فصل اول
تاثیرات ژنتیک در پزشکی و ماهیت بیماریهای ژنتیک

هدف کلی درس:

آشنایی با چگونگی کشف قوانین اولیه وراثت، تاریخچه ژنتیک، اصطلاحات کلیدی اولیه در علم ژنتیک و پروژه ژنوم انسان (HGP) از اهداف اصلی این جلسه می باشد.

تاریخچه و تاثیر ژنتیک بر پزشکی

ارائه حقایق تاریخی حداقل به اندازه پیگیری حقایق علمی چالش برانگیز است و برداشت ما از تلاشهای انسان در طی سالها به شدت به نفع برنده ها- افرادی که در جنگها، سیاست، و البته وقایع علمی پیروز شده اند- منحرف شده است. تاریخچه ژنتیک پزشکی یکی از یافته های مهیج است و بیماران و خانواده ها از آن بهره بسیاری برده اند، اما در دنیای امروز موفقیت براساس پیشرفت در درمان و پیشگیری از بروز بیماری ارزیابی می گردد.

گریگور مندل و قوانین وراثت

مراحل آغازین

پیشرفت علم ژنتیک طی قرن بیستم بسیار قابل توجه می باشد. در ۱۹۰۰ اصول مندل در حال اکتشاف مجدد بود، کروموزومها به سختی قابل مشاهده بوده و علم ژنتیک مولکولی وجود نداشت. در مقابل در ۲۰۱۶، توالی منتشر شده ژنوم کامل انسان بخشی از تاریخ ژنتیک شد. کروموزومها با سطح فوق العاده ای از پیچیدگی قابل بررسی بوده و توالی یابی نسل بعد توانست شناسایی ژن و آزمایشات ژنتیکی را در سطح بالینی دگرگون س سازد. تعداد فنوتیپ هایی که اساس مولکولی آنها مشخص شد به حدود ۵۵۰۰ مورد رسید و تقریبا ۳۴۰۰ ژن که جهش در آنها با بروز فنوتیپ های مختلف مرتبط بود شناسایی شد.

ژنتیک تقریبا با تمام رشته های پزشکی مرتبط بوده و در زمینه های مختلف پزشکی دارای اهمیت است. مطالعات اخیر نه تنها بیماریهای ژنتیکی نادر و سندرومها را تحت تأثیر قرار می دهد بلکه بر بسیاری از بیماریهای شایع در بالغین که احتمالا با تنوعات ژنتیکی ارتباط دارند (مانند بیماری قلبی-عروقی (cardiovascular)، بیماری روانی (psychiatric) و سرطان) نیز مؤثر است. در نتیجه علم ژنتیک امروزه به عنوان پیشگام علم پزشکی پذیرفته شده و عنصر مهم و ضروری در مطالعات پایه دانشجویان پزشکی به شمار می رود.

به منظور بیان میزان پیشرفت و رشد علم ژنتیک در این کتاب، مطالب را با یک نگاه کلی بر یک سری نکات مهم و پایه ای در تاریخ علم ژنتیک شروع می کنیم. اهمیت درک نقش علم ژنتیک در پزشکی را می تواند با مرور اجمالی تاثیر فاکتورهای ژنتیک در ایجاد بیماری آشکار شود. در نهایت، پیشرفتهای جدیدی که در نقش علم ژنتیک در پزشکی دارای اهمیت بسیار هستند، مورد بحث قرار خواهند گرفت.

زمان دقیق حضور بشر متفکر یا هموساپینس (*Homo sapiens*) بر کره زمین مشخص نمی باشد، اما براساس توافق علمی اخیر بر مبنای کشف فسیل استخوانهای انسان در اتیوپی، پیدایش بشر در حدود۲۰۰ هزار سال پیش در آفریقای شرقی برمی گردد.

همانگونه که ما در مورد مسائل وراثت کنجکاو هستیم، منطقی است که بیاندیشیم اولین اجداد متفکر انسان نیز در مورد تولد کودکانی با نقصهای فیزیکی کنجکاو بوده اند. حفاریها در چالدا (Chaldea) در بابیلونیا (Babylonia) (عراق امروز) مربوط به حداقل ۶۰۰۰ سال قبل، شجره نامه هایی را در ارتباط با نحوه انتقال برخی ویژگی های خاص موی اسب نشان می دهند. البته به دلیل فقدان آگاهی و درک لازم در مورد فرآیندهای اساسی مانند بارداری و تولیدمثل رمزگشایی اسرار ژنتیکی با معضل بزرگی روبه رو بوده است.

فیلسوفان و پزشکان دوران یونان باستان مانند Aristotle و Hippocrates استنتاج نمودند که صفات مهم انسان توسط منی (semen) تعیین می شود که از خون به عنوان محیط مغذی و رحم به عنوان انکوباتور استفاده می کند. تصور می شد که منی

توسط کل بدن ساخته می گردد، بنابراین پدران با سر طاس دارای فرزندانی با سر طاس خواهند بود. این نظریه ها تا قرن ۱۷ مورد قبول بود تا آنکه دانشمندان هلندی مانند لویی ونهوک (Leeuwenhoek) و گراف (de Graaf) متوجه وجود اسپرم و تخمک شدند، بر اساس این یافته چگونگی انتقال صفات از مادر به فرزند توضیح داده شد.

