

ژنتیک ملکولی بیماری‌ها در انسان

تدوین

دکتر زهرا حجتی و دکتر مجید متولی باشی

(اعضاء هیئت علمی دانشگاه اصفهان، بخش ژنتیک)

فرانک قاضی شهرباف

(کارشناسی ارشد ژنتیک)

دانشگاه اصفهان

۱۳۹۱

سرشناسه	:	حجتی، زهره، ۱۳۴۴ -
عنوان و نام پدیدآور	:	ژنتیک ملکولی بیماری‌ها در انسان/ زهره حجتی، مجید متولی‌باشی، فرانک قاضی شعیراف.
مشخصات نشر	:	اصفهان: دانشگاه اصفهان، ۱۳۹۰.
مشخصات ظاهری	:	۳۹۲ص: مصور، جدول، نمودار.
فروست	:	انتشارات دانشگاه اصفهان؛ ۵۶۹
شابک	:	۹۷۸-۶۰۰-۱۱۰-۰۲۸-۴
وضعیت فهرست نویسی:	:	فیا
یادداشت	:	واژه‌نامه.
یادداشت	:	نماه.
موضوع	:	بیماری‌های ارثی -- تشخیص مولکولی -- راهنمای آموزشی (عالی)
شناسه افزوده	:	متولی‌باشی، مجید، ۱۳۴۴ -
شناسه افزوده	:	قاضی شعیراف، فرانک، ۱۳۵۵ -
شناسه افزوده	:	دانشگاه اصفهان
رده بندی کنگره	:	۱۳۹۰ ۹۷۳/۱۵۵/۶RB
رده بندی دیویی	:	۰۴۲/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	:	۲۴۸۵۵۳۲



انتشارات دانشگاه اصفهان

تدوین: دکتر زهره حجتی، دکتر مجید متولی‌باشی، فرانک قاضی شعیراف

ناشر: دانشگاه اصفهان

نوبت چاپ: چاپ اول، پائیز ۱۳۹۱

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

چاپ و صحافی: چاپخانه دانشگاه اصفهان

بهاء: ۸۵۰۰۰ ریال

کلیه حقوق نشر برای ناشر محفوظ است

مرکز فروش: اصفهان خیابان دانشگاه - فروشگاه کتاب انتشارات دانشگاه اصفهان، پست الکترونیک

entesharat@ui.ac.ir

تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۰۶۸

مرکز پخش: تهران میدان انقلاب اسلامی خیابان کارگر شمالی خیابان نصرت خیابان دکتر قریب پلاک مؤسسه کتابیران،

تلفن: ۶۶۵۶۶۵۱۰-۱۵

پیشگفتار

باعنایت و توفیق الهی، نگارش کتاب "ژنتیک ملکولی بیماری‌ها در انسان" به پایان رسید. این کتاب بر اساس نیاز دانشجویان رشته‌های مختلف دانشگاهی از جمله پزشکی، ژنتیک پزشکی، ژنتیک ملکولی، ژنتیک انسانی، زیست‌شناسی سلولی و ملکولی و سایر رشته‌های مرتبط، در سطح کارشناسی و کارشناسی ارشد پایه ریزی و تالیف گردیده است. از ویژگی‌های منحصر به فرد کتاب حاضر، گسترده بودن مباحث و همچنین رعایت اختصار نویسی است. لذا در بین مطالب پیوسته فصول، هر جا که ضرورت معرفی موضوعات جدید یا عناوینی احساس گردیده، این امر به طور مجزا در غالب یک سری کادرهایی انجام شده است. بنابراین متن‌های موجود در کادرها غالباً تکمیل‌کننده عناوین و مطالب گسترده فصول مختلف هستند. در انتهای هر فصل نیز مراجع مورد استفاده و همچنین منابعی برای مطالعه بیشتر علاقه‌مندان آورده شده که جهت سهولت استفاده خوانندگان گرامی به دو بخش کتاب و مقاله تقسیم شده است. علاوه بر این، در انتهای کتاب دو بخش مجزا آورده شده است: در بخش واژه‌نامه برای کلمات جدید و اصطلاحات موجود در فصول مختلف کتاب، توضیح مختصری آورده شده است، همچنین خوانندگان محترم می‌توانند با مراجعه به واژه‌یاب مطالب مربوط به موضوع مورد نظر خود را در کتاب جستجو کرده و مطالب مربوط به آن را مطالعه نمایند. در اینجا از آقای محمد رضا جبل عاملی که در تکمیل بخش واژه‌نامه با نویسندگان همکاری داشته‌اند، تشکر می‌شود.

