# الفصل السادس عشر

# مقدمة في الجينوميا المقارنة
# Introduction to Comparative Genomic

تعتبر الجينوما المقارنة مجال حديث فى الأبحاث البيولوجية يهتم بمقارنة درجة التشابه (والقرابة) بين التتابعات الجينومية للأنواع المختلفة بدأً من الإنسان الفأر والشمبانزى مع الخميرة واليناتودا وحشرة الدروسفلا. وبمقارنة تتابعات الجينوم البشرى مع جينومات الكائنات الأخرى يمكن للباحثين تحديد مناطق التشابه والإختلاف. وتساعد هذه الدراسات الباحثين على التوصل إلى مفاهيم أفضل عن تركيب ووظائف جينات الأنسان مما يساهم فى إستنباط إستراتيجات جديدة للتعامل مع الأمراض البشرية. كما تقدم الجينوميا المقارنة أداة فعالة لدراسة التغيرات التطورية التى تحدث بين الكائنات المختلفة وتساعد فى تحديد هوية الجينات المحفوظة Conserved (المشتركة) بين الأنواع المختلفة بالإضافة إلى تحديد الجينات النوعية الفريدة والمميزة لكل نوع. ومن فوائد الجينوميا المقارنة ، وبمساعدة المعلوماتية الحيوية يمكن التوصل إلى التحديد الدقيق للمكونات الجينومية المحفوظة بين عدة كائنات على مدى ملايين السنين ، كما يمكن للباحثين تحديد الإشارات Signals التى تتحكم فى وظيفة الجين وبالتالى يمكن إستنباط طرق جديدة لعلاج الأمراض البشرية و تحسين صحة الإنسان.



obeikandl.com

وبالإضافة إلى ذلك يمكن للجينوميا المقارنة أن تعود أيضا بالنفع على عالم الحيوان بحيث يمكن تحديد الفروق الدقيقة بين الأنواع الحيوانية كما أنها قد تؤدى إلى إعادة النظر فى مفاهيمنا عن بعض فروع شجرة التطور Evolutionary Tree فضلا عن التوصل إلى إستراتيجات جديدة للمحافظة على الأنواع النادرة والمعرضة للانقراض.

سبق الإشارة إلى أن التشابه بين الجينات المتناظرة و الموجودة فى كائنات مختلفة قد قدمت طريقة لتحديد وظيفة لجين غير معروف ويعد ذلك مثالا لما يمكن بمعلومية جينوم كائن ما المساعدة فى فهم ودراسة جينوم كائن آخر.

تعتمد الجينوما المقارنة على أن جينومات الكائنات ذات القرابة تكون عادة متشابهة وقد جاء هذا الإفتراض عند دراسة الجينات المتناظرة وحيث أن أى كائنين مشتركان فى أصل واحد حديث نسبيا سيكون بهما جينومان يحتوى كل منهما على إختلافات خاصة بكل نوع Species-Specific فى إطار بناء مشترك مصدره الجينوم الأصلى.

وكلما كان الكائنان شديدى القرابة على المستوى التطورى كلما زادت درجة التشابه بين جينوميهما وفى هذه الحالة يمكن أن تظهر الجينومات قدر كامل أو جزئى من الحفاظ على نفس ترتيب التتابع الجينى Synteny. وفى هذه الحالة يمكن إستخدام المعلومات الخاصة بالخريطة الجينومية لكائن ما لتحديد مواقع الجينات فى جينوم آخر.

لاشك أن تحديد خرائط الجينومات الصغيرة الحجم يكون أسهل بكثير عن تلك الخاصة بالجينومات الكبيرة الحجم ، و يعنى ذلك أنه إذا وجد جينومان متشابهان Syntenic وكان إحداهما أصغر بدرجة كبيرة عن الآخر فإن دراسة خرائط الجينوم الأصغر سيكون أقل تعقيدا وأسهل فى التناول مما يعطى دفعة قوية لإكتشاف خصائص الجينوم الأكبر بمعلومية ما يتوافر من معلومات مشتقة من الجينوم الأصغر. ومن أمثلة ذلك الدراسة التى تمت بين جينوم Puffer Fish مقارنة بالجينوم البشرى إذ إن حجم جينوم هذا الكائن حوالى 400Mb أى لا يتعدى 1/7 من حجم الجينوم البشرى إلا أنه يحتوى تقريبا على نفس العدد من الجينات الخاصة بالجينوم البشرى. وقد أوضحت الخرائط الوراثية التى تمت على Puffer Fish وجود بعض التشابه مع تتابع وترتيب الجينات البشرية على الأقل فى المسافات القصيرة نسبيا.