شکوفائی انقلاب علمی در قرنهای ۱۸ و ۱۹ منجر به توجه محققان و پزشکان به توارث شد که در بین آنها نام دو نفر برجسته تر از سایرین بودند. پیر د ماوپرتوئیس (Pierre de Maupertuis) یک طبیعی دان (naturalist) فرانسوی، صفات ارثی مانند انگشتان اضافه (polydactyly) و فقدان رنگدانه (albinism) را بررسی می کرد و با مطالعات شجره نامه ای نشان داد که این دو صفت به روش های گوناگون به ارث می رسند. ژوزف آدامز(Joseph Adams) (1756-1818) یک پزشک انگلیسی، نیز متوجه وجود مکانیسم های متفاوت وراثتی گشته و رساله ای در رابطه با *ویژگیهای وراثتی بیماریها* (Treatise on the Supposed Hereditary Properties of Disease) که به عنوان پایه ای در مشاوره ژنتیک قرار گرفت، به چاپ رساند.

دانسته های امروز ما از ژنتیک پزشکی مدیون فعالیتهای کشیش اتریشی گریگور مندل (Gregor Mendel) (1822-1884؛ شکل ۱-۱) است. وی در سال ۱۸۶۵ میلادی، نتایج آمیزش های خالص سازی (درون زادی) در نخودفرنگی های باغ خود را به جامعه تاریخ طبیعی بران (Natural History Society of Brünn in Bohemia) در بوهمیا (امروزه در Bron جمهوری چک) ارائه نمود. اندکی پس از آن، مشاهدات مندل توسط گروه مذکور در مجله ی تعاملات اجتماعی(Transaction of the Society) چاپ شد، اما فعالیتهای مندل (Mendel) تا سال ۱۹۰۰ میلادی ناشناخته ماند و تقریبا ۱۶ سال پس از مرگش اهمیت نکات بیان شده توسط وی روشن شد. در واقع آنچه را که مندل انجام داد، میتوان به عنوان کشف ژن و چگونگی به ارث رسیدن آن در نظر گرفت. واژه 'ژن' برای اولین بار توسط یک گیاه شناس دانمارکی با نام ژوهانس (Johannse) در سال ۱۹۰۹ میلادی به کار گرفته شد که از واژه 'پان ژن' (pangen) گرفته شده که توسط De Vries ارائه شده بود. کلمه پان ژن از لغت دیگری با نام پان ژن‌زیز pangenesis گرفته شده است که توسط داروین Darwin در سال ۱۸۶۸ میلادی، ارائه شده بود. به منظور سپاس از فعالیتهای بزرگ مندل اصطلاح *مندلی* (mendelian) اکنون بخشی از مجموعه لغات علمی است که هم برای الگوهای متفاوت وراثتی با ویژگی تک ژنی و هم برای بیماری هایی با نقائص تک ژنی به کار میرود.

در طی آزمایشات خالص سازی (درون‌آمیزی)، مندل(Mendel) صفات متضاد را در نخودفرنگی های باغ خود به گونه ای بررسی کرد که در هر مطالعه تنها یک صفت متفاوت وجود داشته باشد. برای مثال وی متوجه شد وقتیکه گونه هایی با ساقه بلند را با گونه هایی با ساقه کوتاه آمیزش می دهد، تمام زاده های *نسل* اول' F1 (First *filial*) ساقه بلند می گردند. در صورتیکه زاده های (F1) درون زایی کنند، زاده ها دارای ساقه بلند و کوتاه با نسبت ۳ به ۱ ظاهر می گردند (شکل ۱-۲). صفاتی که در دورگه های نسل اول ظاهر می شوند را *غالب* (dominant) و صفاتی که در نسل دوم F2 دیده می شوند *مغلوب* (recessive) می نامند. در بررسیهای مجدد مشخص شد که نتایج ارائه شده توسط مندل 'آنقدر خوب بود که واقعی به نظر نمی آمد'، به عبارتی نسبتهای تفریق که او بدست آورد به طور مشکوکی بیش از آنچه که قوانین آماری بتوانند پیش بینی کنند به نسبت ۳:۱ نزدیک بود. یک توضیح احتمالی حاکی از آن است، که وی تنها نتایجی که با فرضیه تک – ژنی همخوانی دارند به چاپ رسانده است. به هر حال حقیقت هر چه باشد، وقایع نشان دادند که تفسیر مندل از نتایجش کاملا درست بود.

فرضیه مندل آن بود که صفات گیاهی مورد بررسی، هر یک توسط یک جفت فاکتور کنترل می شوند که هر کدام از یک والد به ارث میرسند. گیاهان کاملا خالص شده با دو ژن یکسان که در آمیزش اول بکار رفتند اکنون *هموزیگوت* (homozygous) در نظر گرفته می شوند. گیاهان دورگه F1 که هر کدام یک ژن بلندی و یک ژن کوتاهی دارند *هتروزیگوت* (heterozygous) نامیده می شوند. ژنهای مسئول این صفات متضاد، *آللومورفها* (allelomorphs) یا بصورت خلاصه آللها (alleles) نامگذاری می شوند. روش دیگر تعیین *ژنوتیپ* زاده ها، ترسیم مربع پانت (Punnett's square) (شکل ۱-۳) می باشد. بر اساس آزمایشات گیاهی مندل سه قانون اصلی تحت عناوین قوانین یکنواختی، تفکیک و جور شدن مستقل، پایه گذاری شد.

قانون یکنواختی (The Law of Uniformity)

قانون یکنواختی بیانگر آن است که وقتی دو هموزیگوت با آللهای متفاوت با هم آمیزش می یابند، تمام زاده ها در نسل F1 یکسان و هتروزیگوت می باشند. به عبارتی صفات مطابق آنچه قبلا معتقد بودند با هم مخلوطنمی شوند، بنابراین صفات ظاهر نشده در نسل F1 می توانند در نسلهای بعد دیده شوند.

