

1677

دعای پیش از مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ
اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ
بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی‌های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج‌های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان‌ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

نکات داغ ژنتیک انسانی

(جلد اول)

ویژه کلیه گرایش‌های علوم پزشکی

تألیف و گردآوری:

محمد مجرد صومعه

«*رتبه 6 ژنتیک دانشگاه علم و فرهنگ پژوهشگاه رویان*»

نیلوفر خواجه‌دهی

سرشناسه	: مجردصومعه، محمد، 1373-
عنوان و نام پدیدآور	: AGK نکات داغ ژنتیک انسانی: ویژه کلیه گرایش‌های علوم پزشکی/ تألیف و گردآوری محمد مجردصومعه، نیلوفر خواجه‌دهی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، 1404.
مشخصات ظاهری	: 2ج.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: دوره: 978-622-4744-32-6 . ج 1: 978-622-4744-33-3 . ج 2: 978-622-4744-34-0
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: ژنتیک انسانی -- راهنمای آموزشی (عالی) Human genetics -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: خواجه‌دهی، نیلوفر، 1372-
رده‌بندی کنگره	: QH431
رده‌بندی دیویی	: 599/935076
شماره کتابشناسی ملی	: 9973994

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام: AGK نکات داغ ژنتیک انسانی (جلد اول)

تألیف و گردآوری: محمد مجرد صومعه . نیلوفر خواجه‌دهی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . 1404

شمارگان: 1000

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: امیرحسین خلیلی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: آرزو راضی

بهاء: 145000 تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: 02166568621

مرکز پخش: ضلع جنوب‌غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: 09191685970 (ارتباط از طریق پیامک)

agkpublisher@gmail.com **www.agkins.com**

طلیعه سخن مدیر تولید:

سپردن کار به اهلش نشانه‌ی خردمندی است.

برای تولید بسته‌های آموزشی تمام تلاش خود را به کار گرفته‌ایم تا محصولی شایسته را تقدیم شما عزیزان نماییم. مجموعه‌ای که پیش روی شماست براساس معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور می‌باشد و به قلم مجرب‌ترین اساتید تألیف شده است و مطالعه آن موجب صرفه‌جویی در زمان و هزینه شما خواهد شد.

ارائه بالاترین آمار قبولی در کنکور کارشناسی ارشد و دکتری در دهه اخیر بیان‌گر توانایی این گروه در راستا اهداف خود می‌باشد. اینک با اتکا به تجربه‌ای 17 ساله می‌توانیم ادعا کنیم که مجموعه حاضر، بی‌شک از جمله‌ی کامل‌ترین و تضمینی‌ترین بسته‌های آموزشی در عرصه کنکور می‌باشد.

برخی از ویژگی‌های بسته‌های آموزشی:

- منطبق با معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور
- گردآوری و تألیف توسط مجرب‌ترین اساتید کنکور
- تدریس مطالب از سطح پایه تا پیشرفته به بیان ساده و روان
- انتقال بهتر مفاهیم با استفاده از شکل، جدول و نمودار
- تألیف مبتنی بر نحوه‌ی طراحی سوالات کنکور
- مطالعه یک منبع منسجم به‌جای مطالعه چندین منبع مختلف
- منبعی خودآموز و بدون نیاز به مدرس

اینک علاوه بر مطالعه بسته‌های آموزشی استفاده از خدمات زیر را به عنوان ضمانتی برای قبولی به شما داوطلبان عزیز توصیه می‌کنم؛

- نکات داغ (Hot Points)

این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است؛ دیگر نیازی به خلاصه‌نویسی برای دوران مرور و جمع‌بندی نخواهید داشت ...

اکثر داوطلبان پس از مطالعه‌ی منابع برای خلاصه‌نویسی دچار سردرگمی می‌شوند یا به خلاصه‌های خود اطمینان ندارند، حتی گاهی حجم خلاصه‌ها بیش از حجم منبع می‌شود!!! گاهی هم به اشتباه تصور می‌کنند که نکات و خلاصه‌هایشان در چارچوب کنکور است یا نکاتی را که گلچین کرده‌اند مهم‌اند.

توجه کنیم که خلاصه‌نویسی مطالب برای کنکور دارای اصول و قاعده است که اغلب داوطلبان پس از مطالعه قادر به انجام صحیح آن نیستند. به همین منظور تمام تلاش خود را به‌کار گرفته‌ایم که استانداردترین منبع نکات را در چارچوب کنکور تقدیم شما نماییم.

هدف از تولید نکات داغ فراهم کردن یک منبع برای دوران مرور و جمع‌بندی است.

- ویژگی‌های نکات داغ:

برگرفته از معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور

مجموعه‌ای از نکات کنکوری به صورت طبقه‌بندی موضوعی

پوشش قابل ملاحظه سوالات کنکور در کم‌ترین حجم ممکن

مناسب‌ترین منبع برای دوران مرور و جمع‌بندی

- آزمون‌های آزمایشی: خوش بود گر محک تجربه آید به میان

داوطلب شجاع کیست؟ داوطلبی است که خود را مورد سنجش و ارزیابی قرار دهد تا پیش از آزمون سراسری به نقاط ضعف خود پی برده و آن‌ها را تقویت نماید. صادقانه به شما توصیه می‌کنیم که در آزمون‌های آزمایشی شرکت کنید تا بتوانید خود را با خود (سنجش) و با دیگران (ارزیابی) مقایسه و نقاط ضعف و قوت خود را شناسایی نمایید.

- مشاوره و برنامه‌ریزی: برای موفقیت هوش کافی نیست، جسارت لازم دارد.

در صورتی که نمی‌توانید با توجه به زمان آزادتان برنامه‌ی مطالعاتی استاندارد برای خود تدوین کنید حتماً از افراد با تجربه که خود در این مسیر موفق بوده‌اند کمک بخواهید. افرادی که تجربیات خود را صادقانه در اختیار شما قرار می‌دهند و برنامه‌ریزی مناسب با شرایط زمانی و ویژگی‌های روحی و جسمی مختص شما انجام می‌دهند.

- کتاب تست:

کوچک‌ترین واحد یادگیری در کنکور، تست است.

شما می‌توانید برای این‌که سطح یادگیری خود را پس از مطالعه بسنجید از کتاب‌های تست مجموعه (تست کنکور) و ماطراحان (تست‌های تألیفی) استفاده کنید. این کتاب‌ها به‌صورت موضوعی طبقه‌بندی شده‌اند و می‌توانند نحوه‌ی طرح سوالات کنکور و سطح آن‌ها را به‌صورت واضح به شما نشان دهند.

- درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم مناسب‌ترین منابع برای دوران مرور و جمع‌بندی:

بیش‌تر داوطلبان حین مطالعه نگران خلاصه‌نویسی و مرور آموخته‌های خود هستند و برای خلاصه‌نویسی زمان زیادی را صرف می‌کنند. اینک به شما مژده می‌دهیم که این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است و دیگر با استفاده از درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم نیاز به خلاصه‌نویسی ندارید.

شما می‌توانید پیشنهاد و یا انتقاد سازنده خود را به شماره تلفن همراه 09191685970 فقط و فقط پیامک نمایید.

مشاور و مدیر تولید

امیرحسین خلیلی

طلیعه سخن مؤلف:

تقدیم به تمام کسانی که برای پیشرفت، تلاش می‌کنند...

خداوند بزرگ را سپاسگزارم که توانی دوباره داد تا اثری دیگر خلق کنیم. اثری با عنوان «نکات داغ ژنتیک» که خلاصه و چکیده نکات مهم کتاب‌های مختلف برای کنکور ارشد و دکتری رشته‌های علوم پزشکی و همچنین مجموعه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی وزارت علوم معرفی شده؛ می‌باشد.

این مجموعه گزیده‌ای از کتاب‌های امری، براون، تامپسون، کانر، هافی، استراخان، لودیش و سایر منابع معرفی شده و مهم برای کنکور می‌باشد که به‌صورت طبقه‌بندی شده آمده است و به‌دلیل گستردگی و تنوع سوالات مطرح شده در کنکور به داوطلبان مطالعه جزوه‌های کلاسی و مکاتبه‌ای انتشارات آناهید گستر خلیلی و AGK بانک سوالات ژنتیک را توصیه می‌کنیم. «درسنامه نکات داغ ژنتیک» در کنار این کتب و همچنین به‌منظور خلاصه‌نویسی دقیق و اصولی متناسب با منابع معرفی شده و کنکورهای 10 سال اخیر تألیف شده است.

در پایان مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای امیرحسین خلیلی و سایر کارکنان محترم گروه انتشارات آناهیدگستر خلیلی که در چاپ این درسنامه ما را یاری نمودند ابراز می‌داریم.

با تشکر

محمد مجرد صومعه . نیلوفر خواجه‌دهی

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

بخش اول: تاریخچه و ژنتیک مولکولی

فصل اول: تاریخچه و ژنتیک مندلی 10

فصل دوم: ژنتیک مولکولی (کلیات ژنوم، همانندسازی، رونویسی، ترجمه، جهش و ترمیم) 20

بخش دوم: ژنتیک پایه

فصل اول: وراثت کروموزومی و تقسیم سلولی 69

فصل دوم: سایتوژنتیک و ناهنجاری‌های کروموزوم 87

فصل سوم: الگوهای توارث تک‌ژنی و بررسی شجره‌ها 103

فصل چهارم: پیوستگی ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها و نقشه‌کشی ژنتیکی 113

فصل پنجم: ژنتیک جمعیت و تکامل 116

فصل ششم: محاسبه خطر 132

فصل هفتم: ژنتیک تکوین و نمو 148

بخش اول

تاریخچه و ژنتیک مولکولی

آتامید گستر خلیلی
آتامید گستر خلیلی

فصل

1

تاریخچه و ژنتیک مندلی

- در قرن 18 و 19 پیر دی موپروتوئیس (Pierre de Maupertuis) صفات توارثی مثل انگشتان اضافی (پلی داکتیلی) و فقدان رنگدانه (آلبینیسم) را بررسی می‌کرد و با مطالعه شجره‌نامه‌ها نشان داد که این دو بیماری به روش‌های متفاوتی به ارث می‌رسند.
- جوزف آدامز (Josef Adams) (1756-1818) مکانیسم‌های متفاوت توارثی را شناسایی کرد و هدف آن فراهم آوردن اصول مشاوره ژنتیک در آن زمان بود.
- ادوارد مریون (Edward Meryon) (1809-1880)، اولین فردی بود که مطالعات سیستماتیک پاتولوژی- بالینی را در سال 1851 برای سه پسر مبتلا به ناهنجاری‌های عضلانی مطرح کرد.
- انتساب عنوان بیماری ناهنجاری عضلات از نام مرد فرانسوی گلیوم دوشن (GuilluaumeDuchenne) (1806-1875) که مجموعه بزرگ‌تری از بیماران را در سال 1868 توصیف نموده بود صورت گرفت.
- در سال 1900 گریگور مندل (Gregor Mendel)که یک کشیش اتریشی بود، به نحوه‌ی به ارث رسیدن صفات پی برد.
- برای اولین بار در سال 1909 اصطلاح ژن توسط گیاه شناس دانمارکی به نام جانسن (Johannsen) به کار رفت که از کلمه‌ی پانژن «Pangenesis» که توسط دی وریس (De Vries) ارائه شد، اقتباس شده بود. این کلمه خود از اصطلاح پانژنزیس (Pangenesis) گرفته شده است که اولین بار در سال 1868 توسط داروین ابداع شد.