دکتر زهره جنتی

دکتر مجید متولی‌باشی

فرانک قاضی‌شعر باف

۱	فصل اول سیتوژنتیک.....
۳	سیتوژنتیک.....
۷	کادر ۱ - ساختارهای کروماتین.....
۷	کاریوتیپ انسان.....
۸	تنوع سیتوژنتیکی.....
۱۰	بازآرایی توالی های DNA درون کروموزومها.....
۱۱	کادر ۲: سیستم ایمنی و بازآرایی های برنامه ریزی شده DNA.....
۱۶	حذف.....
۱۹	هموزیگوتی حذف.....
۲۰	هتروزیگوتی حذف.....
۲۱	تأثیر هتروزیگوتی حذف روی فواصل نقشه ژنتیکی.....
۲۳	حذف هتروزیگوت و نمایان سازی ژن ها.....
۲۳	استفاده از حذف ها برای موقعیت یابی ژن ها.....
۲۸	مضاعف شدگی.....
۳۲	تأثیر مضاعف شدگی روی فنوتیپ.....
۳۳	کراسینگ آور نابرابر و مضاعف شدگی.....
۳۹	واژگونی.....
۴۱	واژگونی هتروزیگوت.....
۴۸	جابجایی.....
۵۲	جابجایی هتروزیگوت.....
۵۳	کادر ۴ - تنوع اثر موقعیت.....
۵۷	جابجایی و تعیین مکان ژن های مهم.....
۵۷	دیزومی تک والدی.....
۶۰	ایجاد دیزومی تک والدی همراه با جابجایی روبر تسونین.....

۶۱	کروموزوم حلقوی.....
۶۲	ایزو کروموزوم.....
۶۴	انتقال.....
۶۶	رتروپوزون ها.....
۶۷	ترانسپوزون ها.....
۷۱	عناصر وابسته و خودمختار.....
۷۱	عناصر قابل انتقال و جهش.....
۷۲	عناصر ژنتیکی قابل انتقال و بازآرایی های کروموزومی.....
۷۴	بازآرایی ها و تکامل.....
۷۶	جایگاه های شکننده و سندرم X شکننده.....
۷۸	تغییرات تعدادی در کروموزوم ها.....
۷۹	آنیوپلوئیدی.....
	اثرات فویتیپی و فیزیولوژی آنیوپلوئیدی.....
	تری زومی ۱۸ (+۱۸، XX / XY، ۴۷).....
	تری زومی ۱۳ (+۱۳، XX / XY، ۴۷) یا سندرم پatau.....
	آنیوپلوئیدی کروموزوم X.....
	کادر ۵- جبران مقداری کروموزوم X.....
	منشأ آنیوپلوئیدی.....
	آنیوپلوئیدی موزائیک.....
	کادر ۶- موزائیک.....
	پلی پلوئیدی یا یوپلوئیدی.....
	مونوپلوئیدی.....
	پلی پلوئیدی و تکامل گونه ای.....
	تریپلوئیدی.....
	تتراپلوئیدی.....
	پلی پلوئیدی.....
	پلی پلوئیدی و پلی تنی خاص بافت.....