ويدل ذلك على أنه من الممكن إلى حد ما إستخدام خريطة Puffer Fish لإيجاد جينات بشرية مناظرة لتلك المعروفة التتابع فى Puffer Fish والعكس صحيح:

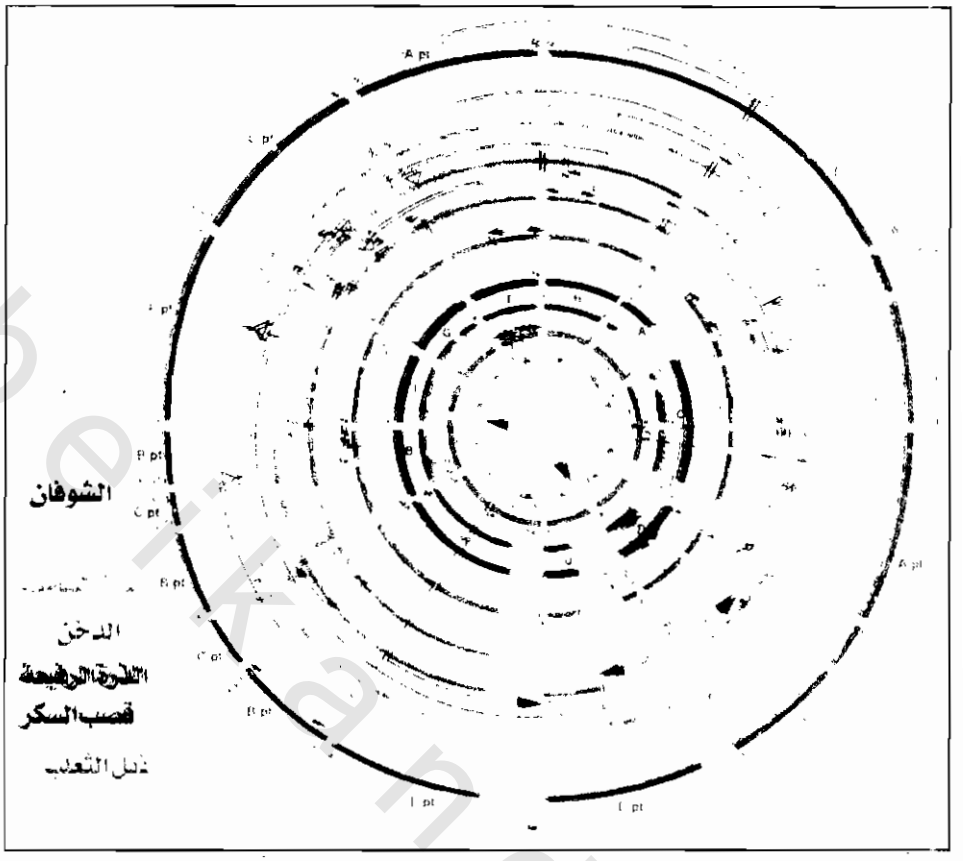
وقد يؤدى ذلك إلى تحديد مواقع جينات بشرية لم يسبق رسم خرائطها والأهم من ذلك المساعدة فى تحديد مواقع تتابعات هامة مثل البروموتور وغيره من إشارات تنظيم التعبيرالجينى الموجودة أمام Upstrean الجينات البشرية وذلك لأن هذه التتابعات التنظيمية من المحتمل أن تكون متشابهة فى الجينومين ويمكن التعرف عليها نظرا لأنها تكون عادة محاطة بتتابعات د ن أ غير شفرية Non-Coding والتى تباعدت بدرجة كبيرة بفعل سلسلة من الطفرات العشوائية التى تحدث على مدى تطور الجينومين.

