاف علی در سده‌های ۱۸ و ۱۹ میلادی، نماد عالاقه‌مندی نهایی دانشمندان و پزشکان به علم وراثت بود که در این آن‌ها نام دو تن بیش از سی‌خورند. **پیر لوئی موپرتوئی**[3] طبعی‌دان فرانسوی، صفات وراثتی مانند انگشتان اضافی **ژوزف آدامز**[4] و فقدان دندان

1. Hemunculoses
2. Lovanvolcheb
3. DeOmul
4. Pierre Louis de Maupertuis
5. Polydactyly

اپیتیسم[5] را مطالعه کرد و از مطالعه‌ی نتیجه‌ها نتیجه‌گیری کرد که این دو اختلال به نسبه‌های متفاوت به ارث می‌رسند. **ژوزف آدامز**[6] (۱۸۱۸-۱۸۵۶) پزشک انگلیسی نیز نشان داد که سازوکارهای متفاوتی برای وراثت وجود دارد و رساله‌ای برای سومین ویژگی‌های فرعی وراثتی بیماری‌ها منتشر کرد که اساس مشاوره‌ی ژنتیک در نظر گرفته شد.

ژنتیک متندلی

نبوغی علمی مانند با گیاه‌های برجسته‌ای یک کشیش فرنسی به نام **گریگور متندل** (۱۸۲۲-۱۸۸۴) آغاز شد که در سال ۱۸۶۹ نتایج آزمایش‌های خود را به انجمن طرح طبعی برنو[7] در بوهمن[8] - مکان کنونی برنو[9] در جمهوری چک - ارائه کرد (شکل ۱-۱). مدت کوتاهی پس از آن، مشاهدات متندل توسط این جامعه در نشریه‌ای علمی انتشار یافت. کردند اما تا سال ۱۹۰۰، یعنی ۱۶ سال پس از مرگ او، که تقریباً به بهنه‌ای فراموشی سپرده شده در این سال برای نخستین بار اهمیت کارهای متندل شناخته شد در قبال کارهای متندل را می‌توان کشف ژن‌ها و چگونگی وراثت آن‌ها در نظر گرفت.

واژه‌ی ژنی[10] برای نخستین بار در سال ۱۹۰۹ توسط یک گیاه‌شناس هلندی به نام **جانسن**[11] به کار رفت که خود واژه‌ی دیگری به نام **پانژن**[12] ابداع نموده توسط **دوریس**[13] گرفته شده است. ژنی به نهنه‌ای خود متنق از کلمه‌ی **پانژنزیز**[14] است که توسط دوریس در سال ۱۸۶۸ ابداع شد. برای فرضیه‌ی از روش‌های برجسته‌ی متندل، واژه‌ی فنوتیپ[9] هم‌اکنون برای گیاه‌های متفاوت پزاکی که توسط صفات تک‌ژنی

6. Albinism
7. Joseph Adams
8. Brun
9. Bohmer
10. Beas
11. Johannsen
12. Pangen
13. Dovries
14. Pangenesis

شکل ۱-۱ ● گریگور مندل (۱۸۸۴-۱۸۲۲) پدر ژنتیک، در حال مطالعه‌ی صفات نخود فرنگی.

مشخص می‌شود و برای اخلاقی که در آن قدیمی در یک زن رخ می‌دهد، به کار می‌رود.

مندل در آزمایش‌های باکتری خود سر رویی گیاه نخودفرنگی صفات متضاد را مورد مطالعه قرار داد و در هر آزمایش از پاره‌های از نخودفرنگی که تنها در یک صفت متفاوت بودند استفاده کرد. برای نمونه، هنگامی که او نمونه‌های گیاهی با صفات خالص متفاوت مانند ویژگی‌های زرد سبز، صاف چروکیده یا با ساقه‌ی بلند یا با کوتاهی، با ساقه‌ی کوتاه آمیزش می‌داد، همه‌ی گیاهان با رنگ‌های نسل اول، برای نمونه، دارای ساقه‌ی بلند می‌شدند. اگر گیاهان نسل اول خودگشنی انجام می‌دادند، به ترتیب ۳ به ۱ گیاهان ساقه‌بلند و ساقه‌کوتاه به دست می‌آمد (شکل‌های ۱-۲ تا ۱-۴). صفاتی که در نسل اول خود را نشان دادند، صفات **غالب** و صفاتی را که در نسل دوم آشکار نشدند، صفات **مغلوب** نامیده شدند.

با بررسی نتیجه‌ی نتایج مندل، متوجه شد که این نتایج البته حدی خوب است که به نظر واقعی نمی‌آید[1] و در واقع متوجه شد که نسبت‌های تقریباً ۳:۱ مستدل تقریباً همان نتایجی است که فیلمون آماربرستی پیش می‌کند. یک توضیح احتمالی این است که او ممکن است تنها نتایجی را که با فرضیه‌ی تکوینی‌اش مطابقی بوده است، منتشر کرده باشد. اما حقیقت امر هرچه باشد، رضایت‌ها نشان داد که تفسیرهای مندل از نتایج کارهایش کاملاً درست بوده است.

پیشنهاد مندل این بود که هر یک از صفات گیاهی که او مورد مطالعه قرار داده بود، توسط یک جفت عامل کنترل می‌شود که هر کدام از آن‌ها از یکی از والدین به ارث می‌رسد.

گیاهان دورگه‌ی حاصل را که دو تن یکسان داشته و برای آمیزش آماده به کار رفتند **هیبرید**[2] (اخلاقی) نامیدند. گیاهان دورگ با همین نسل اول که هر کدام از آن‌ها یک تن بلندی و یک تن کوتاهی ساقه را داشتند **هترزیگوت**[3] (اخلاقی) نامیده می‌شود.

ژن‌های مسؤول صفات متضاد را **آلومورف**[4] یا به اختصار **آل**[5] می‌نامند. آل در واقع یکی از دو یا چند شکل مقابلی از ژن است که روی یک کروموزوم در محل جایگاه که شکل‌های دیگر آن قرار دارند، جای دارد. در نتیجه هایتوزیگوت به آن‌هایی هر جایگاه یک آل وجود دارد.

وقتی دیگر برای تعیین ژنوتیپ[6] فرد از لحاظ مسأله ترسیم مربعی به نام **پانت**[7] است (شکل ۱-۵). این مربع در واقعه با جایگاهی تکوینی ژن‌ها درجه‌ی های بزرگ بیش‌تر استفاده می‌شود.

بر پایه‌ی تجارب مندل بر روی نخود فرنگی، سه اصل استنباط شد. این اصول با فیلمون نامیده **اصل یکنواختی**[8]

1. Too good to be true
2. Heterozygote
3. Heterozygote
4. Allelomorph
5. Allele
6. Genotype
7. Punnet square
8. Law of uniformity

آموزش حل اول: ژنوتیپ والدها، مغلوب است

نتایج حاصل از آزمایش (F2) را بررسی کنید.

آموزش حل دوم: F_2 را بررسی کنید

شکل ۲.۱ ● نمونه‌ای از آزمایش‌های پاک‌نگری صفت (ژن گیاه نخودفرنگی و برای یک صفت مشخص (دانه‌های صاف یا چروکیده).

آموزش حل اول: ژنوتیپ والدها، صاف و چروکیده

F_2 را بررسی کنید.

آموزش حل دوم: F_2 را بررسی کنید

شکل ۲.۱ ● نمونه‌ای از آزمایش‌های پاک‌نگری صفت (ژن گیاه نخودفرنگی و برای یک صفت مشخص (دانه‌های صاف یا چروکیده).