۱۰۶.....	تکنولوژی تجزیه و تحلیل بازآرایی‌ها و تغییرات تعدادی کروموزوم‌ها
۱۰۹.....	آنیوپلوئیدی در جمعیت انسانی
۱۱۱.....	مراجع و منابعی برای مطالعه بیشتر

فصل دوم: ژنتیک سرطان ۱۱۲.....

ژنتیک سرطان ۱۱۵.....

طبقه‌بندی تومورها ۱۱۷.....

چرخه سلولی و کنترل طبیعی آن ۱۲۰.....

کنترل چرخه سلولی ۱۲۳.....

G_1/S ۱۲۶.....

M_2 / G و S ۱۲۸.....

مهارکننده‌های سیکلین - کیناز ۱۲۹.....

نقاط کنترل چرخه سلولی ۱۳۰.....

نقطه کنترل G_1/S ۱۳۲.....

نقطه کنترل در S ۱۳۶.....

نقطه کنترل G_2/M ۱۳۶.....

نقطه کنترل در M ۱۳۶.....

تغییرات فنوتیپی در سلول‌های توموری ۱۳۷.....

۱- رشد سلولی خارج از کنترل ۱۳۷.....

۲- ناپایداری ژنومی و کاریوتیپی ۱۳۷.....

(I) نقص در ترمیم اشتباهات همانندسازی ۱۳۸.....

(II) نقص‌های ترمیم حذف نوکلئوتیدی (NER) ۱۳۸.....

۳- نامیرایی (جاودانگی سلولی) ۱۴۰.....

۴- فرار و تهاجم ۱۴۲.....

پیشرفت سرطان ۱۴۴.....

ژن‌ها و سرطان ۱۴۶.....

الف - انکوژن‌ها ۱۴۶.....

۱۴۶	ب - ژن‌های سرکوبگر تومور (TS).....
۱۴۷	ج - ژن‌های موتاتور.....
۱۴۷	تولید انکوژن.....
۱۵۲	انکوژن‌ها.....
۱۵۴	الف - رتروویروس‌ها.....
۱۵۶	انکوژن و ویروسی.....
۱۵۹	پروتئین‌انکوژن‌های سلولی.....
۱۶۱	تشکیل رتروویروس ترانسفورم‌کننده حاد.....
۱۶۳	القای سرطان توسط رتروویروس‌ها.....
۱۶۳	سرطان‌زایی ویروس لوکمی مرغی (ALV).....
۱۶۴	ب) DNA ویروس‌ها.....
۱۶۵	محصولات پروتئینی پروتئین‌انکوژن‌ها.....
۱۶۵	الف) فاکتورهای رشد.....
۱۶۶	ب) پروتئین کینازها.....
۱۶۶	سرطان‌زایی ویروس SFFV.....
۱۶۷	سرطان‌زایی ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV).....
۱۶۷	جهش‌های فعال‌کننده گیرنده فاکتور رشد.....
۱۶۸	انکوژن‌های مسیر انتقال پیام.....
۱۷۴	ژن‌های سرکوبگر تومور.....
۱۷۵	عملکرد پروتئین Rb.....
۱۷۶	عملکرد p۵۳.....
۱۷۷	عملکرد پروتئین‌های CDKN2A و ARF.....
۱۷۹	مدل جهش دو ضربه‌ای سرطان.....
۱۸۰	از دست دادن هتروزیگوسیته ژن TS.....
۱۸۲	مراجع و منابعی برای مطالعه بیشتر.....
۱۸۵	فصل سوم: اختلالات و بیماری‌های ژنتیکی.....
۱۸۷	اختلالات ژنتیکی ماهیچه‌ای اسکلتی.....