اساس کروموزومی توارث

- هر سلول حاوی یک هسته است که درون آن ساختار نخ مانند به نام کروموزوم وجود دارد.
- اشکال میتوزی کروموزوم در اواخر دهه 1880 مشاهده شدند.

- نرخ بالای خطا در برخی از DNA پلی‌مرازها قابل اغماض است زیرا به فرآیندهای ترمیم DNA کمک کرده و بنابراین تنها در ساخت امتدادهای کوتاه DNA مورد استفاده می‌باشند.

جدول 2-2. DNA پلی‌مرازهای پستانداران DNA پلی‌مرازهای موثر در ساخت DNA

پلی‌مراز	خانواده	همانندسازی استاندارد DNA	نقش‌های اضافی یا تناوبی در ترمیم، نوترکیب DNA و غیره
Alpha (α)	B	ساخت را در محل شروع همانندسازی و ساخت قطعات اوکازاکی را در رشته پیرو آغاز می‌کند.	
Beta (β)	X		ترمیم برش باز [b]
Gamma (γ)	A	ساخت DNA میتوکندری	ترمیم DNA میتوکندری
Delta (δ)	B	پلی‌مراز اصلی که رشته پیرو را می‌سازد.	نقش چندگانه در ترمیم DNA
Epsilon (ε)	B	رشته پیشرو را می‌سازد	نقش چندگانه در ترمیم DNA
Zeta (ζ)	B		ساخت translesion[c]
Eta (η)	Y		ساخت translesion[c]
Theta (θ)	A		نقش احتمالی در ترمیم اتصال عرضی درون رشته‌ای [d] ترمیم برش باز [b]، ساخت translesion[c] بیش جهش‌های سوماتیک
Iota (ɪ)	Y		ساخت translesion[c] و نقش احتمالی در مسیر ترمیم برش باز [b] و ترمیم اشتباه باز [e]
Kappa (κ)	Y		ساخت translesion[c] و ترمیم نوکلئوتید [d]
Lambda (λ)	X		ترمیم شکستگی‌های DNA دو رشته ای، نوترکیبی VDJ[g]، ترمیم برش باز [b]
mu (μ)	X		
nu (ν)	A		ترمیم نقش احتمالی در ترمیم اتصال عرضی درون رشته‌ای [d]
Rev 1	Y		ساخت translesion[c]
TdT[a]	X		نوترکیبی VDJ[g]

جدول 2-3. DNA پلی‌مرازهای مرتبط با RNA (ترانس کریپتازهای معکوس)

گاهگاهی mRNA و سایر RNAها را به cDNA تبدیل می‌کنند که می‌توانند هر جایی درون ژنوم تجمع یابند.	ترانس کریپتازهای معکوس با تکرارهای پراکنده (LINE-1 یا عناصر رترو ویروس)
از DNA در انتهای کروموزوم‌های خطی همانندسازی می‌کنند.	ترانس کریپتاز معکوس تلومراز (Tert)

- دزوکسی نوکلئوتید ترانسفراز انتهایی
- ترمیم برش باز ها، بازهای نادرست با بازهایی که به شکل نادرست، اصلاح یافته‌اند را شناسایی و ترمیم می‌نمایند.

بخش دوم

ژنتیک پایه

آتامید گستر غلیلی
آتامید گستر غلیلی

فصل

1

وراثت کروموزومی و تقسیم سلولی

- DNA به‌صورت **کروموزوم‌ها** بسته‌بندی می‌شود و در سطح خیلی ساده این کروموزوم‌ها به‌صورت زنجیره محکم پیچیده شده‌ای از ژن‌ها به نظر می‌رسند.
- برخلاف DNA، کروموزوم را می‌توان با میکروسکوپ نوری طی تقسیم سلولی مشاهده کرد.
- کروموزوم‌ها عواملی هستند که یک گونه را از سایر گونه‌ها متمایز می‌کنند و امکان انتقال اطلاعات ژنتیکی را به نسل بعد ممکن می‌سازند.
- رفتار آن‌ها طی تقسیم سلول سوماتیکی در میتوز موجب می‌شود تا هر سلول دختری مجموعه کامل ژنتیکی خود را حفظ کند.

مورفولوژی (شکل شناسی) کروموزوم‌های انسانی

- کروموزوم‌ها شامل مجموعه بسیار پیچیده‌ای‌اند که از ابرمارپیچ‌های DNA ساخته شده‌اند و به‌صورت شبکه محکم سلنوئیدی مشاهده می‌شوند.
- اکثر اطلاعات درباره ساختار کروموزوم با استفاده از میکروسکوپ نوری به دست آمده است.
- کروموزوم‌ها طی فاز تقسیم به خوبی قابل رویت می‌باشند زیرا در این مرحله دارای حداکثر فشردگی بوده و ژن‌های آن رونویسی نمی‌شوند.

کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

- ماده وراثتی در هسته سلول‌ها می‌باشد، در حالی که سنتز پروتئین در سیتوپلاسم رخ می‌دهد.
- تمامی صفاتی که در موجودات مشاهده می‌شوند، دارای رمزهایی هستند که بر روی DNA آن‌ها ذخیره شده است.
- به کل محتوای ژنتیکی هر فرد در حالت هاپلوئید (Haploid)، **ژنوم(Genome)** می‌گویند که به‌صورت بسته‌هایی به نام **کروموزوم** وجود دارند.

ناهنجاری‌های کروموزومی

کادر 1-2

انواع ناهنجاری‌های کروموزومی
تعدادی
آنیوپلوئیدی مونوزومی تریزومی تترازومی پلی‌پلوئیدی تریپلوئیدی تتراپلوئیدی
ساختاری
جابه‌جایی دو طرفه روبرت سونین حذف‌ها درج‌ها واژگونی‌ها پاراسانتریک پری سانتریک حلقه‌ها ایزوکروموزوم‌ها
رده‌های سلولی متفاوت (میکسوپلوئیدی)
موزاییسم کایمریسم

ناهنجاری‌های تعدادی

- ناهنجاری‌های تعدادی شامل کاهش یا اضافه شدن یک یا چند کروموزوم است که **آنیوپلوئیدی** (aneuploidy) نامیده شده، یا اضافه شدن یک یا چند مجموعه هاپلوئیدی کروموزومی است که تحت عنوان **پلی پلوئیدی** (polyploidy) شناخته می‌شوند.
- حذف یک کروموزوم موجب **مونوزومی** (monosomy) می‌شود.
- اضافه شدن یک یا دو کروموزوم همولوگ به ترتیب **تریزومی** (trisomy) یا **تترازومی** (tetrasomy) نامیده می‌شود.

جدول 5-1. بیماری‌های مغلوب نادر که در بعضی از گروه‌های جمعیتی نسبتا شایعند

گروه	بیماری	علائم بالینی
Finns	سندرم نفروتیک مادرزادی اسپارتیل گلیکوز آمینوریا نانیسم مولیبری اسهال کلرید مادرزادی دیسپلازی دیاستروفیک	ادم، دفع پروتئین در ادرار، حساسیت به عفونت ها اختلال ذهنی و حرکتی پیشرونده همراه با چهره‌های خشن همراه با اختلالات چشم، مغز، کبد و ماهیچه کاهش جذب Cl^-، اسهال دیسپلازی اپی فیزی پیشرونده همراه با کوتولگی و اسکولیوز
Amish	هیپوپلازی مو- غضروف سندرم الیس- وان- کرولد اسیدوری گلوتاریک تیپ یک	کوتولگی با موهای نازک، روشن و کم پشت کوتولگی، پلی داکتیلی، بیماری قلبی مادرزادی انسفالوپاتی دوره‌ای و دیستونی شبه فلج مغزی
Hopi and san Blas Indians	آلبینیسم	فقدان رنگدانه
Ashkenazi Jews	بیماری تای ساکس بیماری گوشه دیس اتونومی	اختلال ذهنی و حرکتی پیش رونده، نابینایی هپاتواسپلنومگالی، آسیب‌های استخوانی، رنگدانه‌های پوستی بی تفاوتی به درد، گرایشات احساسی، عدم وجود اشک، هایپر هیدروز
Karaite Jews	بیماری وردینگ-هافمن	آتروفی ماهیچه‌ای نخاعی نوزادی
Afrikaners	اسکلروستئوزیس لیپوئید پروتئینوزیز	قد بلند، رشد بیش از حد استخوان‌های جمجمه صورت همراه با فلج اعصاب جمجمه‌ای و سین داکتیلی ضخیم شدن پوست و غشاهای موکوسی
Ryukyan islands (off Japan)	آتروفی ماهیچه‌ای نخاعی (Ryukyan)	ضعف عضلانی، پاچنبری، اسکولیوز

جمعیت‌های بزرگ

وقتی یک بیماری AR جدی، کوجب کاهش قدرت بقاء در افراد هموزیگوت مبتلا شود، در یک جمعیت بزرگ میزان بروز بالایی داشته و به نظر می‌سچرسد علت آن نرخ جهش بالا و یا یک برتری هتروزیگوتی باشد. مورد دوم برای اکثر بیماری‌های AR محتمل‌تر می‌باشد.

جدول 5-2. افزایش مقاومت فرضی در هتروزیگوت‌ها که می‌تواند مسئول حفظ بیماری‌های ژنتیکی مختلف در جمعیت‌های خاص باشد.

بیماری	الگوی توارث	ناحیه / جمعیت	مقاومت یا برتری
بیماری سلول داسی شکل	AR	مناطق گرمسیری آفریقا	مالاریای فالسی پاروم
α و β تالاسمی	AR	مدیترانه و جنوب شرقی آسیا	مالاریای فالسی پاروم
نقص G6PD	XLR	مدیترانه	مالاریای فالسی پاروم
فیبروز کیستی	AR	اروپای غربی	توبرکلوزیس (سل) طاعون وبا

فصل

7

ژنتیک تکوین و نمو

- تخم تک‌سلولی به دو، سپس چهار سلول تقسیم شده، در ادامه تقسیم‌ها و دو برابر شدن سلول‌ها تا حدود 50 بار، ارگانیسمی با حدود 200 نوع سلول متفاوت و تعداد کلی حدودا 10000 تریلیون سلول ایجاد خواهد شد.
- یک جنین پس از حدود هفته 12 حاملگی (سه ماهه اول حاملگی) یک انسان قابل تشخیص است.
- تکوین طبیعی نیاز به یک محیط مادری مناسب داشته اما ثبات ژنتیکی، اهمیت بنیادی دارد. این مورد در زمینه ژنتیک تکوین بررسی می‌شود.
- زندگی پیش از تولد را می‌توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد: پیش رویانی، رویانی و جنینی.
- طی مرحله پیش رویانی مجموعه کوچکی از سلول‌ها قابل تشخیص‌اند.
- در ابتدا به‌صورت یک دیسک دو لایه‌ای (Bilaminar disk) می‌باشد سپس به‌صورت یک صفحه سه لایه یا (trilaminar disk) در می‌آید، که سرنوشت آن تکوین یافتن به یک جنین انسانی است.
- طی مرحله رویانی محورهای قدامی- خلفی، پشتی- شکمی و پروکسیمو- دیستال ایجاد می‌شوند و تجمعات سلولی و تمایز منجر به تشکیل بافت و اندام می‌گردد.
- مرحله نهایی جنینی با رشد سریع و تکوین رویان شناخته می‌شود که به‌صورت یک نوزاد انسانی زنده متولد می‌شود.
- به طور متوسط این فرآیند خارق العاده تقریبا 38 هفته طول می‌کشد.
- به صورت قرار دادی حاملگی معمولا از اولین روز آخرین دوره قاعدگی در نظر گرفته می‌شود که معمولا حدود 2 هفته پیرامون زمان لقاح می‌باشد. پس از دوره حاملگی طبیعی اغلب (و به اشتباه) 40 هفته اعلام می‌گردد.