## استخدام الجينوميا المقارنة فى النبات:

من المزايا المؤكدة للجينوميا المقارنة إستخدامها فى رسم الخرائط الوراثية للجينومات النباتية. ويمثل القمح نموذجا جيدا لذلك حيث يعتبر القمح أهم محصول غذائى للإنسان، حيث يعطى حوالى ٢٠% من السعرات الحرارية اللازمة للإنسان، لذلك إزداد الإهتمام بطرق التحسين الوراثى بهدف زيادة إنتاج محصول الحبوب من هذا النبات. إلا أن هذا الهدف يصطدم بحقيقة أن حجم جينوم القمح كبير جداً أى حوالى 17000 Mb وهو أكبر من حجم الجينوم البشرى بأكثر من خمسة أضعاف ولذلك فإن وجود نموذج لجينوم آخر صغير الحجم يكون فيه ترتيب الجينات متشابه مع القمح سيكون مفيداً فى رسم خريطة الجينات المرغوبة التى قد تكون لها موقع مكافئْ (مقابل) فى جينوم القمح. ويتبع القمح وغيره من محاصيل الحبوب مثل الأرز العائلة النجيلية والتى يتبعها عدد كبير من الأنواع وحيث إن حجم جينوم الأرز حوالى 400 Mb وهو أصغر بكثير من حجم جينوم القمح كما أوضحت نتائج المقارنة بين هذين الجينومين وجود درجة كبيرة من التشابه وقد أدى ذلك إلى إمكان عزل الجينات المرغوبة من جينوم القمح عن طريق البدء بتحديد مواقع الجينات المقابلة (المكافئة) فى جينوم الأرز الصغير الحجم. لقد تبين أن محتوى وترتيب الجينات يكون متشابه داخل العائلات التقسيمية على الرغم من وجود إختلافات كبيرة بين الأنواع فى أحجام الجينومات و فى أعداد الكروموسومات.

وقد أظهرت دراسة مواقع كشافات Markers خرائط القطع المحددة فى عدد من أنواع محاصيل الحبوب إمكان تحديد مناطق كروموسومية يكون ترتيب هذه الكشافات فيها متطابق ومحفوظ بدرجة كبيرة.

ومن الممكن حاليا وصف جينومات جميع الأنواع النباتية النجيلية عن طريق علاقتها بجينوم مرجعى Reference Genome وهو جينوم الأرز الأصغر حجما. يطلق على مناطق جينوم الأرز التى تحتوى على مجموعات من الكشافات المتوازية Colinear بين الأنواع النجيلية الآخرى الكتل الإرتباطية Linkage Blocks (الشكل١٦-١). وعلى الرغم من مرور حوالى ٦٠ مليون سنة من التباعد التطورى بين هذه الأنواع إلا أن أقل من ٣٠ كتلة إرتباطية موجودة فى الأرز تكون كافية لتمثيل جميع الجينومات على الرغم من الإختلافات الكبيرة فى أحجام تلك الجينومات. وترجع معظم هذه الإختلافات إلى حدوث تغيرات تركيبية فى الجينومات تشمل الإنتقالات والإنقلابات والتكرارات الكروموسومية ودرجات التضاعف الكروموسومية المختلفة. أى أن الإختلافات بين هذه الأنواع يكون فى صور أو أشكال الجينات Versions of Genes (الأليلات) التى تحملها وليس فى الطرز الأصلية لهذه الجينات.




شكل (١٦-١): خريطة مجمعة لإثنى عشر جينوم للنجيليات. تمثل كل دائرة الهيئة الكروموسومية لأحد جينومات النجيليات ، تمت محاذاه الدوائرمقارنة بجينوم الأرز بحيث تمر الأقطار على صور مختلفة لنفس الجينات فى الأنواع المختلفة ، وتدل الأسهم على الإنقلابات والإنتقالات بالنسبة لجينوم الأرز والتى تكون ضرورية لوصف الكروموسومات الحالية. تتحدد مواقع النيلوميرات (▲) والسنتروميرات (■) فى حالة معرفة أماكنها. تدل المناطق المظللة على مناطق الكروموسومات التى لا تتوفرعنها بيانات مقارنة. L = الذراع الطويل ، S = الذراع القصير ، T = قمة الكروموسوم ، β = قاعدة الكروموسوم ، Pt = جزء

ويمكن بذلك بمعلومية جينوم الأرز الصغير الحجم رسم خرائط لجينومات كبيرة معقدة مثل القمح والذرة الشامية وقصب السكر وغيرها من أنواع النجيليات.

## إستخدام الجينوميا المقارنة فى دراسة الأمراض الوراثية البشرية:

لقد قدمت الجينوميا المقارنة نتائج هامة فى مجال التعرف على جينات الأمراض البشرية فقد تبين مثلا بمقارنة جينوم حشرة الدروسفلا بالجينوم البشرى أن حوالى ٦٠% من الجينات تكون محفوظة (متشابهة) بين هذه الحشرة والإنسان. وبمعنى أخر ، يبدو أن الكائنين يشتركان فى مجموعة كبيرة من الجينات كما إتضح أن ثلثى الجينات البشرية التى لها علاقة قوية بالسرطان لها جينات مقابلة فى جينوم حشرة الدروسفلا.