قانون تفکیک (The Law of Segregation)

قانون تفکیک اشاره بر این مشاهده دارد که هر فردی دارای دو آلل برای هر صفت خاص است و در هر زمان تنها یکی از آنها منتقل می شود. در موارد نادری دو آلل ژن به جهت عدم جدا شدن کروموزومها طی تقسیم میوز اول در کنار هم باقی می مانند.

قانون جورشدن مستقل (The Law of Independent Assortment)

قانون جور شدن مستقل حاکی از آن است که دو آلل یک جفت ژن به صورت مستقل از هم جدا شده و به زاده ها منتقل می شوند. در واقع، این قانون همیشه درست نمی باشد، بطور مثال، ژنهایی که نزدیک هم بر روی یک کروموزوم می باشند با هم به ارث می رسند زیرا آنها بهم پیوسته می باشند. دلایل متعددی وجود دارند که قوانین مندل را نقض می کنند. با اینحال به طور کلی قوانین مندلی تا به امروز به عنوان قوانین اصلی و پایه علم ژنتیک باقی مانده اند.

اساس کروموزومی وراثت

با افزایش توجه به قوانین وراثتی مندل، تفکر عمیقی در رابطه با چگونگی وقوع آنها ایجاد شد. در آن زمان، حضور هسته در سلول و نیز وجود ساختمان تسبیح مانند به نام *کروموزوم* درون هسته شناخته شده بود. عنوان کروموزوم به جهت گرایش این ساختمان به نوعی رنگ خاص است (chroma به معنای رنگ، soma به معنای بدن). که به دنبال پیشرفت روش رنگ آمیزی سلولی در نیمه دوم قرن نوزدهم قابل مشاهده شدند. اشکال تقسیم میتوزی انسان در اواخر دهه ۱۸۸۰ مشاهده شدند، و در ۱۹۰۲ والتر ساتن (Walter Sutton) یک دانشجوی پزشکی آمریکائی و تئودور بووری (Theodour boveri) زیست شناس آلمانی مستقلا بیان نمودند که کروموزومها میتوانند حاملین وراثت باشند (شکل ۱-۴). در ادامه توماس مورگان (Thomas Morgan) تئوری کروموزومی ساتن را به تئوری ژن تغییر داد و آلفونز جانسنس (Alfons Janssens) تشکیل کیاسما میان کروموزومهای همولوگ در طی تقسیم میوز را مشاهده نمود. در اواخر دهه ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ ، سیریل دارلینگتن (Cyril Darlington) به آشکارسازی نقل و انتقالات کروموزومی با استفاده از لاله هایی که در سفرش به ایران جمع آوری کرده بود، پرداخت. طی دهه ۱۹۲۰ بود که واژه 'ژنوم' (genome) به واژگان علمی وارد گشت که ترکیبی از لغت 'gen' (ژن به زبان آلمانی) و 'ome' (گرفته شده از کروموزوم) بود.

زمانیکه برای اولین بار میان توراث مندلی و کروموزومی ارتباط برقرار شد، تصور می کردند که تعداد طبیعی کروموزومها در هر سلول انسان ۴۸ عدد است، اگرچه مقاله های متعددی با تعداد متفاوت کروموزومها ارائه شده بودند. تعداد ۴۸ کروموزوم بر اساس مقاله ای در ۱۹۲۱ از تئوفیلوس پینتر (Theophilus Painter)، سیتولوژیست آمریکائی دانشجوی بواری (Bovari) گرفته شده بود. در حقیقت پینتر در بعضی از نمونه های خود واضحا ۴۶ کروموزوم را مشاهده کرده بود، اما در نهایت ۴۸ کروموزوم را تایید کرد. این اختلافات ممکن است به دلیل کیفیت پائین مواد مصرفی در اوایل شکوفائی علم باشد، حتی در اوائل دهه ۱۹۵۰ سیتولوژیستها ۴۸ کروموزوم را در سلول شمارش می کردند. در سال ۱۹۵۶، تعداد صحیح کروموزوم ها توسط تجیو (Tjio) و لوان (Levan) ۴۶ کروموزوم مشخص شد و سه سال بعد ساختمان صحیح DNA معرفی شد. مدت کوتاهی بعد مشخص شد که تعدادی از نقصهای انسان می توانند همانند ناهنجاری یک ژن به دلیل فقدان یا حضور نابجای یک کروموزوم کاملایجاد شوند. اختلالات کروموزومی در یکی از فصل های آینده مورد بررسی قرار خواهند گرفت. باید به یاد داشته باشیم که تعدادی از اختلالات کروموزومی مانند جابجایی ها، می توانند در یک خانواده دیده شوند و گاهی گفته میشود که مطابق روش مندلی تفکیک می شوند.

DNA بعنوان اساس وراثت

اگر چه جیمز واتسون (James Watson) و فرانسیس کریک (Francis Crick) در سال ۱۹۵۳ به دلیل کشف ساختمان DNA مورد توجه قرار گرفتند، علت اصلی موفقیت آنها این بود که نقش کلیدی DNA بعنوان ماده ژنتیکی، در دهه ۱۹۴۰