جدول 1-7. وقایع اصلی در تکوین یک نوزاد انسانی

مرحله	زمان پس از لقاح	طول بدن رویان / جنین
پیش رویانی		
اولین تقسیم سلولی	30 ساعت	
زیگوت به حفره رحمی می‌رسد.	4 روز	
لانه گزینی	5-6 روز	
تشکیل دیسک دو لایه	12 روز	0. 2 mm
لیونیزاسیون در دختر ها	16 روز	
تشکیل دیسک سه لایه و شیار اولیه	19 روز	1 mm
مرحله رویانی		
ارگانوژنز (اندام زایی)	4-8 هفته	
تشکیل مغز، طناب نخاعی و اولین علائم قلب و جوانه‌های دست و پا	4 هفته	4 mm
مغز، چشم، قلب و دست و پا به سرعت رشد کرده و روده‌ها و ریه شروع به تکوین می‌کنند.	6 هفته	17 mm
انگشتان ظاهر شده، گوش ها، کبد، کلیه‌ها و عضلات تشکیل می‌شوند	8 هفته	4 cm
کام بسته شده و مفاصل شکل می‌گیرند.	10 هفته	6 cm
تمایز جنسیتی تقریبا کامل می‌شود.	12 هفته	9 cm
مرحله جنینی		
حرکات جنینی حس می‌شوند.	16-18 هفته	20 cm
پلک‌ها باز شده، جنین با کمک مراقبت‌های ویژه زنده می‌ماند.	24-26 هفته	35 cm
افزایش وزن سریع به دلیل رشد و انباشته شدن چربی همزمان با بلوغ ریه‌ها	28-38 هفته	40-50 cm

لقاح و گاستروﻻسیون

- لقاح فرآیندی که طی آن گامت‌های مرد و زن با هم ادغام می‌شوند، در لوله فالوپ رخ می‌دهد.
- از 100 تا 200 میلیون اسپرم رها شده در مجرای واژن زن، تنها چند صد اسپرم می‌توانند به جایگاه لقاح برسند.
- از این تعداد معمولا فقط یک اسپرم موفق می‌شود که ابتدا از لایه کورونا رادیاتا (Corona radiate) و سپس از زونا پلوسیدا (Zona pellucida) گذشته و در نهایت از غشاء سلولی اووسیت عبور کند، همزمان اووسیت دومین تقسیم میوزی اش را کامل می‌کند.
- پس از آنکه اسپرم به داخل اووسیت نفوذ کرد فرآیند میوزی کامل شده است، دو هسته که اکنون به نام پیش هسته شناخته می‌شوند با هم ادغام شده، بنابراین دوباره تعداد دیپلوئیدی 46 کروموزوم را حفظ می‌کند.
- این فرآیند یک مواجهه مولکولی تصادفی است که با احتمال بالایی با شکست مواجه می‌شود، همانطور که از مشاهدات به دست آمده از رویان‌های اولیه انسانی در برنامه‌های لقاح خارج رحمی (in vitro fertilization) مشخص شده است.

جدول 6-7. برخی از سندرم‌ها و بد شکلی‌های مرتبط با قوس‌های حلقی اول و دوم

سندرم	بدشکلی‌ها	توارث	مکانیسم‌ها
Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS)	کوچک بودن یک طرفه صورت، ناهنجاری‌های گوش؛ کیست پوستی روی کره چشم، شکاف‌های موردی، (آنومالی‌های گردنی)	معمولا اسپورادیک بوده و گاهی موارد ارثی AR و AD نیز گزارش شده است.	عوامل غیر ژنتیکی احتمالی لکوس محتمل در 14q32. 1
Treacher Collins Syndrome	هیپوپلازی آرواره تحتانی و فوقانی، شکاف پلکی رو به پایین همراه با کلوبوما پلک پایین، کاف کام و اختلال در شنوایی	AD	جهش در ژن TCOF1
Branchio-oculo-facial syndrome (BOFS)	نقایص سینوسی شکاف برانش، شکاف/ شکاف کاذب لب و کام، ناهنجاری‌های چشمی ازجمله میکروفتالمی و انسداد مجاری اشکی	AD	جهش در ژن TFAP2A
Branchio-oto renal syndrome	صورت باریک و کشیده، آپلازی یا انسدود مجاری اشکی، ناهنجاری‌های داخلی و خارجی گوش، فرورفتگی در جلوی لاله گوش	AD	جهش در SIX5, EYA1 لکوس محتمل در 1q31
Pierre- Robin sequence	چانه کوچک، شکاف کام، افتادگی زبان رو به سمت عقب (زبان در بخش خلفی قرار گرفته) -اگر بیماری سندرمی باشد ناهنجاری‌های دست و پا و بیماری مادرزادی قلبی نیز دیده می‌شود.	متنوع: اگر به‌صورت یک کمپلکس بد شکلی ایزوله باشد، اسپورادیک است. اشکال سندرمی ارثی AD و AR گزارش شده است.	موارد اسپورادیک ممکن یک توالی دفرم‌کننده باشد که در اثر اولیگوهیدروامنیوز ایجاد شده باشد. یک فرم AD با حذف 75 کیلوبازی در 17q24 پیوستگی دارد که ممکن است بیان SOX9 را متاثر سازد (دیسپلازی کامپوملیک)
Townes- Brock syndrome	گوش‌های بد شکل، ناشنوایی حسی-عصبی، برجستگی‌های پوستی بر روی لاله گوش؛ مقعد بدون منفذ، شست دارای سه بند، نقایص کلیوی-قلبی	AD	جهش در SALL1

سندرم	بدشکلی‌ها	توارث	مکانیسم‌ها
Auriculo-Condylar syndrome	گوش‌های بد شکل و بیرون زده، مفصل غیر طبیعی استخوان‌های شقیقه و فک پایینی، دهان کوچک	AD	یک جایگاه نقشه برداری شده در 1p21q23
Oro-Facial-digital syndrome (type I to X)	زبان شکافته و یا قطعه شده؛ کام شکافته، فرنولوم‌ها (چین‌های کوچک) دهانی، ناهنجاری‌های انگشتان، انگشتان کوتاه، پلی داکتیلی، سین داکتیلی، کلینوداکتیلی	XLD (OFD1, OFD7) XLR (OFD8, OFD9) AR (OOFD2, OFD3, OFD4, OFD5, OFD6, OFD9) AD (OFD7)	OFD1 به دلیل جهش CXORF5 در Xp22 ایجاد می‌شود
Otopalatodigital syndrome	برآمدگی لبه بالایی کاسه چشم، پل بینی پهن، شکاف پلکی رو به پایین، گوش‌های قرار گرفته در موقعیت پایین تر، دهان کوچک، چانه کوچک، ناهنجاری‌های اسکلتی- رشد محدود، قفسه سینه باریک، پلاتی اسپوندیلی (مهره مسطح)، استخون‌های بلند خمیده	XL نیمه غالب	جهش در FLNA در Xq28

نقش مژه‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی

- مژه‌ها (cilia) معادل تاژک‌ها (flagella) بوده و این دو با هم دارای مشابهات ساختاری فراوانی هستند.
- مژه‌ها بیرون زدگی‌های مو مانند (hair like) سطح سلولی می‌باشند که بیش از 20 میکرومتر طول دارند و به تعداد فراوان در کنار هم در سطح راسی سلول‌های پوششی قرار گرفته‌اند و زنش (beat) آن‌ها به شیوه هماهنگ با هم انجام می‌شود.
- در برش عرضی، آن‌ها دارای یک اسکلت متشکل از نه عدد میکروتوبول مضاعف (دو تایی) بوده که یک جفت میکروتوبول مرکزی را احاطه کرده‌اند. میکروتوبول‌های مضاعف مرکزی و پیرامونی به وسیله یک سری میله‌های پروتئینی عرضی به هم ماصل شده‌اند که این اتصالات نیروی لازم جهت خم شدن مژه‌ها را تولید می‌کنند؛ بازوهای از جنس داینئین (dynein) نیز این حرکت را تسهیل می‌کنند.
- این مژه‌ها موکوس را از سطح اپیتلیوم مجاری تنفسی می‌زایند، باعث حرکت اسپرم در طول لوله‌های فالوپ می‌شوند و مایع مغزی- نخاعی در حفره‌های دستگاه عصبی مرکزی را به حرکت در می‌آورند.
- حین تکوین مژه‌ها در تقاطع محورهای (گره های) سازماندهی جنین مهره داران یک حرکت چرخشی را هدایت کرده و حرکت یک جانبه (یک طرفه) مولکول‌ها را تسهیل و در بر قراری محور چپ- راست بدن کمک می‌نمایند.

- در دیسپلازی کامپوملیک که در اثر جهش در ژن SOX9 ایجاد می‌شود در کاریوتایپ‌های 46,XY ابهام جنسیتی دیده می‌شود.
- مجاری تناسلی مبهم یا وارونگی جنسیتی (SEX-Reversal) مکررا در سندرم حذف 9p24.3 مشاهده می‌شود که احتمالا به دلیل عدم کفایت هاپلوئیدی در ژن DMRT1 رخ می‌دهد.
- این ژن یک تنظیم‌کننده رونویسی است که در سلول‌های سرتولی اسپرماتوگونی‌ها و اسپرماتوسیت‌ها بیان می‌شود.
- در غیاب بیان طبیعی SRY کورتکس گناد تمایز نیافته ب تخمدان تبدیل می‌شود. مجاری مولرین دستگاه تناسلی داخلی را ایجاد می‌کند.
- دستگاه تناسلی خارجی به هم متصل نشده و نمی‌تواند به‌صورت مردانه رشد کند و در عوض به دستگاه تناسلی خارجی زنانه تکامل پیدا می‌کند.
- در غیاب اثرات تحریکی تستسترون، سیستم مجاری ولفین تحلیل می‌رود.
- در تمایز گنادها، اعضای خانواده Wnt از مولکول‌های مسیرهای پیام‌رسانی تکوینی نیز نقش مهمی دارند.
- در منوفروس در حال تکوین WNT4 بیان می‌شود و DAXI1 را فعال می‌کند.
- در بیضه بیان WNT4 توسط SRY مهار می‌شود ولی در تخمدان بیان آن ادامه می‌یابد، بنابراین در مجاری مولرین بیان شده و در مجاری ولفین حضور ندارد.
- اختلال در بیان WNT4 در زنان باعث مذکر شدن تخمدان‌ها و تولید آندروژن‌ها از سلول‌های شبه لایدیگ شده و عامل نادر آپلازی مجاری مولرین است.
- عضو دیگر این خانواده WNT7A برای تکمیل مجاری مولرین به‌صورت مجاری تناسلی داخلی زنانه لازم می‌باشد.
- تمایز جنسی طبیعی بین هفته 12 تا 14 حاملگی تکمیل می‌شود، اگرچه بیضه‌ها تا اواخر حاملگی به درون کیسه بیضه مهاجرت نمی‌کنند.