۱۸۷	دیستروفی ماهیچه‌ای دوشن (DMD)
۱۸۷	علائم بالینی
۱۸۸	علائم بیوشیمیایی
۱۸۹	اساس مولکولی بیماری
۱۹۰	جهش‌های ژن دیستروفین
۱۹۲	دیستروفی ماهیچه‌ای بکر (BMD)
۱۹۲	علائم بالینی
۱۹۲	اساس مولکولی بیماری
۱۹۲	دیستروفی ماهیچه‌ای لیب-میردل (LGMD)
۱۹۳	علائم بالینی
۱۹۳	اساس مولکولی بیماری
۱۹۳	دیستروفی ماهیچه‌ای مادرزادی (CMD)
۱۹۳	علائم بالینی
۱۹۵	اساس مولکولی بیماری
۱۹۸	دیستروفی ماهیچه‌ای فاسیوز کاپولوهومرال (FSHD)
۱۹۸	علائم بالینی
۱۹۸	بررسی بیماری در سطح مولکولی
۲۰۱	اختلالات ژنتیکی ماهیچه قلبی
۲۰۱	کاردیومیوپاتی انساعی (DCM)
۲۰۱	علائم بالینی
۲۰۱	اساس مولکولی بیماری
۲۰۶	کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (HCM)
۲۰۶	علائم بالینی
۲۰۶	اساس مولکولی بیماری
۲۰۷	اختلالات ژنتیکی عصبی
۲۰۷	بیماری آلزایمر (AD)
۲۰۷	ژنتیک بیماری آلزایمر

۲۰۸	علائم بالینی.....
۲۰۹	علائم نوروپاتولوژی.....
۲۰۹	اساس مولکولی بیماری.....
۲۰۹	بیوشیمی SP ₂ و NFT ₂
۱۲	جهش های ژن APP.....
۱۳	جهش های ژن Presenilin.....
۱۴	جهش های ژن آپولیوپروتین E.....
۱۵	بیماری هانتینگتون (HD).....
۱۵	علائم بالینی.....
۱۶	علائم نوروپاتولوژی.....
۱۶	اساس مولکولی بیماری.....
۱۸	اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS).....
۱۸	علائم بالینی.....
۱۸	علائم نوروپاتولوژی.....
۱۸	اساس مولکولی بیماری.....
۰	بیماری شارکوت - ماری - توث (CMT).....
	علائم بالینی.....
	علائم نوروپاتولوژی.....
	اساس مولکولی بیماری.....
	بیماری های پریون وراثتی.....
	اساس مولکولی بیماری.....
	پریون های انسانی.....
	جهش های ژن PrP.....
	اسکیزوفرنی.....
	علائم بالینی.....
	علائم نوروپاتولوژی.....

۲۳۹		اساس مولکولی بیماری
۲۴۱		اختلالات اثرگذاری ژنومی
۲۴۱		سندرم پروادر- ویلی (PWS)
۲۴۱		علائم بالینی
۲۴۱		اساس مولکولی بیماری
۲۴۲		سندرم آنجلمن (AS)
۲۴۲		علائم بالینی
۲۴۲		اساس مولکولی بیماری
۲۴۳		سندرم بکویت- ویمن (BWS)
۲۴۳		توارث ژنتیکی
۲۴۳		علائم بالینی
۲۴۳		اساس مولکولی بیماری
۲۴۴		اختلالات ژنتیکی میتوکندریایی
۲۴۵		صرع میوکلونیک و رشته‌های قرمز ناهموار (MEERF)
۲۴۵		علائم بالینی
۲۴۵		اساس مولکولی بیماری
۲۴۵		انسفالومیوپاتی میتوکندریایی بالاکتیک اسیدوز و بروز دوره‌ای شیهه سکه (MELASS)
۲۴۶		علائم بالینی
۲۴۷		علائم یوشیمایی
۲۴۷		اساس مولکولی بیماری
۲۴۷		نوروباتی اپتیک ارثی لبر (LHON)
۲۴۹		علائم بالینی
۲۴۹		اساس مولکولی بیماری
۲۵۰		وروپاتی، آتاکسیا و رتینیت پیگمنتوزا (NARP)
۲۵۱		علائم بالینی
۲۵۱		اساس مولکولی بیماری
۲۵۱		اساس مولکولی بیماری