مشخص شده بود. در ابتدا بسیاری تصور میکردند که صفات موروثی از طریق پروتئین به ارث می رسند، تا آنکه متوجه شدند ساختمان مولکولی پروتئین برای انتقال بسیار پیچیده است. در حقیقت، اسیدهای نوکلیئک در سال ۱۸۴۹ کشف شده بودند. در ۱۹۲۸ فرد گریفیت (Fred Griffith) که بر دو سویه متفاوت استرپوکوکها (streptococcus) تحقیق می کرد، متوجه شد که خصوصیات یک سویه به سویه دیگر منتقل می شود و آن را *اصل انتقال* (transforming principle) نامید. در سال ۱۹۴۴ در انستیتو راکفلر (Rockefeller Institute) در نیویورک، اسوالد آوری (Oswald Avery)، مک لین مک کارتی (Maclyn McCarty) و کولین مک لود (Colin Macleod) حین تحقیق بر روی سلولهای باکتریایی پنموکوک (pneumococcus)، DNA را به عنوان ماده ژنتیکی شناسائی نمودند. حتی بعد از آن، در جامعه علمی تعداد زیادی از افراد به این مورد مشکوک بودند که چرا DNA تنها یک مولکول ساده با تکرارهای زیادی از چهار نوع نوکلئوتید بود نبوغ واتسون و کریک (Watson & Crick) در دانشگاه کمبریج (Cambridge) باعث شد ساختاری از DNA ارائه شود که می توانست ماهیت تولید مثل بیولوژیکی را توصیف کند و مارپیچ دورشته ای کارآمد آنها در آن زمان یک موفقیت بود. البته، کار کریستالوگرافی پرتوی X که توسط موریس ویلکینز (Maurice Wilkins) و روزالین فرانکلین (Rosalind Franklin) در کالج کینگ (King`s College) لندن انجام شده بود در اکتشاف آنها نقش مهمی را ایفا می کرد.

ارتباط میان توالی بازهای DNA و توالی اسیدهای آمینه پروتئین –کد ژنتیکی- در سال ۱۹۶۰ میلادی با آزمایشات دقیق بیوشیمیائی کشف شد. بنابراین امکان پیش بینی تغییر توالی اسید آمینه ای در اثر تغییرات در توالی بازی DNA فراهم شد. البته، تایید مستقیم این پیش بینی مستلزم دسترسی به روشهای تعیین توالی DNA بعد از شناسایی روشهای DNA نوترکیب بود. جالب است بدانید اولین صفت ژنتیکی که در سطح مولکولی مشخص شد و قبلا در سال ۱۹۵۷ میلادی با تعیین توالی پروتئینی شناسایی شده بود، بیماری کم خونی داسی شکل بود که جهش در ژن آن بر توالی اسید آمینه ای پروتئین هموگلوبین اثر می گذارد.

مگس سرکه (The Fruit Fly)

قبل از رجوع به پیشرفتهای تاریخی در ژنتیک انسانی لازم به نظر می رسد که توجه کمی به مگس سرکه داشته باشیم که در تحقیقات ژنتیکی نقش بسیار ارزشمندی را برعهده داشته است. مگس سرکه ، *دروزوفیلا* (Drosophila)، به جهت چندین مزیت خاصی که دارد در مطالعات ژنتیکی کاربردهای زیادی دارد که این مزیت ها عبارتند از:

۱. در آزمایشگاه به راحتی زاد و ولد می کند.

۲. سرعت تولیدمثل بالائی دارد و ۲۰ تا ۲۵ نسل در هر سال از آن حاصل می شود.

۳.دارای صفاتی است که به راحتی قابل تشخیص می باشند، مانند *بالهای مجعد* و *بدن زردرنگ* که از اصول مندلی تبعیت میکنند.

۴. *دروزوفیلا ملانوگاستر Drosophila melanogaster* گونه ای که اغلب بررسی می شود، تنها دارای چهار جفت کروموزوم بوده و هر کدام از کروموزومها دارای ظاهری متمایز هستند و بنابراین به راحتی قابل شناسائی می باشند.

۵. کروموزومهای موجود در غدد بزاقی لارو دروزوفیلا از جمله بزرگترین کروموزومهای شناخته شده طبیعت هستند که حدودا ۱۰۰ برابر بزرگتر از کروموزومهای سلولهای بدنی می باشند.

با توجه به خصوصیات ذکر شده در بالا، مگس سرکه در آزمایشات اولیه درون آمیزی بطور گسترده ای بکار گرفته شد. امروزه نیز مطالعه آن‌ها در زمینه هائی مانند زیست شناسی تکوین ارزش بسیاری دارند، زیرا علم همولوژی ژن ها در سراسر سلسله جانوران، محققین را قادر ساخته است که خانواده مهمی از ژنها را در تشکیل جنین انسان شناسائی کنند. وقتی دستاوردهای بزرگ علمی تاریخ ژنتیک را بررسی می کنیم اشاره به تعیین توالی ۱۸۰ میلیون جفت باز ژنوم دروزوفیلا ملانوگستر که در اواخر ۱۹۹۹ تکمیل شد، حائز اهمیت است.

منشاء ژنتیک پزشکی

علاوه بر پیر د ماپرتیوس (Pierre de Maupertuis) و ژوزف آدامز (Joseph Adams) که قبلاً درباره کنجکاوی آنها نسبت به پلی داکتیلی و آلبینیسم اشاره شد، پیشگامان دیگری نیز در این علم وجود داشتند. جان دالتون (John Dalton) که به دلیل تئوری اتمی اش معروف است، مشاهده نمود که مواردی از قبیل کوررنگی و هموفیلی توارثی از خود نشان می دهند که

امروزه توارث وابسته به جنس یا وابسته به X نامیده می شود و به همین علت گاهی به آن کوررنگی دالتونیسم نیز گفته می شود. البته، این بنیانگذاران ژنتیک انسانی و پزشکی تنها می توانستند در مورد ماهیت مکانیسم های وراثت این بیماری ها حدس بزنند.