طبقه بندی بیماری‌های تکوین جنسیت (Disorders of Sex Development: DSD)

جدول 11-7. سیستم نام گذاری مرتبط با بیماری‌های تکوین جنسیت (DSD)

اصطلاح قبلی	اصطلاح پیشنهادی
بین جنسی	بیماری تکوین جنسیت (DSD)
هرمافرودیسم کاذب مردانه مردانگی نسبی تناسلی مردان XY	46,XY DSD
هرمافرودیسم کاذب زنانه مردانگی (Overvirilization) بیش از حد تناسلی زنان XX مذکر شدن (Masculinization) زنان XX	46,XX DSD
هرمافرودیت حقیقی	Ovotesticular DSD
مردان XX و یا وارونگی جنسی XX	46,XX testicular DSD
وارونگی جنسی XY	تحلیل کامل گنادی 46,XY

بیماری تکوین جنسیت 46,XY

- عامل بیماری‌های تکوین جنسیت (DSD) کروموزوم XY ذکر شده است.
- این موارد بزرگ‌ترین گروه بیماری‌های تکوین جنسیت (DSD) هستند اما احتمال رسیدن به تشخیص قطعی در آن‌ها از موارد بیماری‌های تکوین جنسیت XX کم‌تر است.
- تنها 15% موارد تحلیل کامل گنادی (complete gonadal dysgenesis) به دلیل نقائص ژن SRY ایجاد می‌شوند، بنابراین سایر ژن‌ها نیز نقش دارند که از جمله SF1 (NR5A1) کدکننده پروتئین عامل استروئیدوژنیک یک (steroidogenic factor 1) است.
- بعضی از آن‌ها مثل ژن SOX9 عامل دیسپلازی کامپوملیک (Campomelic dysplasia) در سندرم‌های متفاوتی دخیل هستند.

کادر 1-7. دلایل ایجاد 46,XY DSD

- بیماری‌های تکوین گنادی (بیضه‌ای):
  - تحلیل کامل یا نسبی گنادی
  - بیماری تکوین جنسیت بیضه‌ای- تخمدانی
  - تحلیل بیضه‌ها
- بیماری‌های مرتبط با سنتز یا عملکرد آندروژن:
  - بیماری‌های مرتبط با سندرم آندروژن
  - سندرم اسمیت لملی- اپتیز
  - جهش‌های پروتئین تنظیمی استروئیدوژنیک حاد
  - Cholesterol side-chain cleavage (CYP11A1)
  - 3β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (HSD3B2)
  - 17α-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B3)
  - 17α-hydroxylase (CYP17)
  - P540 oxidoreductase (POR)
  - 5α-reductase 2 (SRD5A2)
- بیماری‌های مرتبط با عملکرد آندروژن
  - سندرم عدم حساسیت به آندروژن
  - تعدیل کننده‌های دارویی و محیطی
- سایر موارد:
  - همراهی‌های سندرمیک مرتبط با تکوین دستگاه تناسلی مردانه مثل آنومالی‌های کولوآک
  - بقاء مجاری مولرین
  - سندرم ناپایداری بیضه
  - هیپوسپادیس ایزوله
  - هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی
  - نهان بیضگی
  - اثرات محیطی

سندرم عدم حساسیت به آندروژن

- مقاومت به عملکرد اندروژن‌ها شایع‌ترین عامل بیماری‌های تکوین جنسیت (DSD) کروموزوم XY هستند که عدم حساسیت کامل به آندروژن (complete androgen insensitivity syndrome: CAIS) شناخته شده‌ترین ان‌هاست.
- این بیماری اغلب به دلیل جهش در ژن گیرنده آندروژن (androgen receptor: AR) بر روی کروموزوم X ایجاد می‌شود اما می‌تواند ناهنجاری ثانویه در انتقال داخل سلولی گیرنده اندروژن (AR) باشد که به تعدادی پروتئین تنظیمی (coregulatory proteins) وابسته است.
- در عدم حساسیت نسبی به آندروژن‌ها (partial AIS) که مذکر شدن نسبی دستگاه تناسلی رخ می‌دهد تنها در بعضی از موارد علت آن ناشناخته باقی مانده است. افراد مبتلا به عدم حساسیت به آندروژن کامل (CAIS) دستگاه تناسلی خارجی زنانه دارند و در سن بلوغ پستان‌ها رشد می‌کنند اما رحم و لوله‌های فالوپ وجود ندارند.
- این افراد آمنوره اولیه نشان می‌دهند هرچند در دختران دارای فتق کشاله ران بخصوص اگر دو طرفه باشد، این تشخیص باید لحاظ گردد. تولید آندروژن توسط بیضه طبیعی است اما از آن‌جا که گیرنده فاقد عملکرد است نمی‌تواند متصل شود.
- بافت بیضه‌ها به دلیل خطر ایجاد بدخیمی باید برداشته شوند.

بیماری‌های تکوین جنسیت 46,XX

- هایپرپلازی مادرزادی آدرنال شایع‌ترین فرم DSD XX است که به دلیل نقص در استروئیدوژنز، مقادیر زیادی از آندروژن‌ها در رویان مونث تولید می‌شود.
- این گروه دارای جهش در ژن سیتوکروم 450 اکسیدو ردوکتازمی باشند که همچنین در برخی از موارد سندرم آنتلی- بیکسلر و نقص آروماتاز نقش دارد.
- فنوتیپ طبیعی مردانه در XX DSDها زمانی رخ می‌دهد که وجود مجاری ولفین (بیضه ها) و فقدان مجاری مولرین مشاهده شود و این افراد معمولا با آنالیز کاریوتایپ برای ناباروری تشخیص داده می‌شوند.
- حدود 80 تا 90% از این بیماران قطعات کروموزوم Y از جمله ژن جا به جا شده SRY را دارد که به ندرت در XX DSD دارای ساختار بیضه (و گاهی ساختار تخمدانی یا به عبارتی تخمدانی- بیضه ای) می‌باشند.
- برای این گنادهای تحلیل رفته اغلب خطر ایجاد گنادوبلاستوما مطرح شده و در بسیاری از موارد بیماری تکوین جنسیت (XX DSD) 46,XX جراحی پیش‌گیرانه برداشت گنادها (گنادوکتومی) توصیه می‌شود.

کادر 2-7. دلائل ایجاد 46,XX DSD

- بیماری‌های تکوین گنادی (تخمدانی)
  - تحلیل گنادی
  - بیماری تکوین جنسیت بیضه‌ای- تخمدانی
  - بیماری تکوین حنسیت بیضه ای
- آندروژن اضافی
  - رویانی
  - β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (HSD3B2) 21-3
  - Hydroxylase (CYP21A2)
  - P540 oxidoreductase (POR)
  - β- hydroxylase (CYP11B1) 11
- جهش‌های گیرنده گلوکورتیکوئید
  - رویانی- جفتی
  - Aromatase (CYP19) deficiency
  - Oxidoreductase (POR) deficiency
- مادری
  - تومورهای ترشح‌کننده آندروژن
  - داروهای آندروژنیک
- سایر موارد
  - همراهی‌های سندرمیک مثل آنومالی‌های کولواک
  - هیپوپلازی یا تحلیل مجاری مولرین
  - ناهنجاری‌های رحم
  - آترزی واژینال
  - چسبندگی لابیال

دو قلو زایی (Twining)

- دو قلو زایی در انسان رایج بوده، اگرچه نرخ بروز دوقلو زایی در اوایل حاملگی که به وسیله اولترا سونوگرافی مشخص می‌گردد بیش‌تر از نرخ تولد دو قلو هاست و احتمالا علت آن مرگ و میر و جذب یکی از آن‌ها در تعدادی از حاملگی‌های دو قلو می‌باشد.

جدول 12-7. خلاصه‌ای از تفاوت‌های بین دو قلوهای تک زیگوتی و دو زیگوتی

	تک زیگوتی	دو زیگوتی
منشاء	یک تخمک بارور شده	دو تخمک هر یک به‌طور جداگانه به وسیله اسپرم مجزایی بارور شده است.
میزان بروز	1 در 300 حاملگی	متغیر، 1 به 100 تا 1 به 500 حاملگی 50% به‌طور متوسط
نسبت ژن‌های مشترک	100%	50% (به طور متوسط)
بافت‌های خارج رویانی	70% موارد تک کوریونی و دو آمنیونی بوده، در 3% موارد دو کوریونی و دو آمنیونی هستند. موارد نادر تک آمنیونی و تک کوریونی هستند.	همیشه دو کوریونی و دو آمنیونی هستند.

جامــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (1) گروه تألیفی دکتر خلیلی

ژنتیک | سلولی مولکولی | بیوشیمی | شیمی عمومی آلی | باکتری‌شناسی

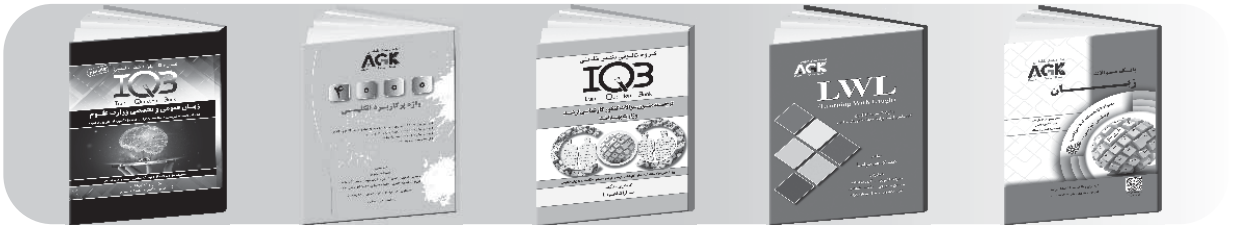


بانک سوالات
جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

جامــع
حاوی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع

الگــوریتم
چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع

مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی

آناهیـد گستـر خـلیـلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	09913713750	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	09195730152
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	09199101248	فسا (خانم شعبانی)	09913713742
ارومیه (آقای آرمیون)	09199101241	قزوین (خانم چگینی)	09195730149
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	09196321852	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	09197781947
اصفهان (آقای نصری)	09195730150	کاشان (خانم صادق‌پور)	09913713746
ایلام (آقای دکتر بوچانی)	09190980318	کردستان (آقای ابراهیمی)	09195730148
اهواز (آقای امین‌فر)	09195730154	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	09195730148
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	09195907203	کهکیلویه (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	09195730152
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	09195730147	گرگان (آقای شاه‌علی)	09199101247
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	09013737896	مراغه (آقای صمدی)	09195733179
خرم‌آباد (خانم میر)	09192705878	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	09913713744
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	09192705871	میاندوآب (آقای صمدی)	09195733179
ساری (آقای دکتر اکبری)	09197781944	هرمزگان (آقای زارعی)	09195733284
سمنان (آقای دکتر سلمانی)	09913713741	همدان (آقای سوری)	09195730155
شهرکرد (خانم تقی‌پور)	09199101249	یزد (خانم مهندس آزاد)	09199101243

بانک کتاب ناهید

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



- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی، ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