والأكثر من ذلك أنه عندما تم إدخال جين بشرى ذو علاقة بالأعراض المبكرة لمرض باركنسون Parkinson إلى جينوم الدروسفلا أظهرت الحشرة أعراضا مرضية مشابهة لتلك التى تظهر على الإنسان المصاب بهذا المرض مما يشير إلى إمكانية إستخدام هذه الحشرة الصغيرة لإختبارات خاصة بعلاج هذا المرض فى الإنسان.

إن أحد الأهداف الرئيسية لدراسة تحليلات التتابعات النيوكلتيدية فى جينوم الإنسان تتمثل فى إمكان تحديد التتابعات للجينات المسئولة عن الأمراض البشرية مما قد يؤدى إلى معرفة الأساس البيوكيماوى للأمراض الوراثية والتوصل إلى طريقة لمنع الإصابة بالمرض أو كيفية العلاج.

وتلعب الجينوميا المقارنة دورا هاما فى دراسة الأمراض الوراثية نظراً لأن إكتشاف جين مناظر فى كائن آخر ذو جينوم صغير (مثل: الدروسفلا أو الخميرة أو النماتودا أو حتى الفأر) يمثل مرجعاً هاما لفهم الوظيفة البيوكيماوية للجين البشرى. حيث تعتبر مثل هذه الجينومات الصغيرة نموذجاً Model Genorne للإستدلال منه عن تركيب ووظائف الجينات. فى الجينومات الكبيرة الأكثر تعقيداً. وتعطى الدروسفلا آمالا عريضة فى هذا الشأن خاصة وأن الطرز المظهرية لمعظم جينات هذه الحشرة قد تم التعرف عليها بدقة مما يعطى الفرصة لإستخدام البيانات المتاحة بالفعل للإستدلال عن طبيعة فعل الجينات (المسؤلة عن أمراض وراثية) بمعلومية نظائرها فى جينوم الدروسفلا. وقد تبين أن حوالى ٦٠% من إجمالى ٢٩٨ جين مسئول عن الأمراض البشرية قد وجد لكل منها جين مكافئ (مناظر) فى الدروسفلا وأن حوالى ٧٠٠٠ (٥٠%) من جميع بروتينات الحشرة تتشابه مع بروتينات معروفة فى الثدييات ومن أمثلة الجينات الموجودة فى جينوم هذه الحشرة ولها مقابل فى الجينوم البشرى الجين الكابت للسرطان $P^{53}$ والذى يؤدى طفوره إلى أن تتحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية وقد تم تحديد جين $P^{53}$ فى الدروسفلا ووجد أنه ، وكما يحدث فى الخلايا البشرية ، عند إطفار هذا الجين تحولت خلايا الدروسفلا إلى خلايا سرطانية. وقد شجعت هذه النتائج الباحثين على إستخدام هذه الحشرة ذات الجينوم البسيط نسبيا لدراسة الأساس الجزيئى للسرطان فى الإنسان.

ومن جهة أخرى ، ثبت أن حوالى ٣٠% من البروتينات (حوالى ٦٠٠٠) فى ديدان النيماتودا المتناهية الصغر تتشابه مع تلك الموجودة فى الثدييات وتستخدم هذه الديدان حاليا فى البحوث الخاصة بإستنباط أدوية جديدة مهندسة وراثيا وإختبار فعاليتها.

من المعروف أن جميع الأدوية الجديدة لابد أن يتم إختبارها أولاً على الثدييات غير الإنسان ، وأن الفأر هو الكائن الثديى المفضل فى مثل هذه الإختيارات.

ويعتبر جينوم الفأر الأقرب للجينوم البشرى كما وجد أن ٩٠% من بروتينات الفأر التى تم تعريفها مؤخراً تبدى تشابها مع بروتينات بشرية معروفة.

إلا أن أهم الإنجازات فى مجال إستخدام الجينوميا المقارنة فى التعرف على الجينات المسببة للأمراض فى الإنسان قد حدثت عند مقارنة جينوم خميرة الخباز بالجينوم البشرى.