در سال ۱۹۰۰ میلادی، یافته های مندل مجددا مورد بررسی قرار گرفتند و مقاله های وی به صورت هم زمان توسط سه گیاه شناس اروپائی – دورایس هلندی (De Vries)، کورنز آلمانی (Correns) و فون شرماک اتریشی (Von Tschermak)– ارائه شد و این در واقع آغاز دوران ژنتیک پزشکی بود و یک انگیزه قوی جهت مطالعه بیماری های ارثی ایجاد نمود. اولین بار تشخیص یک صفت تک ژنی توسط ویلیام باتسون (William Bateson) و آرچیبلد گارود (Archibald Garrod) صورت گرفت، این دو اظهار نمودند که آلکاپتونوریا یک نقص مغلوب نادر است. در این بیماری نسبتا خوش خیم، ادرار در تماس با محیط قلیایی و یا هوا به جهت عدم توانائی فرد در متابولیزه نمودن اسید هموجنسیتیک (homogentisic acid) به رنگ تیره در می آید. کودکان مبتلا، بی رنگی پوست در نواحی پوشک نشان می دهند و بالغین مبتلا، علائم آرتریتیس در مفاصل بزرگ دارند. با درک اینکه در این بیماری توارثی، یک فرآیند شیمیایی دخیل است، گارود(Garrod) در سال ۱۹۰۸ واژه *خطای مادرزادی متابولیسم* (*inborn error of metabolism*) را ارائه نمود. متاسفانه، تحقیقات وی تا اواسط قرن بیستم یعنی زمانیکه الکتروفورز و کروماتوگرافی انقلابی در دنیای بیوشیمی ایجاد کردند، مورد توجه قرار نگرفت. صدها مورد مشابه این اختلالات، امروزه شناسائی شده و یک زمینه تحقیقی با عنوان ژنتیک بیوشیمیائی را ایجاد کرده است. داستان بیماری آلکاپتونوریا (Alkaptonuria) تقریبا تمامی قرن بیستم را به خود اختصاص داد، در واقع از تحقیقات گارود (Garrod) که آن را یک بیماری ارثی مغلوب در سال ۱۹۰۲ معرفی نمود، آغاز گشته و در سال۱۹۹۶ با کلون نمودن ژن مربوطه در کروموزوم ۳ به اوج رسید.

سرانجام طی قرن بیستم به تدریج مشخص شد که فاکتورهای وراثت علت بسیاری از بیماریها بوده و مکانیسم های متفاوت ژنتیکی دخیل در آنها شناسایی شد. بطور مرسوم، بیماریهای توارثی تحت عنوان *تک ژنی*، *کروموزومی* و *چندعاملی* در نظر گرفته می شوند. البته، روشن است که اثر متقابل ژنهای متفاوت (توارث چند ژنی) در بیماری ها مهم می باشد و گروه دیگری به نام بیماری های ژنتیکی سوماتیک *اکتسابی* - نیز باید مد نظر قرار گیرد.

اختلالات تک ژن

علاوه بر آلکاپتونوریا، گارود (Garrod) پیشنهاد نمود که زالی و سیستینوریا (Cystinuria) نیز توارث مغلوب نشان می دهند. به زودی نمونه های دیگری بیان شدند، و منجر به انبوهی از اطلاعات و توصیف بیماری ها شدند. تا سال ۱۹۶۶، تقریبا ۱۵۰۰ صفت و اختلال تک ژنی شناسائی شد و توسط یک پزشک امریکائی به نام ویکتور مک یوسیک (Victor McKusic) (شکل ۱-۵) در کاتالوگی با عنوان حالتهای تک ژنی شناخته شده، به چاپ رسید. در سال ۱۹۹۸ که دوازدهمین ویرایش این کاتالوگ به چاپ رسید، بیش از ۸۵۰۰ مورد از اختلالات تک ژنی در این کاتالوگ بیان شدند (شکل ۱-۶). پیشرفت 'کاتالوگ McKusick' بسیار سریع و وسیع بوده و امروزه از طریق اینترنت در سایتی با نام وراثت مندلی در انسان (Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM) در دسترس همگان قرار دارد و تا ماه اوت سال ۲۰۱۶ OMIM حاوی بیش از ۲۳۶۰۰ مورد بود.

ناهنجاریهای کروموزومی

با بهبود روشهای مطالعه کروموزوم ها در سال ۱۹۵۹ مشخص شد که حضور یک کروموزوم ۲۱ اضافی (trisomy21) منجر به سندروم داون میگردد. بیماریهای دیگر از این نوع مانند سندرم کلاین فلتر (Klinefelter) و ترنر (Turner) به سرعت بعد از این مورد در سال ۱۹۵۹ شناسائی شدند. شناسائی ناهنجاریهای کروموزومی با پیشرفت تکنیکهای نواربندی (banding techniques) در سال ۱۹۷۰ تسهیل شد./این تکنیکها امکان شناسائی هر کروموزوم منفرد را ایجاد کرده و نیز تاثیر مخرب فقدان یا حضور قطعه اضافه کوچکی از کروموزوم را در تکامل انسان اثبات نمودند.

بعدا مشخص شد که چندین مورد از بیماریهای نادر با علائم مشکلات یادگیری و خصوصیات فیزیکی غیر عادی نتیجه فقدان قطعات بسیار کوچکی از کروموزوم هستند که هیچ یک حتی با استفاده از میکروسکوپهای نوری با قدرت تفکیک بالا قابل مشاهده نیست. چنین مواردی را با عنوان سندرومهای ریزحذف نامیده می شوند و با کمک روش FISH (-fluorescent in situ hybridization) قابل شناسائی می باشند. این روش، آنالیزهای سنتی کروموزوم (سیتوژنتیک) را با تکنولوژی جدیدتر

تشخیص DNA (ژنتیک مولکولی) ترکیب می کند. امروزه به نظر می رسد که روش جدید ریزآرایه (Comparative Genomic Hybridization=CGH) باعث تحول در ژنتیک بالینی شده و امکان تشخیص عدم تعادل های ژنومی بسیار جزئی را فراهم ساخته است و جایی که در دسترس باشد، اولین تست تشخیصی است که در چنین مواردی انتخاب می شود.