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

پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱

تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱



1678

دعای پیش از مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ
اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ
بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی‌های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج‌های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان‌ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

نکات داغ ژنتیک انسانی

(جلد دوم)

ویژه کلیه گرایش‌های علوم پزشکی

تألیف و گردآوری:

محمد مجرد صومعه

«*رتبه 6 ژنتیک دانشگاه علم و فرهنگ پژوهشگاه رویان*»

نیلوفر خواجه‌دهی

سرشناسه	: مجردصومعه، محمد، 1373-
عنوان و نام پدیدآور	: AGK نکات داغ ژنتیک انسانی: ویژه کلیه گرایش‌های علوم پزشکی/ تألیف و گردآوری محمد مجردصومعه، نیلوفر خواجه‌دهی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، 1404.
مشخصات ظاهری	: 2ج.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: دوره: 978-622-4744-32-6 . ج 1: 978-622-4744-33-3 . ج 2: 978-622-4744-34-0
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: ژنتیک انسانی -- راهنمای آموزشی (عالی) Human genetics -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: خواجه‌دهی، نیلوفر، 1372-
رده‌بندی کنگره	: QH431
رده‌بندی دیویی	: 599/935076
شماره کتابشناسی ملی	: 9976092

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام: AGK نکات داغ ژنتیک انسانی (جلد دوم)

تألیف و گردآوری: محمد مجرد صومعه . نیلوفر خواجه‌دهی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . 1404

شمارگان: 1000

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: امیرحسین خلیلی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: آرزو راضی

بهاء: 145000 تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: 02166568621

مرکز پخش: ضلع جنوب‌غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: 09191685970 (ارتباط از طریق پیامک)

agkpublisher@gmail.com **www.agkins.com**

طلیعه سخن مدیر تولید:

سپردن کار به اهلش نشانه‌ی خردمندی است.

برای تولید بسته‌های آموزشی تمام تلاش خود را به کار گرفته‌ایم تا محصولی شایسته را تقدیم شما عزیزان نماییم. مجموعه‌ای که پیش روی شماست براساس معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور می‌باشد و به قلم مجرب‌ترین اساتید تألیف شده است و مطالعه آن موجب صرفه‌جویی در زمان و هزینه شما خواهد شد.

ارائه بالاترین آمار قبولی در کنکور کارشناسی ارشد و دکتری در دهه اخیر بیان‌گر توانایی این گروه در راستا اهداف خود می‌باشد. اینک با اتکا به تجربه‌ای 17 ساله می‌توانیم ادعا کنیم که مجموعه حاضر، بی‌شک از جمله‌ی کامل‌ترین و تضمینی‌ترین بسته‌های آموزشی در عرصه کنکور می‌باشد.

برخی از ویژگی‌های بسته‌های آموزشی:

- منطبق با معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور
- گردآوری و تألیف توسط مجرب‌ترین اساتید کنکور
- تدریس مطالب از سطح پایه تا پیشرفته به بیان ساده و روان
- انتقال بهتر مفاهیم با استفاده از شکل، جدول و نمودار
- تألیف مبتنی بر نحوه‌ی طراحی سوالات کنکور
- مطالعه یک منبع منسجم به‌جای مطالعه چندین منبع مختلف
- منبعی خودآموز و بدون نیاز به مدرس

اینک علاوه بر مطالعه بسته‌های آموزشی استفاده از خدمات زیر را به عنوان ضمانتی برای قبولی به شما داوطلبان عزیز توصیه می‌کنم؛

- نکات داغ (Hot Points)

این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است؛ دیگر نیازی به خلاصه‌نویسی برای دوران مرور و جمع‌بندی نخواهید داشت ...

اکثر داوطلبان پس از مطالعه‌ی منابع برای خلاصه‌نویسی دچار سردرگمی می‌شوند یا به خلاصه‌های خود اطمینان ندارند، حتی گاهی حجم خلاصه‌ها بیش از حجم منبع می‌شود!!! گاهی هم به اشتباه تصور می‌کنند که نکات و خلاصه‌هایشان در چارچوب کنکور است یا نکاتی را که گلچین کرده‌اند مهم‌اند.

توجه کنیم که خلاصه‌نویسی مطالب برای کنکور دارای اصول و قاعده است که اغلب داوطلبان پس از مطالعه قادر به انجام صحیح آن نیستند. به همین منظور تمام تلاش خود را به‌کار گرفته‌ایم که استانداردترین منبع نکات را در چارچوب کنکور تقدیم شما نماییم.

هدف از تولید نکات داغ فراهم کردن یک منبع برای دوران مرور و جمع‌بندی است.

- ویژگی‌های نکات داغ:

برگرفته از معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور

مجموعه‌ای از نکات کنکوری به صورت طبقه‌بندی موضوعی

پوشش قابل ملاحظه سوالات کنکور در کم‌ترین حجم ممکن

مناسب‌ترین منبع برای دوران مرور و جمع‌بندی

- آزمون‌های آزمایشی: خوش بود گر محک تجربه آید به میان

داوطلب شجاع کیست؟ داوطلبی است که خود را مورد سنجش و ارزیابی قرار دهد تا پیش از آزمون سراسری به نقاط ضعف خود پی برده و آن‌ها را تقویت نماید. صادقانه به شما توصیه می‌کنیم که در آزمون‌های آزمایشی شرکت کنید تا بتوانید خود را با خود (سنجش) و با دیگران (ارزیابی) مقایسه و نقاط ضعف و قوت خود را شناسایی نمایید.

- مشاوره و برنامه‌ریزی: برای موفقیت هوش کافی نیست، جسارت لازم دارد.

در صورتی که نمی‌توانید با توجه به زمان آزادتان برنامه‌ی مطالعاتی استاندارد برای خود تدوین کنید حتماً از افراد با تجربه که خود در این مسیر موفق بوده‌اند کمک بخواهید. افرادی که تجربیات خود را صادقانه در اختیار شما قرار می‌دهند و برنامه‌ریزی مناسب با شرایط زمانی و ویژگی‌های روحی و جسمی مختص شما انجام می‌دهند.

- کتاب تست:

کوچک‌ترین واحد یادگیری در کنکور، تست است.

شما می‌توانید برای این‌که سطح یادگیری خود را پس از مطالعه بسنجید از کتاب‌های تست مجموعه (تست کنکور) و ماطراحان (تست‌های تألیفی) استفاده کنید. این کتاب‌ها به‌صورت موضوعی طبقه‌بندی شده‌اند و می‌توانند نحوه‌ی طرح سوالات کنکور و سطح آن‌ها را به‌صورت واضح به شما نشان دهند.

- درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم مناسب‌ترین منابع برای دوران مرور و جمع‌بندی:

بیش‌تر داوطلبان حین مطالعه نگران خلاصه‌نویسی و مرور آموخته‌های خود هستند و برای خلاصه‌نویسی زمان زیادی را صرف می‌کنند. اینک به شما مژده می‌دهیم که این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است و دیگر با استفاده از درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم نیاز به خلاصه‌نویسی ندارید.

شما می‌توانید پیشنهاد و یا انتقاد سازنده خود را به شماره تلفن همراه 09191685970 فقط و فقط پیامک نمایید.

مشاور و مدیر تولید

امیرحسین خلیلی

طلیعه سخن مؤلف:

تقدیم به تمام کسانی که برای پیشرفت، تلاش می‌کنند...

خداوند بزرگ را سپاسگزارم که توانی دوباره داد تا اثری دیگر خلق کنیم. اثری با عنوان «نکات داغ ژنتیک» که خلاصه و چکیده نکات مهم کتاب‌های مختلف برای کنکور ارشد و دکتری رشته‌های علوم پزشکی و همچنین مجموعه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی وزارت علوم معرفی شده؛ می‌باشد.

این مجموعه گزیده‌ای از کتاب‌های امری، براون، تامپسون، کانر، هافی، استراخان، لودیش و سایر منابع معرفی شده و مهم برای کنکور می‌باشد که به‌صورت طبقه‌بندی شده آمده است و به‌دلیل گستردگی و تنوع سوالات مطرح شده در کنکور به داوطلبان مطالعه جزوه‌های کلاسی و مکاتبه‌ای انتشارات آناهید گستر خلیلی و AGK بانک سوالات ژنتیک را توصیه می‌کنیم. «درسنامه نکات داغ ژنتیک» در کنار این کتب و همچنین به‌منظور خلاصه‌نویسی دقیق و اصولی متناسب با منابع معرفی شده و کنکورهای 10 سال اخیر تألیف شده است.

در پایان مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای امیرحسین خلیلی و سایر کارکنان محترم گروه انتشارات آناهیدگستر خلیلی که در چاپ این درسنامه ما را یاری نمودند ابراز می‌داریم.

با تشکر

محمد مجرد صومعه . نیلوفر خواجه‌دهی

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

بخش سوم: ژنتیک پزشکی

فصل اول: ژنتیک صفات چندعاملی و بیماری‌های رایج 10

فصل دوم: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی 21

فصل سوم: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی 25

فصل چهارم: ژنتیک ایمنی 28

فصل پنجم: ژنتیک سرطان و آپوپتوزیس 33

فصل ششم: فارماکوژنتیک 64

فصل هفتم: ناهنجاری‌های دیسمورفیک و مادرزادی 72

فصل هشتم: ناهنجاری‌های کروموزومی 75

فصل نهم: علل بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی 81

فصل دهم: ناهنجاری‌های تک‌ژنی 88

فصل یازدهم: تشخیص ناهنجاری‌های پیش از تولد و پیش از لانه گزینی 95

فصل دوازدهم: مشاوره ژنتیک 116

بخش چهارم: مهندسی ژنتیک

فصل اول: کلون‌سازی ژن 123

فصل دوم: واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) 174

فصل سوم: شناسایی ژن‌های عامل بیماری 180

فصل چهارم: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک‌ژنی 188

بخش سوم

ژنتیک پزشکی

آتلیه گستر خلیلی
آتلیه گستر خلیلی

فصل

1

ژنتیک صفات چندعاملی و بیمـــاری‌های رایج

- **تـوارث چنـد عـاملی (multifactorial inheritance)**: بسـیاری از عوامـل ژنتیکـی و محیطـی در ایجاد آن دخیل هستند.
- از وراثت چند ژنی و چند عاملی به‌عنوان وراثت کمی یاد می‌شود.

انواع و مکانیسم‌های استعداد ژنتیکی

- استعداد ژنتیکی به یک بیماری خـاص مـی‌توانـد از طریـق تـوارث تـک ژنـی یـک محصـول ژنـی غیـر طبیعـی، کـه در یـک مسـیر متابولیسـمی خـاص نقـش داردد، ایجـاد شـود. ماننـد بیمـاری عـروق کرونر که به دلیل هایپر کلسترومی خانوادگی ایجاد می‌شود.
- توارث استعداد تک ژنی به یک بیماری شایع لزوما منجر به ایجاد بیماری نمی‌شود.
- برخـی بیمـاری هـا، قـرار گـرفتن در معـرض برخـی از عوامـل محیطـی خـاص، تعیـین‌کننـده اصـلی بروز بیماری است.
- مکانیسم استعداد ژنتیکـی نامشـخص اسـت. هماننـد مـواردی چـون تـوارث یـک پلـی مورفیسـم تـک ژنی که می‌تواند منجر به تفاوت در استعداد ابتلا به یک بیماری شود.
- استعداد ژنتیکی می‌تواند تعیین‌کننده تفاوت در پاسخ به درمان دارویی باشد.
- بسیاری از بیماری‌های شـایع، پلـی ژنـی هسـتند بـه عبـارتی توسـط واریانـت‌هـا در بسـیاری از ژن‌هـا در لکوس‌های مختلف تعیین می‌شوند به طوری که هر ژن دارای اثر کلی افزایشی کم می‌باشد.
- اثر افزایشی یعنی تاثیر هر واریانت ژنتیکی بر فنوتیپ تجمعی است و غالب یا مغلوب نمی‌باشد.