۲۵۲ سندرم (KSS)-Kearns- Sayre

۲۵۲ علائم بالینی

۲۵۲ اساس مولکولی بیماری

۲۵۵ اختلالات میتوکندریایی کد شده هسته‌ای

۲۵۵ نقص‌های ورود پروتئین میتوکندریایی

۲۵۶ نقص‌های انتقال سوبسترا

۲۵۷ نقص‌های استفاده از سوبسترا

۲۵۸ نقص‌های انتقال آهن

۲۵۸ نقص‌های زنجیره انتقال الکترون

۲۵۹ نقص‌های DNA میتوکندریایی

۲۶۱ اختلالات ژنتیکی چشم انسان

۲۶۱ دیستروفی‌های قرنیه

۲۶۳ گلوکوما

۲۶۳ علائم بالینی

۲۶۳ اساس مولکولی بیماری

۲۶۳ آنی ریدیا

۲۶۳ علائم بالینی

۲۶۳ اساس مولکولی بیماری

۲۶۳ کاتاراکت

۲۶۳ علائم بالینی

۲۶۳ رتینیت پیگمنتوزا (RP)

۲۶۳ علائم بالینی

۲۶۳ اساس مولکولی بیماری

۲۶۳ شب کوری پدیدار مادرزادی (CSNB)

۲۶۳ علائم بالینی

۲۶۳ اساس مولکولی بیماری

۲۷۶		کورونیدرمی (CHM)
۲۷۶		علائم بالینی
۲۷۶		اساس مولکولی بیماری
۲۷۷		نوروفیبروماتوز نوع ۱: (NF1)
۲۷۸		علائم بالینی
۲۷۸		اساس مولکولی بیماری
۲۷۹		نوروفیبروماتوز نوع ۲: (NF2)
۲۷۹		علائم بالینی
۲۷۹		اساس مولکولی بیماری
۲۸۰		سرطان پستان
۲۸۰		اساس مولکولی بیماری
۲۸۱		رتینوبلاستوما (RB)
۲۸۱		علائم بالینی
۲۸۲		تومور ویلمز (WT)
۲۸۳		علائم بالینی
۲۸۳		اساس مولکولی بیماری
۲۸۴		نئوپلازی اندوکرین متعدد نوع ۱ (MEN1)
۲۸۴		علائم بالینی
۲۸۵		اساس مولکولی بیماری
۲۸۵		سندرم لی - فرامنی (LES)
۲۸۶		میزان بروز
۲۸۶		اساس مولکولی بیماری
۲۸۷		اختلالات تک ژنی
۲۸۷		سندرم بلوم (BS)
۲۸۷		علائم بالینی
۲۸۷		اساس مولکولی بیماری
۲۸۷		رودرما پیگنتوسام (XP)
۲۸۹		

۲۸۹	علائم بالینی.....
۲۸۹	اساس مولکولی بیماری.....
۲۹۰	آلبینیسم oculocutaneous نوع ۱ (OCA ₁).....
۲۹۰	علائم بالینی.....
۲۹۱	اساس مولکولی بیماری.....
۲۹۲	نقص گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD).....
۲۹۳	علائم بالینی.....
۲۹۳	اساس مولکولی بیماری.....
۲۹۴	سیستیک فیبروزیس (CF).....
۲۹۴	علائم بالینی.....
۲۹۵	اساس مولکولی بیماری.....
۲۹۷	اساس مولکولی بیماری.....
۰۳	مراجع و منابعی برای مطالعه بیشتر.....
۰۵	فصل چهارم: ژن درمانی.....
۷	ژن درمانی.....
۸	ژن درمانی کلاسیک.....
۸	ژن درمانی غیر کلاسیک.....
۰	استراتژی‌های ژن درمانی.....
	ژن درمانی رده زاینده.....
	ژن درمانی سلول سوماتیک.....
	الف- درمان از طریق تکمیل ژنبا افزایش آن (GAT).....
	ب- تصحیح هدفمند جهش.....
	ج- مهار هدفمند بیان ژن.....
	د- کشتن سلول‌های بیمار.....
	تکنولوژی ژن درمانی کلاسیک.....
	۱- انتقال ژن در <i>Ex vivo</i>
	۲- انتقال ژن در <i>In vivo</i>