اختلالات چند عاملی

فرانسیس گالتون (Francis Galton) پسر عموی چارلز داروین (Darwin Charles) علاقه بسیاری به صفات انسانی از قبیل قد، هیکل و هوش داشت. بیشتر تحقیقات وی روی دوقلوهای همسان بود که در آنها مشخص بود که تفاوت صفات به علت تاثیر محیط صورت میگیرد. گالتون مفهوم *ضریب بازگشت* (regression coefficient) را در حوزه علم ژنتیک مطرح نمود که روشی برای تخمین درجه شباهت میان خویشاوندان مختلف می باشد. این مفهوم بعدها با تحقیقات مندل در ژنتیک همراه شد تا نشان دهد، چگونه پارامترهایی مانند قد و رنگ پوست بوسیله برهمکنش ژنهای بسیاری که هر کدام یک اثر افزایشی کم دارند تعیین می شوند. این صفات بر خلاف صفات تک ژنی است که تنها یک ژن به طور مستقل و بدون تاثیر افزایشی عمل می کند.
این مدل *وراثت* ، امروزه به صورت گسترده پذیرفته شده و جهت توصیف الگوهای توارثی که در بسیاری از بیماری های نسبتاً شایع مانند بدشکلی های مادرزادی از قبیل شکاف لب و کام، بیماری هایی با تأخیر سن بروز مانند فشار خون بالا، دیابت شیرین (diabetes mellitus) و بیماری آلزایمر مشاهده می شود به کار می رود.
دیدگاه غالب این است که ژنها در چندین لوکوس با هم تعامل دارند تا استعداد ابتلا به بیماری را در برابر اثرات نامطلوب محیطی ایجاد کنند. تحقیقات اخیر نشان داده اند که ژنهای بسیاری در اکثر این اختلالات با تأخیر در سن بروز دخیل هستند، اگر چه شناسائی لوکوسهایی که در استعداد به این بیماریها نقش دارند به آهستگی انجام می شود. همچنین مشخص شده است که در بعضی حالتها مانند دیابت شیرین نوع ۱، ژنهای متفاوت اثرات عمده یا جزئی در تعیین زمینه ابتلا به بیماری دارند. به طور کلی بیماری های چند ژنی و چند عاملی بخش عمده ای از بیماری های مزمن دوره بزرگسالی را به خود اختصاص می دهند.

بیماری های ژنتیکی سوماتیک اکتسابی

تمام اختلالات ژنتیکی مربوط به زمان لقاح نمی باشند. بیلیونها تقسیم سلولی (میتوز) در زندگی یک انسان صورت میگیرد. طی هر *میتوز*، احتمال وقوع جهش های تک ژنی به جهت اشتباهات نسخه برداری DNA و نیز ناهنجاریهای تعدادی کروموزومها به دلیل اختلال در تفکیک کروموزومها وجود دارد. تجمع جهش های سوماتیکی و ناهنجاریهای کروموزومی امروزه به عنوان عاملین مهم ایجاد سرطان شناخته شده اند و ارتباط افزایش وقوع آنها با افزایش سن در بسیاری از بیماریهای مهم و نیز فرایند پیری گزارش شده است. بنابراین به این نتیجه می رسیم که تمام بیماریهایی که زمینه ژنتیکی دارند الزاما ارثی نمی باشند. قبل از آنکه به اثر بیماریهای توارثی بپردازیم، لازم است چند اصطلاح را معرفی کنیم.

میزان بروز(Incidence)

میزان بروز به تعداد موارد جدید ایجاد شده اشاره دارد. بنابراین چنانچه میزان تولد یک حالت خاص، ۱ در ۱۰۰۰باشد، به طور متوسط ۱/۱۰۰۰ از نوزادان تازه متولد شده مبتلا می باشند.

شیوع (Prevalence)

شیوع اشاره بر نسبتی از جمعیت دارد که در یک زمان خاص مبتلا می باشند. شیوع یک بیماری ژنتیکی معمولا کمتر از میزان بروز آن است، چرا که قدرت بقا کاهش یافته یا بیماری با تاخیر سن بروز تظاهر پیدا می کند.

فراوانی(Frequency)

فراوانی یک واژه عمومی بوده و فاقد مفهوم خاص علمی است، با اینحال این لغت غالبا در محاسبه 'فراوانیهای' ژن مترادف با میزان بروز می باشد.

مادرزادی (Congenital)

مادرزادی یعنی بیماری در زمان تولد وجود دارد، بنابراین شکاف کام مثالی از بدشکلی مادرزادی است. البته تمامی اختلالات ژنتیکی با توجه به زمان شروع، مادرزادی محسوب نمی گردند (مانند بیماری هانتینگتون) و نیز تمامی اختلالات مادرزادی منشاء ژنتیکی ندارند.