- در حدود 1 فرد از هر 500 نفر در جمعیت عمومی و 1 نفر از 20 فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر، دارای جهش هتروزیگوت در ژن (Low-density lipoprotein LDLR receptor) هستند.
- یکی از قوی‌ترین همراهی‌ها بر روی کروموزوم 9p21 شناسایی شده است (نسبت احتمالات حدود 1/3)، نزدیک‌ترین ژن‌ها به این جایگاه، ژن‌های CDKN2A و CDKN2B می‌باشند.
- بین بیان رونوشت ANRIL و شدت آترواسکلروز همبستگی وجود دارد.

اسکیزوفرنی

- اسکیزوفرنی (schizophrenia) یک بیماری روان‌پریشی جدی با سن شروع در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی است.
- مشخصهٔ ویژه این بیماری رفتار و فرایندهای فکری بهم ریخته همراه با افزایش اختلال در عملکردهای شغلی و اجتماعی است که می‌تواند با توهم و خیال‌پردازی همراه باشد.
- اسکیزوفرنی یک علت عمدهٔ بیماری‌های روانی مزمن است. یک درصد احتمال وجود دارد که فردی در طول زندگی خود به اسکیزوفرنی مبتلا شود و در هر زمان تقریباً 0/2% جمعیت به این بیماری مبتلا هستند.
- تقریباً 4% جمعیت عمومی، مبتلا به ناهنجاری‌های مرتبط با شخصیت اسکیزوئیدی یا اسکیزوفرنی هستند.

جدول 1-1. نسبت (درصد) خویشاوندان درجه یک، افراد مبتلا به اسکیزوفرنی که به اسکیزوفرنی یا ناهنجاری اسکیزوئید مبتلا هستند.

نسبت‌های خویشاوندی	نسبت (درصد) خویشاوندان		
	اسکیزوفرنی*	اسکیزوئید	مجموع اسکیزوفرنی+اسکیزوئید
دوقلوهای تک‌زیگوتی	46	41	87
فرزندان (یک والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	16	33	49
خواهرها و برادران	14	32	46
والدین	9	35	44
فرزندان (دو والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	34	32	66
جمعیت عمومی	1	3	4

* هماهنگ شده براساس سن

ژن‌های مستعدکننده

- مطالعات همراهی در سطح ژنوم در مورد تغییر در تعداد کپی‌ها (CNVs = Copy number Variations)، حذف‌های بزرگ (بیش از 500 کیلوباز) مرتبط با این بیماری را در نقاط کروموزومی مانند lq21. 1، 15q13. 3 و 22q11. 2 شناسایی کرده است.
- همراهی‌هایی بین واریانت‌های مجاور ژن NRGN و ژن TCF4 مشاهده شده است که حاکی از نقش مسیرهای بیولوژیک دخیل در تکوین مغز، حافظه و شناخت (Cognition) در ایجاد بیماری است.

جدول 3-5. انواع انکوژن‌ها

فاکتورهای رشد	این فاکتورها با اتصال به گیرنده‌های رشد باعث تحریک رشد سلول‌ها می‌شوند. شناخته شده‌ترین آن‌ها v-SIS می‌باشد که بخش فعال بیولوژیکی زیر واحد β فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) را کد می‌کنند. اگر v-SIS را به محیط کشت NIH3T3 اضافه کنیم، سلول‌ها ترانسفورم شده مانند سلول‌های نئوپلاستیک رفتار کرده و مهار تماسی از بین می‌رود. در بد موجود زنده باعث ایجاد تومور می‌گردد. در سرطان‌های معده، ملانومای بدخیم تکثیر می‌یابند که با عوامل رشد فیبروبلاستی مثل HST و INT-2 همولوژی دارد.
گیرنده‌های فاکتور رشد	این گیرنده‌ها دارای دومین تیروزین کینازی بوده که به سلول‌ها امکان عبور از مکانیسم‌های کنترلی مختلفی را می‌دهد. بیش از 40 نوع از این گیرنده شناسایی شده که به 2 گروه تقسیم می‌گردند: داخل غشایی و داخل سیتوپلاسمی. از انواع آن مانند ERB-B که گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و انکوژن ERB-B2 را کد می‌کنند. موتاسیون و نوآوری و تکثیر انکوژن ERB-B2 باعث فعال‌سازی غیر وابسته به لیگاند گیرنده شده که مرتبط با سرطان‌های معده، پانکراس و تخمدان است.
فاکتورهای انتقال پیام داخل سلولی	2 نوع دارند: پروتئین با فعالیت GTPase: پروتئین غشایی درون سلولی هستند که با اتصال به GTP فعال می‌گردند و با فعالیت ذاتی GTPase خود، GDP را ایجاد می‌کنند. جهش ژن ras باعث افزایش یا حفاظت فعالیت GTPase می گردد که منجر به رشد غیر قابل کنترل سلول‌ها می‌گردد. سرین- ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی: به‌عنوان بخشی از مسیر انتقال پیام شناسایی شده‌اند. محصول انکوژن RAF، آبشار انتقال پیام طبیعی را تنظیم می‌کند. جهش در این ژن باعث حفظ و یا افزایش انتقال پیام پیش برنده رشد به هسته می‌شوند.
پروتئین‌های هسته‌ای متصل شونده به DNA	انکوژن‌های FOS, JUN, ERB-A فاکتورهای رونویسی ویژه که بیان ژن را فعال یا سرکوب می‌کنند، تنظیم می‌کنند. عملکرد ژن MYC و MYB سلول‌ها را تحریک به پیشرفت از مرحله G1 به S چرخه سلولی می‌کنند. تولید بیش از حد آن‌ها منجر به جلویری از ورود سلول‌ها به مرحله استراحت طولانی شده و در نتیجه تکثیر پایدار سلولی می‌شود.
عوامل چرخه سلولی	در شرایط بدن موجودات زنده اکثر سلول‌ها در حالت غیر تقسیم شونده قرار دارند. اختلال در کنترل چرخه سلول به دلیل اختلال در عوامل رشد، گیرنده‌های عوامل رشد، پروتئین‌های هسته‌ای یا GTPase و یا فقدان عوامل مهار کننده، باعث فعال‌سازی کینازهای وابسته به سایکلین مانند سایکلین D1 می‌شود که ترانسفورماسیون سلولی همراه با تقسیمات کنترل نشده سلولی را در پی دارد. همچنین فقدان عوامل آپوپتوز باعث تجمع سلول‌ها همراه با قدرت بقای طولانی می‌گردد که مکانیسمی در پیشرفت برخی تومورها می‌باشد. فعال شدن انکوژن bcl-2 به دلیل نوآرایی‌های کروموزومی با مهار آپوپتوز، باعث ایجاد برخی از انواع لنفوم می‌گردد.
انتقال پیام و فاکوماتوز	فاکوکاتوز لغتی یونانی به معنی عدس می‌باشد. در ابتدا به سه بیماری با ضایعات خوش خیم پراکنده یعنی نوروفیبروماتوز، توبروز اسکلروزیس و ون هیپل لیندائو اطلاق می‌گشت. که اکنون بیماری‌های گورلین، بیماری کاودن، پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، سندرم پتز-جگرو پولیپوز اضافه گشت. اکنون ژن‌های دخیل در این بیماری‌ها شناخته شده‌اند و مشخص شده است که در مسیرهای داخلی انتقال پیام فعال بوده و محصولات پروتئینی آن‌ها سرکوبگر تومور است.

فصل

10

ناهنجاری‌های تک‌ژنی

توارث اتوزومی غالب «AD»

- هانتینگتون: سن شروع ← بالای 40 / نفوذ ← تقریباً کامل / داءالرقص / $4p^{16.3}$ 167 اگزون CAG CAG Delayed gene of onset (در ناحیه‌ی Coding ′5) نزدیکی با G8 / کره شمالی
  - ژن هانتینگیتن «IT15» ← شاید در آپوپتوز نقش داشته باشد.
  - گفته می‌شود با مهار کاسپازها شاید بتوان از اثر سمیت کاست و به‌عنوان یک شیوه درمانی استفاده کرد
  - **رایج‌ترین** ناهنجاری حرکتی است.
  - آتروفی هسته‌ای دم‌دار مغز (رابطه مستقیم با طول و شدت بیماری دارد) هسته‌ی قاعده‌ای (پوتامن و گلوبوس پایدوس)
  - ژن HD، 2 بخش 10/4kb و 13/5kb دارد که 2 mRNA تولید می‌کند که میزان این دو و CNS در این بیماری بالا است.
- **مارفان:** انگشت عنکبوتی و سیستم پرولاپس دارند. جهش در فیبریلین I (FBN1) رخ می‌دهد. 65 اگزون دارد ($15q^{21}$)
  - نشانگان Ghent «گنت» دارند. (بعضی به جای $15q^{21}$ در $3p^{25}$ مشکل دارند).
  - $15q^{21}$ فیبریلین 2 آراکنوداکیتلی کنترکاترال مادرزادی معروف به نشانگان Beal علائمی خفیف‌تر از مارفان دارند.
- لویزدایت ← آندریسم خانوادگی آئورتی TGFβ1 & TGFβ2

جدول 6-11، برخی از بیماری‌هایی که در مورد آن‌ها تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی انجام شده و یا در دسترس است.

نحوه توارث	بیماری
اتوزوم غالب	شارکوت- ماری توث آدنوماتوز پولیپوز خانوادگی بیماری هانگتینتون سندرم مارفان دیستروفی میوتونیک نوروفیبروماتوز استئوژنز ایمپرفکتا توبروز اسکلروزیس
اتوزوم مغلوب	بتا تالاسمی فیبروز کیستی اپیدرمولایزز بلوزا بیماری گوشه بیماری کم‌خونی داسی شکل آتروفی عضلانی- نخاعی بیماری تای- ساکس
وابسته به X	سندرم آلپورت دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) سندرم هانتر سندرم کندی سندرم X شکننده
وابسته به X– در این مورد فقط تعیین جنسیت انجام می‌شود	DMD نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز اینکانتی ننتا پیگمنتی
میتوکندریایی	MELAS
کروموزومی	جابه‌جایی روبرت سونین جابه‌جایی دو طرفه غربالگری آنیوپلوئیدی ها وارونگی ها، حذف شدگی ها

- PGD در مواردی خاص نه تنها برای انتخاب جنین‌های غیر مبتلایی که در معرض بیماری‌های ژنتیکی می‌باشند، به کار می‌رود، بلکه برای ایجاد یک فرد سازگار از لحاظ آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) نیز به کار می‌رود. به طوری که فرزند جدید می‌تواند به‌عنوان یک دهنده مغز استخوان برای خواهر یا برادر مبتلای بزرگ‌تر خود، برای مثال کم‌خونی فانکونی مورد استفاده قرار گیرد.