فقد تبين أن جينات عدد من الأمراض الوراثية لها جينات مناظرة Homologs فى جينوم الخميرة (الجدول ١٦-١) و تشمل هذه الجينات تلك المسببة للسرطان ولمرض التليف الحويصلى Cystic Fibrosis والمتلازمات العصبية Neurological Syndromes وقد وجد فى حالات كثيرة أن الجين المناظر فى الخميرة له وظيفة معروفة تساعد فى التعرف على النشاط البيوكيماوى للجين البشرى المقابل. وفى بعض الحالات أمكن إثبات درجة التشابه الفسيولوجى بين نشاط الجين فى الإنسان و الخميرة. وعلى سبيل المثال ، تبين أن جين الخميرة SGS1 مناظر لجين بشرى مسبب لتناذرى بلوم Bloom`s ويرنر Werner`s واللذان يتميزان بإختلالات فى نمو الفرد. وقد تميزت خلايا الخميرة المحتوية على جين SGS1 الطافر بقصر العمر عن خلايا الخميرة الطبيعية وتظهر سريعا علامات بدء الشيخوخة المبكرة مثل العقم وقد تبين أن هذا الجين يشفر فى الخميرة لواحد من زوج من جينات الهليكيز

DNA Helicases الهامة فى نسخ جينات ر رن أ r RNA و لتناسخ د ن أ. وقد أدى الربط بين جين SGS1 والجينات الخاصة بتناذرى بلوم وويرنز بإستخدام الجينوميا المقارنة إلى إمكان التوصل إلى الأساس البيوكيماوى لبعض الأمراض البشرية.

**الجدول (١٦-١): أمثلة لبعض جينات الأمراض البشرية التى وجد لها جينات مناظرة فى خميرة الخباز**

| جينات الأمراض البشرية | الجين المناظر فى الخميرة | الوظيفة فى الخميرة |
|---|---|---|
| أميلوتروفيك لاتيرال سكليريروسيز ($O_2$) Amylotrophic Lateral Sclerosis | SOD 1 | بروتين مضاد لسوبر أوكسيد |
| أتاكسيا تيلا نجيتاسيا Ataxia Telangiectasia | TEL 1 | يشفر لإنزيم بروتين كينيز |
| سرطان القولون Colon Cancer | MSH2,MLH1 | إصلاح د ن أ |
| التليف الحويصلى Cystic Fibrosis | YC F1 | المقاومة للمعادن |
| ميوتينيك ديستروفى (ضمور العضلات) Myotonic Dystrophy | YPK 1 | يشفر لإنزيم بروتين كينيز |
| نيوروفيبروماتوزيز (بطراز ١) Type I Neurofibromatosis | I RA 2 | يشفر لبروتين تنظيمى |
| تناذرويرنر Werner`s Syndrome | SGS 1 | توزيع بروتين النوية |
| مرض ويلسون Wilson`s disease | CCC 2 | إنتقال النحاس |

# نبذة عن المؤلف

## الأستاذ الدكتور/ فتحى محمد عبد التواب

- حصل على بكالوريس فى العلوم الزراعية عام ١٩٥٩ من كلية الزراعة جامعة القاهرة.
- حصل على الماجستير فى الوراثة السيتولوجية عام ١٩٦٦ من جامعة ميرلاند بالولايات المتحدة الأمريكية.
- حصل على دكتوراه فلسفة فى الوراثة البيوكيماوية عام ١٩٦٨ من جامعة ميرلاند بالولايات المتحدة الأمريكية.
- تدرج فى وظائف هيئة التدريس بالجامعة إلى أن أصبح رئيسا لقسم الوراثة بكلية الزراعة جامعة عين شمس.
- شارك فى العديد من النشاطات والمؤتمرات المحلية والدولية فى الوراثة الجزيئية والهندسة الوراثية.
- شارك فى تأسيس مختبرات الوراثة الجزيئية فى مصر وفى بعض الجامعات العربية.
- أمين عام الجمعية المصرية للعلوم الوراثية.
- عضو اللجنة القومية للوراثة بأكاديمية البحث العلمى والتكنولوجيا.
- عضو اللجنة الإشرافية للحملة القومية للأصول الوراثية بمركز البحوث الزراعية.
- عضو اللجنة الدائمة لترقية الباحثين بمعهد الهندسة الوراثية الزراعية بمركز البحوث الزراعية.