توالی یابی DNA

توانایی جست و جوی جهش ها در DNA انسان به منظور شناسایی علل بیماری های ژنتیکی به وضوح وابسته به توانایی توالی یابی DNA دارد که در ابتدا بسیار دشوار بود. اولین روش کاربردی توالی یابی توسط Walter Gilbert ، با توالی یابی بر پایه شکست در بازهای خاص پس از تغییرات شیمیایی در DNA انجام شد. اما تکنیک خلاقانه Frederick Sanger (شکل ۱-۷) در ۱۹۵۷ بر پایه "ختم زنجیره دی دئوکسی" بود که روشی مؤثر، معتبر و محبوب و البته با رادیواکتیویته کم بود و به منظور توالی یابی DNA ایجاد شد. این روش ها پایه ای برای آغاز پروژه ژنوم انسان فراهم نمودند. اولین ژنوم توالی یابی شده متعلق به یک باکتریوفاژ بود که در سال ۱۹۷۷ صورت گرفت. هر دوی این افراد برای این موفقیت در سال ۱۹۸۰ موفق به دریافت جایزه نوبل شدند.توالی یابی سنگر "Sanger sequencing" برای ژنتیک مولکولی انسان روشی حیاتی باقی ماند و اکنون این اصطلاح به اندازه اصطلاح توارث مندلی و کاتالوگ 'McKusick برجسته است.

تاثیر بیماری های ژنتیک

طی قرن بیستم پیشرفت در تمامی زمینه های پزشکی، خصوصا در زمینه بهداشت عمومی و درمان منجر به تغییر الگوی بیماری ها شده که با افزایش شناسایی نقش فاکتورهای ژنتیکی دخیل در بروز بیماری در سنین مختلف همراه گردید. در مورد چند پارامتر مانند مرگ و میر قبل از تولد، تعداد واقعی مواردی که منحصراً ژنتیکی بودند ثابت باقی مانده اما به دلیل کاهش سایر عوامل مثل عفونت ها، مقدار نسبی بیماری های ژنتیکی در کل افزایش یافته است. در مورد سایر بیماری ها مانند بیماری های مزمن دوره بزرگسالی، عوامل کلی ژنتیکی تقریباً به طور قطعی افزایش پیدا کرده است. زیرا امید به زندگی فرصت بیشتری برای بروز برهمکنش مخرب محیط و ژنتیک در بیماریهای مزمن بالغین از قبیل بیماری های آلزایمر، کاردیومیوپاتی و دیابت شیرین فراهم کرده است.

به تاثیر فاکتورهای ژنتیک در بروز بیماریها در سنین مختلف در موارد زیر توجه کنید.

سقط های خودبخودی

ناهنجاری کروموزومی در ۴۰ تا ۵۰٪ سقط های سه ماه اول وجود دارد و تقریبا علت یکی از ۶ مورد حاملگیهای ناموفق می باشند بنابراین ۵ تا ۷٪ تمام حاملگیها دارای ناهنجاری کروموزومی هستند. درصد ذکر شده در صورت در نظر گرفتن حاملگیهای تشخیص داده نشده افزایش خواهد یافتو البته نسبتی از این باروری های ناموفق که دارای کروموزومهای طبیعی می باشند، در واقع دارای ناهنجاری های زیر میکروسکوپی کشنده می باشند.

نوزادان تازه متولد

از بین تمام نوزادان، ۲ تا ۳٪ حداقل با یک ناهنجاری مادرزادی متولد میشوند که ۵۰٪ آنها منحصرا یا تاحدودی توسط فاکتورهای ژنتیکی ایجاد می شوند. وقوع ناهنجاری کروموزومی و اختلالات تک ژنی در نوزادان به ترتیب ۱ در ۲۰۰ و ۱ در ۱۰۰ تخمین زده شده است.

دوران کودکی

نقصهای ژنتیکی علت ۵۰٪ موارد نابینائی، ۵۰٪ موارد ناشنوائی و ۵۰٪ موارد مشکلات شدید یادگیری دوران کودکی می باشند. در کشورهای پیشرفته، مجموع اختلالات ژنتیکی و بد شکلی مادرزادی ۳۰٪ از دلائل پذیرش کودکان در بیمارستانها و ۴۰ تا ۵۰٪از دلائل مرگ آنها هستند.

بالغین

تقریبا ۱٪ از همه بدخیمی ها توسط وراثت تک ژنی ایجاد می شوند و بین ۵ تا۱۰٪ از سرطانهای شایع مانند سرطان پستان، روده و تخمدان دارای زمینه قوی وراثتی می باشند. گزارش شده است که تا ۲۵ سالگی، ۵٪ جمعیت دارای اختلالی می شوند که فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در آنها دارند. با احتساب سهم ژنتیکی در سرطان و بیماریهای قلبی-عروقی ، تخمین زده می شود که ۵۰٪ بالغین در کشورهای توسعه یافته دارای یک مشکل مشخص ژنتیکی می باشند.

پیشرفتهای مهم اخیر

امروزه مطالعه ژنتیک و نقش آن در ایجاد بیماریهای انسان بسیار مورد توجه قرار گرفته است، بطوریکه به عنوان یکی از تأثیرگذارترین و جالبترین زمینه های تحقیقات در پزشکی پذیرفته شده است. از سال ۱۹۶۲ زمانیکه جیمز واتسون (James Watson)، فرانسیس کریک (Francis Crick) و موریس ویلکینز (Maurice Wilkins) با شرح ساختار DNA مورد تحسین قرار گرفتند، تا کنون جوایز نوبل پزشکی و/یا فیزیولوژی برای ۱۹ کار علمی در زمینه ژنتیک انسانی و مولکولی یا زمینه های مرتبط، اهدا شده است (جدول۱-۱). به یاری مطالعات این پیشگامان، روشهای مولکولی با کاربردهای صنعتی مانند ایجاد بذرهای ژنتیکی مقاوم و حیوانات مهندسی شده ژنتیکی به منظور تولید و ارائه واکسن های DNA ممکن مانند مالاریا، گسترش یافتند و شرکتهای داروئی در بخش داروهای ژنتیکی DNA سرمایه گذاری های کلانی نموده اند.