بخش چهارم

مهندسی ژنتیک

آنامید گستر غلیلی
آنامید گستر غلیلی

فصل

1

کلون‌سازی ژن

کلون‌سازی ژن چیست؟

- قطعه‌ای از DNA که می‌تواند شامل ژنی که می‌بایست کلون شود، درون مولکول DNA دو رشته‌ای به نام ناقل وارد می‌گردد تا مولکول DNA نوترکیب ایجاد شود.
- ناقل، ژن را به درون سلول میزبان انتقال می‌دهد که معمولا یک باکتری می‌باشد، هر چند می‌توان از انواع سلول‌های زنده استفاده کرد.
- ناقل در درون میزبان تکثیر می‌یابد و تعداد زیادی از نسخه‌های یکسان به وجود می‌آورد که دارای ژن مورد نظر هستند.
- هنگامی که میزبان تقسیم شود، نسخه‌های مولکول DNA نوترکیب نیز به نسل بعدی وارد می‌شوند و در این سلول ها، ناقل همانندسازی می‌کند.
- پس از زیاد شدن سلول‌ها در پی تقسیمات متوالی آن، یک جمعیت یا کلون از سلول‌های یکسان میزبان به وجود می‌آید. هر سلول این جمعیت دارای یک یا بیش از یک نسخه از مولکول DNA نوترکیب است. در این صورت گفته می‌شود ژنی که توسط DNA نوترکیب حمل شده، کلون گردیده است.

ناقلین کلون‌سازی ژن: پلاسمیدها و باکتریوفاژ ها

- یک مولکول DNA برای این‌که ناقل مناسبی برای کلون‌سازی ژن باشد، می‌بایست خصوصیاتی را از خود نشان دهد.
- که بتواند درون سلول میزبان همانندسازی کند و نسخه‌های زیادی از مولکول DNA نوترکیب ایجاد کند تا به سلول‌های دختری برسند.

فصل

2

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

PCR در دید کلی

- PCR باعث می‌شود که یک قطعه خاص مولکول DNA به‌صورت انتخابی تکثیر شود.
- هر منطقه‌ای از DNA می‌تواند برای PCR انتخاب گردد به شرطی که توالی‌های آن منطقه شناخته شده باشد.
- برای انجام PCR، دو اولیگو نوکلئوتید کوتاه باید با هر یک از دو رشته DNA مولکول دو رگه کردد.
- اولیگو نوکلئوتیدها به‌عنوان پرایمر واکنش ساخت DNA عمل می‌کنند و منطقه تکثیر شونده را محدود می‌کنند.
- به طور معمول تکثیر توسط آنزیم DNA پلی‌مراز I ترموس آکواتیکوس انجام می‌شود.
- پایداری دمایی Taq پلیمراز یک نیاز اساسی در روش PCR است.
- برای انجام PCR، DNA هدف با Taq پلیمراز، دو اولیگو نوکلئوتید پرایمر و نوکلئوتیدهای تامین شده مخلوط می‌گردد.
- PCR به شدت حساس است و با یک رشته مولکول نیز کار می‌کند.

تغییرات دمایی PCR

- واکنش با حرارت دادن مخلوط تا $94^{\circ}C$ شروع می‌شود. در این دما، پیوندهای هیدروژنی که دو نوکلئوتید دو رشته را به هم متصل می‌کند، شکسته می‌شود بنابراین DNA هدف به مولکول‌های تک رشته دناتوره می‌شود.

- یک فرد مبتلا و والدین سالم و غیر خویشاوندش توالی‌یابی شده، سپس واریانت‌ها فیلتر می‌شوند تا تنها واریانت‌های بالقوه مخرب و هتروزیگوت در پروباند تعیین گردند.
- اگر نمونه‌های والدین در دسترس نباشد می‌توان از آنالیز کوهورت (cohort analysis) افراد مبتلای غیر خویشاوند که فنوتیپ مشخصی را به اشتراک دارند استفاده نمود تا جهش‌های هتروزیگوت در همان ژن شناسایی شوند.
- در یک شجره نامه غالب با چندین فرد مبتلا می‌توان از روش آنالیز پیوستگی استفاده کرد بطوری که دو فرد مبتلا با حداکثر فاصله خویشاوندی توالی‌یابی شوند تا واریانت‌های هتروزیگوت مشترک حاوی جهش پاتوژنیک تعیین گردند.
- توالی یابی برای یک فرد مبتلا جهت شناسایی یک بیماری مغلوب حاصل از جهش هتروزیگوت مرکب (compound heterozygote) نیز امکان پذیر است.
- در شجره نامه‌های دارای ازدواج خویشاوندی (consanguineous pedigrees) توالی‌یابی یک فرد مبتلا ممکن است یک جهش هموزیگوت را نشان می‌دهد.
- با انتخاب مناسب‌ترین بیماران برای توالی‌یابی اگزوم یا ژنوم مرحله مهم بعدی نحوه فیلتر کردن واریانت‌های شناسایی شده است.
- این مورد وابسته به انتخاب بیوانفورماتیکی واریانت‌ها بر مبنای اثر عملکردی و حذف واریانت‌های شایع با استفاده از شبکه‌های اطلاعات عمومی است.

جدول 1-3. استراتژی‌های شناسایی ژن‌های عامل بیماری با استفاده از توالی‌یابی اگزوم

استراتژی	مثال‌هایی از ناهنجاری‌های ناشی از ژن‌های جدید شناسایی شده عامل بیماری
آنالیز سه گانه یا تریو (trio analysis) برای شناسایی جهش‌های هتروزیگوت از نو (de novo)	ناتوانی‌های یادگیری، اوتیسم و بیماری‌های تکوینی
آنالیز پیوستگی با توالی‌یابی دو فرد با حداکثر فاصله خویشاوندی در یک شجره نامه غالب جهت شناسایی جهش‌های هتروزیگوت	بیماری شارکوت- ماری- توث (DYNC1H1)
توالی یابی یک پروباند در شجره نامه‌ای با ازدواج خویشاوندی جهت شناسایی جهش‌های هموزیگوت	آلبینیسم پوستی- چشمی و نوتروپنی (تنها در یک بیمار)
توالی‌یابی یک پروباند جهت شناسایی یک پروباند جهت شناسایی جهش‌های هتروزیگوت مرکب در یک خانواده یا ازدواج غیر خویشاوندی (outbred family)	سندرم میلر (Miller Syndroeme) و سندرم سنسنبرنر (Sensenbrenner Syndrome)
توالی‌یابی کوهورت از افراد مبتلا دارای یک فنوتیپ مشخص	سندرم مابوکی (Kabuki Syndrome)

فصل

4

تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک‌ژنی

جدول 1-4. تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی

تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی	پیشرفت	مثالی از کاربردهای آن
تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی	تکنولوژی DNA نوترکیب، ساترن بلات تعیین توالی به روش سنگر	اریتروپوئتین نوترکیب (1987)، انگشت نگاری DNA (1984) و تعیین توالی ژنوم ویروس اپشتین-بار (1984)
تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی	واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)	تشخیص ناهنجاری‌های ژنتیکی
تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی	تعیین توالی به روش موئینه (Capillary sequencing) و فن آوری Microarray	تعیین توالی ژنوم انسان (2003)
تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی	Next- generation ‘Clonal’ Sequencing	برای اولین بار، ژنوم مربوط به بیمار مبتلا به AML (acute myeloid leukemia) تعیین توالی شد (2008) توالی‌یابی ژنوم انسان با هزینه تقریبی $1000 (2014)

واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی (PCR)

- اطلاعات مربوط به توالی DNA برای طراحی دو پرایمر اولیگونوکلئوتیدی (مرسوم به آمپلیمرها (amplimer))، با طولی حدود 20 جفت باز که مکمل دو توالی احاطه‌کننده DNA مورد نظر است، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کلون‌سازی به‌صورت in vitro مولکول‌های DNA منفرد را به وسیله PCR امولسیونی (emulsion PCR) یا bridge PCR تکثیر می‌دهند.

- سپس مولکول‌های DNA کلون شده به‌صورت موازی و همزمان با روش توالی‌یابی در حین سنتز و یا تعیین توالی بر مبنای اتصال (Ligation)، توالی‌یابی می‌شوند، بطوری که بازهای فلئورسنت وارد شده نسبتا کوتاه بوده (حدود 100-250bp) و جهت شناسایی واریانت‌های عامل بیماری، بایستی توالی مربوطه را با یک توالی مرجع همتراز (ردیف) نمود.
- در روش توالی‌یابی در حین سنتز دیگر، از توالی‌یابی **یونی نیمه رسانا** (ion semiconductor sequencing) استفاده می‌شود که بر اساس شناسایی پیوندهای هیدروژنی آزاد شده در زمان پلیمراز مولکول DNA عمل می‌کند.
- طول قطعات توالی‌یابی شده توسط توالی یاب‌های به اصطلاح نسل سوم (third generation sequencers) به دلیل داشتن لیزرهای بسیار حساس بلندتر (به طول چندین کیلو باز) است که به‌صورت در لحظه (real time) از مولکول‌های منفرد (تک رشته ای) توالی‌یابی می‌کنند.
- این روش‌های نسل سوم در توالی‌یابی نواحی تکراری که ردیف‌سازی (alignment) توالی در قطعات توالی‌یابی شده کوتاه با مشکل همراه می‌باشد، بهتر عمل می‌کند.

جدول 4-5. مقایسه تعیین توالی سنگر با Next-Generation 'Clonal' sequencing

توالی یابی به روش سنگر	توالی یابی به روش Next-Generation 'Clonal' sequencing
یک توالی در هر نمونه خوانده می‌شود	تعیین توالی چندین واکنش موازی و همزمان (massively parallel)
هر قطعه 500 تا 1000 جفت باز طول دارد	هر قطعه 100 تا 400 جفت باز طول دارد
1 میلیون جفت باز در هر روز رد هر دستگاه	2 میلیارد جفت باز در هر روز در هر دستگاه
هزینه 1 دلار به ازاء هر 1000 جفت باز	هزینه 1 دلار به ازاء هر 5000000 جفت باز

توالی‌یابی در حین سنتز (sequencing by synthesis)

- استفاده از آرایه‌های کلونال و توالی‌یابی موازی انبوه (massively parallel sequencing) از قطعات کوتاه با توالی‌یابی فاز- جامد (solid phase) به وسیله خاتمه دهنده‌های قابل برگشت (reversible terminators) است.
- در مقایسه، توالی‌یابی اولین ژنوم انسان حدود یک دهه طول کشید و تخمین زده می‌شود حدود 2. 7 بیلیون دلار هزینه داشته است.
- در بخش‌های تشخیص بالینی، توالی‌یابی نسل آینده به ویژه در تشخیص ژنتیکی بیماری‌های نادر دارای هتروژنی ژنتیکی، سودمند می‌باشد.
- به جای توالی‌یابی ژن‌های منفرد به‌صورت متوالی می‌توان تمام ژن‌هایی که جهش‌های عامل بیماری در آن‌ها گزارش شده‌اند را بطور همزمان و در یک بار آزمایش بررسی نمود.
- این مورد با هدف گیری فیزیکی مجموعه‌ای از ژن‌های مشخص به وسیله هیبریدسازی یا تکثیر PCR، یا آنالیز مجازی پنل ژنی اگزوم و یا اطلاعات توالی ژنوم قابل انجام است.