obeikandl.com

- عضو اللجنة الدائمة لترقية الباحثين بمعهد بحوث القطن بمركز البحوث الزراعية.
- عضو هيئة تحرير المجلة العربية للتكنولوجيا الحيوية.
- عضو اللجنة العلمية الدائمة للوراثة بالمجلس الأعلى للجامعات المصرية.
- عضو فى الجمعية الأمريكية للوراثة.
- نائب رئيس تحرير المجلة المصرية للعلوم الوراثية.
- له أكثر من ثمانين بحثا منشورا فى المجلات العلمية العالمية والمحلية فى مجال الوراثة البيوكيماوية والجزيئية.
- أمين عام الجمعية المصرية لخريجى الجامعات الأمريكية.
- الباحث الرئيسى فى عدد من المشاريع البحثية القومية فى مجال الوراثة الجزيئية «الهندسة الوراثية».
- شارك فى ترجمة ثلاث كتب فى الوراثة الحديثة ومعجم المصطلحات الوراثية.
- قام بترجمة ثلاث كتب فى الثقافة العلمية.
- قام بتأليف كتاب بيولوجيا ووراثة الخلية عام ١٩٩١.
- قام بتأليف كتاب البيولوجيا الجزيئية (مدخل الهندسة الوراثية) عام ١٩٩٣.
- قام بوضع أول أطلس وراثى بيوكيماوى فى مصر عن طريق إستنباط بصمات وراثية بيوكيماوية لمعظم المحاصيل الرئيسية فى مصر (١٩٩٢).



obeikandl.com

# مراجع مختارة
# Selected References

Agrawal, N. et al. (2003). RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications, Microb Molec. Biol. Rev. 67:657-685.

Alberts, B.,Johnson, A., Lewis J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (2002). Molecular Biology of the Cell, 4th edition. Garland Science.

Ames, B. (1983). "Dietary Carcinogenes and Anticarcinogenes". Science 221:1256-1264.

Attwood, T. K. and Pary-Smith, D. J. (1999). Introduction to Bioinformatics. Addison Wiley Longman, Harlow.

Baker, B. S. (1989). Sex in flies: the splice of life. Nature 340:521-524.

Baltimore, D. (2001). Our genome unveiled. Nature 409:814-816.

Bassett, D. E.; M.S. Boguski and P. Hieter (1996). Yeast genes and human disease. Nature, 379, 589-590.

Black, D. L. (2000). Protein diversity from alternative splicing : A challenge for bioinformatics and Post-genomic biology. Cell 103:367-370.

obeikandl.com

Blackburn, E. H. (1991). Structure and function of telomeres. Nature 350:569-572.

Bodnar, A. G. et al. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells Science 279:349-352.

Brown, T. A. (2001). Gene cloning and DNA analysis. 4th edition. Blackwell Science Ltd.

Brown, T. A. (2002). Genomes-2. BIOS Scientific Publishers Ltd. Oxford , UK.

Brown, T. A. (2006). Gene Cloning and DNA Analysis, an Introduction. 5th edition. Blackwell Publishing.

Campbell, J. (1988). Eucaryotic DNA replication: Yeast bears its ARSs. Trends Biochem. Sci. 13: 212-217.

Campbell, J. L. (1986). Eucaryotic DNA Replication. Ann. Rev. Biochem. 55:733-71.

Carter. P. (1986). Site-directed mutagenesis. Biochem.J.237:1-7.

Clark, B. (1980). Elongation step of protein synthesis. Trends Biochem. Sci. 5:207-210.

Claverie, J-M. and C. Notredame (2003). Bioinformatics for Dummies. Wiley Publishing Inc.



obeikandl.com

Craigen, W. J.; R. G. Cook, W. P. Tate and C.T. Caskey (1985). "Bacterial Peptide Chain Release Factors: Conserved Primary Structure and Possible Frameshift Regulation of Release Factor 2". Proc. Nat. Acad.Sci. 82: 3616-3620.

Crick, F. H. C. (1966). The genetic code lll. Sci. Amer. 215:550-562.

Cullen, B. R. and Malim, H. (1991). The HIV-l Rev protein: prototype of a novel class of eukaryotic transcriptional regulators. Trends in Biochem. Sci. 16:341-348.

Darnel, J. E. Jr. (1983). "The Processing of RNA". Sci. Amer. 249:89-99.

Dear, P. H. (1997). Genome Mapping: A Practical Approach Oxford Univ. Press, N. Y.

DeRisi, J. L., Iyer, V. R. & Brown, P.O. (1997). Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. Science, 278:680-86.

Devos, K. and M. D. Gale (2000). Genome Relationsships: The grass model in Current research. The plant cell 12:637-646.

Dynan, W. S. (1988). Modularity in Promoters and enhancers. Cell 58:1-4.



obeikandl.com

Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240:889-895.

Fields, S. & Sternglanz, R. (1994). The two hybrid system:an assay for protein-protein interactions. Trends in Genetics, 10, 286-92.

Fischer, R. & Emans, N. (2000). Molecular farming of pharmaceutical proteins. Transgenic Research, 9, 279-99.