۳۱۵	اصول انتقال ژن
۳۱۶	تداخل کروموزومی ژن
۳۱۸	ژن‌های غیر دخولی
۳۱۹	وکتورهای ویروسی در ژن درمانی
۳۱۹	(I) وکتورهای انکورترو ویرال
۳۲۰	(II) وکتورهای آدنو ویرال
۳۲۳	(III) وکتورهای AAV
۳۲۳	(IV) لنتی ویروس‌ها
۳۲۴	(V) وکتورهای هپس سیپاکس ویروس (HSV)
۳۲۵	سیستم‌های وکتور غیر ویروسی برای ژن درمانی
۳۲۵	الف) لیپوزوم‌ها
۳۲۷	ب) تزریق مستقیم یا بمباران ذره
۳۲۷	ج) اندوسیتوز با واسطه گیرنده
۳۲۹	تکنولوژی ژن درمانی غیر کلاسیک
۳۲۹	(درمان بر پایه مهار هدفمند بیان ژن و تصحیح جهش در <i>in vivo</i>)
۳۲۹	قسمت اول) اصول و کاربردهای درمان بر پایه مهار هدفمند بیان ژن در <i>in vivo</i>
۳۳۱	مهار بیان ژن در سطح RNA
۳۳۱	I - اولیگوداکسی نوکلئوتیدهای ضد معنی (ضد معنی درمانی) :
۳۳۲	II - پپتید اسید نوکلئیک‌ها (PNAs)
۳۳۲	III - ریبوزیم درمانی (تخریب یا ترمیم انتخابی mRNA توسط ریبوزیم)
۳۳۴	IV - مهار انتخابی آلل جهش یافته با تداخل RNA (RNAi)
۳۳۵	۲) مهار بیان ژن در سطح پروتئین
۳۳۵	الف - آنتی‌بادی‌های درون سلولی (اینترا بادی‌ها)
۳۳۵	ب - آپتامرهای اولیگونوکلئوتیدی
۳۳۶	ج - پروتئین‌های جهش یافته
۳۳۶	قسمت دوم) اصول و کاربردهای درمان بر پایه تصحیح جهش پاتوزنیک در <i>in vivo</i>
۳۳۸	ژن درمانی اختلالات وراثتی
۳۴۰	دیستروفی ماهیچه‌ای دوشن (DMD)

۳۴۱	 ژن درمانی اختلالات نئوپلاستیک
۳۴۳	 الف) ژن درمانی سرطان در <i>Ex vivo</i> (ایمنی درمانی سرطان)
۳۴۴	 I) انتقال ژن به لنفوسیت‌های ترشحی در تومور
۳۴۴	 II) ایمنی درمانی انتخابی از طریق اصلاح ژنتیکی سلول‌های توموری
۳۴۵	 III) ایمنی درمانی انتخابی از طریق تغییر ژنتیکی فیروبلاست‌ها
۳۴۵	 ب) ژن درمانی سرطان در <i>invivo</i>
۳۴۷	 ژن درمانی اختلالات عفونی
۳۴۸	 ژن درمانی ایدز
۳۴۸	 الف - مهار آلودگی HIV-1
۳۴۹	 ب - مهار در سطح RNA
۳۵۰	 ج - مهار در سطح پروتئین
۳۵۱	 مراجع و منابعی برای مطالعه بیشتر
۳۵۳	 واژه‌یاب
۳۵۹	 واژه نامه