- این آزمایش‌های پنل ژنی از مواردی شامل دو ژن (مثل ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در موارد سرطان تخمدان و پستان فامیلی) تا حدود 100 ژن (مثل کاتاراکت مادرزادی) و بیش از 1400 ژن (پنل DDDG2P برای بیماری‌های تکوینی) را در بر می‌گیرد.
- در آزمایش‌های تشخیصی بالینی بطور روز افزون از توالی‌یابی اگزوم استفاده می‌شود و واریانت‌ها به جای آن‌که بر مبنای ژن خاصی فیلتر شوند بر اساس استراتژی ژنتیکی مثلا توالی‌یابی سه گانه (trio sequencing) بررسی می‌شوند تا جهش‌های از نو (de novo) در پروباند مبتلا با والدین سالم و غیر خویشاوند شناسایی شوند.

بررسی دز ژنی (Dosage analysis)

- اکثر روش‌هایی که تا پیش از این توضیح داده شد، جهش‌های نقطه ای، حذف و اضافه شدن‌های کوچک را تشخیص می‌دهد.
- جهش‌های مربوط به حذف یک یا چند اگزون در پسرهای مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن شایع بوده و ممکن است به وسیله multiplex PCR شناسایی شوند که با عدم وجود یک یا چند محصول PCR مشخص خواهد شد.
- تشخیص این جهش‌ها در زنان ناقل که یک نسخه سالم از این ژن را بر روی کروموزوم X خود دارند، مشکل‌تر است زیرا ژن طبیعی بر روی کروموزوم X دیگر اثر حذف را می‌پوشاند.
- حذف و مضاعف شدن‌های بزرگ‌تر نیز در تعدادی از ناهنجاری‌ها گزارش شده‌اند و ممکن است یک اگزون، چندین اگزون و یا کل یک ژن را در بر گیرد (مثلا HNPP، HMSN نوع I).

جدول 5-5. روش‌های تعیین تغییرات تعداد نسخه‌ها

روش	تغییرات تعداد نسخه شناخته شده / ناشناخته	مثال	مزایا / معایب
Multiplex ligation dependent probe amplification	شناخته شده	آنالیز حذف‌های ساب تلومری و حذف‌های اختصاصی ژن	مناسب آزمایشگاه‌های تشخیص بالینی است اما تکنیکی طاقت‌فرسا بوده و نیاز به DNA با کیفیت بالا دارد.
PCR فلئورسنت کمی	شناخته شده	تست‌های قبل از تولد برای بررسی آنیوپلوئیدی	سریع، اما به مارکرهای میکروساتلیتی مناسب و آگاهی دهنده () نیاز است.
Droplet digital PCR	شناخته شده	اثبات وجود حذف و مضاعف‌سازی با روشی متفاوت	انعطاف پذیر، با استفاده از پرایمرهای استاندارد PCR اما به شیوه ژن محور ()
Array CGH	شناخته شده / ناشناخته	روشی برای بررسی علت عقب ماندگی‌های تکوینی، مشکلات یادگیری و ناهنجاری‌های مادر زادی	هر نوع حذف و اضافه شدن را تشخیص می‌دهد اما تفسیر واریانت‌های جدید می‌تواند مشکل باشد.
Next-generation sequencing	شناخته شده / ناشناخته		تجهیزات گران قیمت، توانایی بسیار بالا، اما اطلاعات خام فراوانی تولید می‌کند که آنالیز و تفسیر واریانت‌های جدید می‌تواند مشکل باشد.

روش تکثیر پروب چندگانه وابسته به اتصال

(Multiplex Ligation- dependent probe amplification: MLPA)

- یک روش با حد تفکیک بالاست که برای تشخیص حذف و مضاعف شدن‌ها به کار گرفته می‌شود.
- هر پروب MLPA حاوی دو اولیگونوکلئوتید نشان دار شده به‌صورت فلئورسنت است و می‌توانند طوری هیبرید شوند که در کنار یکدیگر بر روی توالی ژنی هدف قرار گیرند.
- وقتی که دو اولیگونوکلئوتید هیبرید شوند، این دو می‌توانند به وسیله یک لیگاز به هم متصل شده و این پروب می‌تواند به وسیله PCR تکثیر شود (هر اولیگونوکلئوتید دارای یک توالی اتصال به پرایمر عمومی (universal primer) در انتهای خود است).
- پروب‌ها حاوی یک توالی پرکننده (Stuffer Sequence) در اندازه‌های مختلف هستند که جداسازی محصولات مختلف PCR را به وسیله الکتروفورز موئینه امکان پذیر می‌سازد.
- در این روش بیش از 40 پروب مختلف را می‌توان در یک واکنش منفرد تکثیر داد.

PCR کمی فلئورسنت (Quantitative Flourescent PCR: QF-PCR)

- بررسی دز ژنی به وسیله PCR کمی فلئورسنت (QF-PCR) به‌طور معمول برای غربالگری سریع آنیوپلوئیدی ها؛ مثلا در تشخیص پیش از تولد مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- میکروساتلیت‌های موجود بر روی کروموزوم‌های 13، 18 و 2 را می‌توان با روش multiplex PCR تکثیر داد و تریزومی‌ها نیز به خاطر وجود سه الل و یا با تاثیر میزان دز به دلیل وجود بیش از حد یک الل، تشخیص داده می‌شوند.

ریز آرایه هیبریدسازی ژنومی مقایسه‌ای

(Microarray Comparative Genomic Hybridization: CGH)

- روش Array CGH برای بررسی تشخیص حذف‌ها و مضاعف سازی‌ها در مقیاس کل ژنوم به کار می‌رود.
- آرایه‌هایی که در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی ارائه می‌شوند، شامل پروب‌های مربوط به کل ژنوم است که برای شناسایی جهش‌های جدید و نیز بررسی سندرم‌های حذف / مضاعف‌سازی شناخته شده طراحی شده‌اند.
- آگاهی کامل از تنوع طبیعی تعداد نسخه‌ها (normal copy- number variation) برای تفسیر جهش‌های جدید ضروری است.

توالی یابی نسل آینده (Next-Generation Sequencing)

- این امکان وجود دارد که اطلاعات مربوط به تعداد نسخه‌ها از تعیین توالی نسل آتی به دست آیند، در صورتی که غنی‌سازی توالی DNA هدف با روش ثبت هیبریدسازی به جای تکثیر با روش PCR، انجام شود.
- این روش اولین متدولوژی بکار رفته برای تشخیص جایگزینی‌های بازی، حذف و درج‌های کوچک و همچنین تغییرات تعداد نسخه در سطح یک اگزون یا کل ژن است.

واکنش PCR قطره‌ای دیجیتالی (Droplet digital PCR)

پیش به سوی استفاده از توالی‌یابی ژنوم به‌عنوان یک آزمایش تشخیصی بالینی

- اکنون امکان توالی‌یابی ژنوم انسان تنها در چند روز و با هزینه کم‌تر از 1000 دلار فراهم شده است.
- در مقایسه با توالی‌یابی اگزوم در بخش تشخیص بالینی، توالی‌یابی ژنوم بازدهی تشخیصی بیش‌تری دارد زیرا توالی‌یابی ژنوم جهش‌های داخلی‌تر اینترونی (deep intronic mutations) که موجب پیرایش غیر طبیعی شده، همچنین جهش‌های نواحی تنظیمی و نوآرایی‌های متعادل کروموزومی را شناسایی می‌کند.
- اگرچه بطور کلی میزان میانگین عمق (یا پوشش) خوانش‌ها (mean read depth) کم‌تر از تولی یابی اگزوم است اما میزان پوشش در خوانش‌ها یکنواخت‌تر است و این مورد حساسیت تشخیص تغییرات تعداد نسخه‌ها را افزایش می‌دهد.
- مشکل اصلی در ذخیره‌سازی اطلاعات و آنالیز حجم انبوهی از داده‌های توالی‌یابی ژنوم است.

جدول 6-5. مزایا و معایب روش توالی‌یابی ژنوم در مقایسه با اگزوم

مزایا	معایب
آماده‌سازی سریع‌تر کتابخانه	هزینه بیش‌تر توالی‌یابی
اینترون‌ها را نیز شامل می‌شود	هزینه بیش‌تر ذخیره‌سازی داده‌ها
دربرگیرنده توالی‌های تنظیمی	وجود واریانت‌های بسیار بیش‌تری که باید بررسی شوند
تشخیص بهتر تغییرات تعداد کپی (CNVs)	مشکل در تفسیر واریانت‌های غیر کدکننده
تشخیص واریانت‌های ساختاری	

جامــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (1) گروه تألیفی دکتر خلیلی

ژنتیک | سلولی مولکولی | بیوشیمی | شیمی عمومی آلی | باکتری‌شناسی

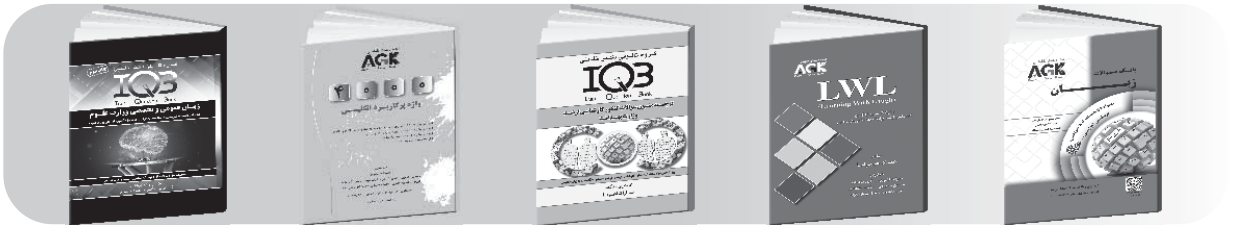


بانک سوالات
جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

جامــع
حاوی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع

الگــوریتم
چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع

مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی

آناهیـد گستـر خـلیـلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	09913713750	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	09195730152
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	09199101248	فسا (خانم شعبانی)	09913713742
ارومیه (آقای آرمیون)	09199101241	قزوین (خانم چگینی)	09195730149
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	09196321852	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	09197781947
اصفهان (آقای نصری)	09195730150	کاشان (خانم صادق‌پور)	09913713746
ایلام (آقای دکتر بوچانی)	09190980318	کردستان (آقای ابراهیمی)	09195730148
اهواز (آقای امین‌فر)	09195730154	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	09195730148
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	09195907203	کهکیلویه (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	09195730152
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	09195730147	گرگان (آقای شاه‌علی)	09199101247
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	09013737896	مراغه (آقای صمدی)	09195733179
خرم‌آباد (خانم میر)	09192705878	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	09913713744
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	09192705871	میاندوآب (آقای صمدی)	09195733179
ساری (آقای دکتر اکبری)	09197781944	هرمزگان (آقای زارعی)	09195733284
سمنان (آقای دکتر سلمانی)	09913713741	همدان (آقای سوری)	09195730155
شهرکرد (خانم تقی‌پور)	09199101249	یزد (خانم مهندس آزاد)	09199101243

بانک کتاب ناهید

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



- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی، ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

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

پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱

تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