Flavell, R. B., Dart. E., Fuchs. R. L. & Fraley, R. T. (1992). Selectable marker genes: safe for plants? Biotechnology, 10, 141-4.

Friedberg E. C, Walker G. C. and Siede W. (1995). DNA Repair and Mutagenesis. Washington, D. C. ASM Press.

Friedman, D. l; lmperiale, M. J. and S. L. Adhya (1987). 3' end formation in the control of gene expression. Ann. Rev. Genet. 21:453-488.

Gale, M. D. and K. M. Devos (1998). Plant Comparative genetics after 10 year. Science 282:656-58.

Giddings, G., Allison, G., Brooks, D. & Carter, A. (2000). Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. Nature Biotechnology, 18. 1151-5.

Goddlin, O. J. M. and Pen, J. (1995). Plants as bioreactors. Trends in Bioteeh. 13:379-387.



obeikandl.com

Goeddel, D. V., Kleid, D. G. Bolivar, F. et al. (1979). Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 76.106-10.

Goodman, N. (2002). Bioligical data becomes computer literate: new advances in Bioinformatics. Current Opinion in Biotechnology 13:68-71.

van Hal, N. L. W., Vorst, O., van Houwelingen, A. M. M. L. et al.(2000). The application of DNA microarrays in gene expression analysis. Journal of Biotechnology. 78:271-80.

Hamedeh, H. and Afshuri, C. (2000). Gene chips and functional genomics. Am Scientist 88:508-515.

Hannig, G. & Makrides, S. C. (1998). Strategies for optimizing heterologous protein expression in Escherichia coli. Trends in Biotechnology, 16, 54-60.

Hartwell L., Hood L. Goldberg ML. and et al. (2002). genes from genes to genomes. Boston, McGrow Hill.

Heiskanen, M., Peltonen. L. & Palotie. A. (1996). Visual mapping by high resolution FISH. Trends in Genetics. 12:379-82.



obeikandl.com

Hodges, P. and Scott J. (1992). Apolipoprotein β mRNA editing: A new tier for the control of gene expression: Trends in Biotech. Sci. 17:77-81.

Hunt, S. P. and Livesey R. (Editors) (2000). Functional Genomics: A Practical Approach. Oxford University Press.

Ioannou. P. A., Amemiya. C. T. Garnes. J. et al. (1994). Pl-derived vector for the propagation of large human DNA fragments. Nature Genetics. 6:84-9.

Jiricny, J. (1998). Eukaryotic mismatch repair: An update. Mutation Research. 409:107-121.

Kim V. N. (2003). RNA interference in functional genomics and medicine. J. Korean Med.Sci. 18:309-318.

Klug, W. S. and Cummings M. R. (2002). Essentials of Genetics 4th edition. Printice Hall, New Jersey.

Kornberg A: and Baker T. A. (1992). DNA Replication.2nd edition. New York, WH. Freeman.

Kozak, M. (1983). Comparison of initiation of protein synthesis in procaryates, eucaryotes, and organelles. Microb. Rev. 47:1-45.



obeikandl.com

Krawczak, M. & Schmidtke, J. (1998). DNA Fingerprinting, 2nd edn. BIOS Scientific Publishers. Oxford.

Krug, R. M. (1993). The regulation of mRNA transport from nuclens to cytoplasm. Current Opinion in Cell Biology. 5: 944-949.

Latchman, D. (1996). Gene Regulation: A eukaryotic Perspective 2nd edition. Chapman and Hill.

Lee S. K., R. E. Johnson; S. L. Yu; L. Prakash and S. Prakash (1999). Requirement of yeast SGSl and SRS2 genes for replication and transcription, Science, 286:2339-2342.

Lemoine, N. & Cooper, D. (1998). Gene Therapy. BIOS Scientific Publishers. Oxford.

Lewin, B. (2000). Genes Vll. Oxford University Press.

Li. L. (2000). Progress in proteomics. Progress in Biochemistry and Biophysics. 27:227-31.

Liu, M. A. (1998). Vaccine developments. Nature Medicine, 4:515-19.

Lodish H., Berk A., Zipursky SL et al (2000). Molecular Cell Biology 4th edition. New York, WH Freeman.

Lu, A. L; S. Clarkand P.Modrich (1983). "Methyl-directed repair of DNA base-pair mismatches in vitro". Proc. Nat.Acad.Sci.80: 4639-4643.

Mazur, B. (1995). Commercializing The Products of Plant Biotechnology Trends. in Biotech. 13:319-323.

Miki, Y., Swensen, J., Shattuck Eidens. D. et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCAI. Science, 266:66-71.

Modrich, P. (1987). DNA mismatch correction.Ann. Rev. Bioch. 56:435-466.

Mol, J. N. M., R. van Blokland, P. DE Lange, M.Stam, AND J. M. Kooter. (1994). Post-translational inhibition of gene expression: sense and antisense genes. In Homologous Recombintion and gene Silencing in Plants, pp.309-334, J. Paszkowski, ed. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands.

Monaco. A. P. & Larin, Z. (1994). YACs, BACs, PACs and MACs: artificial chromosomes as research tools. Trends in Biotechnology, 12:280-86.

Mountain, A. (2000). Gene therapy: The first decade. Trends Biotech. 18: 119-128.

obeikandl.com

Mullis, K. B. (1990). The unusual origins of the polymerase chain reaction. Scientific American, 262 (4), 56-65.

Ogawa,T and T.Okazaki (1980). Discontinuous DNA replication. Ann. Rev Biochem. 49:421-457.

Peltz, S. W. and Jacobson (1992). mRNA stability in trans-it. Current Opinion in Cell Biology 4:979-983.

Primrose, S. B. and R. M. Twyman (2003). Principies of Genome Analysis and Genomics 3rd Edition .Blackwell Publishing.

Rich, A., and Kim, S. H. (1978). The three dimensional Structure of transfer RNA. Sci Amer. 238:52-62.

Roth, J. R. (1974). "Frameshift Mutations". Ann. Rev. Genet. 8:319-346.

Rumsay, G. (1998). DNA chips: state of the art Nature Biotechnology. 16:40-4.

Russev, G. and R. Hancock (1982). Assembly of new histones into nucleosomes and their distribution in replicating chromation. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 79:3143-3147.

Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T. (1989). MoLecular Cloning, A Laboratory Manual,2nd edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

Sanger, F., Nicklen. S. & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 74:5463-7.

Schwartz, D. C. and C. R. Cantor (1984). "Separation of Yeast Chromosome–Sized DNA's by Pulsed Field Gradient Gel Electrophoresis". Cell 37:67-75.

Sharp, P. A. (1987). Splicing of messenger RNA precursors. Science 235:766-771.

Sharp, P. A. (1994). Nobel Lecture: Split genes and RNA Splicing Cell 77:805-815.

Singer, M. and P, Berg (1991). Genes and Geomes. University Science Books, Mill Valley , California.

Smith, C. J. S., Watson, C. F., Ray, J. et al. (1988). Antisense RNA inhibition of polygalacturonase gene expression in transgenic tomatoes. Nature, 334:724-6.

Smith, T. F. (1998). Functional genomics-bioinformatics is ready for the challenge. Trends in Genetics, 14:291-3.

Snustad, D. P. and M. J. Simmons (2003). Principles of Genetics 3rd edition John Wiley and Sons, Inc.

obeikandl.com

Spirin, A. S. (1986). Ribosome structure and Protein synthesis, Menlo Park, Ca: Benjamin-Cummings.

Tepfer, M. (1993). Viral genes and transgenic plants: what are the potential environmental risks? Biotechnology, 11:1125-32.

Toenniessen, G. H. (1995). Plant biotechnology and developing countries . Trends in Biotech. 13:404-409.

Venter J. C. et al. (2001). The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351.

Venter, C. et al. (1998). Shotgun Sequencing of the human genome. Science 280:1540-1542.

Watson J. D.; Hopkins, N.H; Roberts, J. W. Steitz, J.A.and A. M. Weiner (2005). Molecular Biology of the Gene, 5th ed., Menlo Park, Ca: Benjamin-Cummings.

Watson, J. D., M. Gilman, J. Witkowski, and M. Zoller. (1992). Recombinant DNA, 2nd ed. Scientific American Books, New York.

Weintraub, H. M. (1990). Antisense RNA and DNA. Sci. Amer. 262(1): 40-46.

obeikandl.com

Williams, J. G. K. et al. (1990). DNA Polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. Nucleic Acide Res. 18:6531-35.

Yamamoto, K. and T. Sasaki (1997). Large scale EST sequencing in rice. Plant Mol. Biol. 35:135-144.

Yanisch-Perron. C., Vieira, J. & Messing. J. (1985). Improved M13 phage cloning vectors and host strains: nucleotide sequences of the M13 mp18 and pUC19 vectors. Gene 33:103-19.

Yanofsky, C. (1981). Attenuation in the control of expression of bacterial operons. Nature 289:751-758.

obeikandl.com