پروژه ژنوم انسان(Human Genome Project/ HGP)

با توسعه سریع تکنولوژی DNA گروهی از محققان و دانشمندان در کنگره ژنتیک آمریکا در سال ۱۹۸۸ موضوع توالی یابی ژنوم انسان را مطرح و دولت آمریکا را جهت سرمایه گذاری در این حوزه ترغیب نمودند.

با موافقت دولت آمریکا، این پروژه بعنوان بزرگترین و پرهزینه ترین پروژه تحقیقاتی تاریخ طب برای مدت ۱۵ سال (۱۹۹۰ تا ۲۰۰۵) با هزینه ای بالغ بر ۳ میلیارد دلار آمریکا شروع شد. ۵٪ از بودجه صرف مطالعه جنبه های اخلاقی و اجتماعی این دانش جدید، شناخت اثرات آن بر سیاست های بهداشت عمومی، برنامه های غربالگری و انتخابهای فردی اختصاص یافت. این پروژه به جهت پیچیده بودن موضوع آن شبیه پروژه آپولو سفر به ماه بود، اگرچه در زمینه کاربردهای پروژه، مزایای دراز مدت آن بسیار ملموس تر از این پروژه بود. بدلیل توسعه فن آوری و مشارکت کشورهای دیگر، این پروژه در طی مدت ۱۰ سال به اتمام رسید و اولین پیش نویس توالی ژنوم انسان با ۳ میلیارد باز در اول اکتبر سال ۲۰۰۰ تکمیل شد و توالی کامل ژنوم انسان قبل از موعد مقرر در اکتبر سال ۲۰۰۴ منتشر شد.

قبل از اتمام کامل پروژه تصور دانشمندان بر آن بود که تعداد ژنهای انسان حدودا ۱۰۰ هزار ژن می باشد، اما تعداد ژنهای شناسایی شده بسیار دور از تصور بود. چرا که مطابق نتایج کنونی، تعداد ژنهای انسان حدود ۲۵ هزار ژن می باشد.

البته، بسیاری از ژنها توانائی انجام چند فعالیت را دارند، و به همین جهت طبقه بندی سنتی بیماریها چالش برانگیز بوده است. اولین تاثیر مثبت توالی یابی ژنوم انسان در تحقیقات، مربوط به تشخیص و مشاوره بیماریهای ژنتیکی بود. تعداد زیادی از مطالعات بلند مدت، بر مبنای جمعیت و بلافاصله پس از پروژه موفقیت آمیز ژنوم انسان در حال انجام است. از جمله می توان به UK Biobank اشاره کرد که بر روی ۵۰۰ هزار فرد جدید از ۴۰ تا ۶۹ سال جهت مطالعه بیماریهای شایع، نحوه زندگی آن ها و زمینه های ژنتیکی شان صورت گرفت. HGP اکنون با Human Variome Project ادامه یافته است که هدف آن گردآوری و به اشتراک گذاری تنوعات وسیع توالی DNA انسان در سرتاسر جهان است. چنین پروژه هایی با در دسترس قرار گرفتن روش هایی چون توالی یابی کامل اگزوم (WES)و توالی یابی کامل ژنوم (WGS)در مقیاس صنعتی، در تعداد زیادی از مطالعات جمعیتی ممکن شده است. برای سودرسانی مستقیم به بیماران، پروژه هایی مانند Deciphering Developmental Disorders (DDD) در مرکز Sanger در کمبریج و پروژه ۱۰۰۰۰۰ژنوم در UK و سایر پروژه های مشابه در جاهای دیگر پایه گذاری شدند. در حقیقت WES به خصوص افزایش شدید در کشف ژن را تسهیل نموده و این موضوع منجر به رشد عرصه هیجان انگیز بیوانفورماتیک شده است، علمی که در آن زیست شناسی، علوم کامپیوتر و تکنولوژی اطلاعات به صورت یک نظام واحد که شامل نقشه های ژنی، توالی های DNA، ژنومیک مقایسه ای و کارکردی و سایر موارد

می باشد، با هم ادغام شده اند. آشنایی با داده پایگاه های بهم پیوسته برای ژنتیکدانان مولکولی ضروری بوده. البته، برای پزشکان مشتاقی که به ژنتیک علاقه مند هستند، پایگاه OMIM جای خوبی برای شروع خواهد بود.

ژن درمانی

اکثر بیماری های ژنتیکی نسبت به درمانهای سنتی مقاوم می باشند. بنابراین ایده تغییر کد ژنتیکی در سلولهای بیمار بسیار مورد توجه است. علیرغم تحقیقات و سرمایه گذاری های بسیار ، همچنان مطالعات در مورد انسان محدود به چند بیماری نادر ایمونولوژیکی می باشد. در مورد بیماریهای شایعتر مانند فیبروز کیستیک (cystic fibrosis) با مشکلاتی از قبیل هدف قراردادن جمعیت سلولی مناسب و صحیح، غلبه بر سیستم ایمنی طبیعی بدن و دسترسی به وکتورهایی که سیستم ایمنی را تحریک نمی کنند، مواجه می باشیم. با این حال دسترسی به مدلهای تحقیقی موش برای بیماریهای ژنتیکی مانند فیبروز کیستیک، بیماری هانتینگتون، و دیستروفی عضلانی دوشن، فرصتهای تحقیقاتی را بخصوص در مشخص کردن بیولوژی سلولی این بیماریها افزایش داده است. در سالهای اخیر نگاه خوش بینانه نسبت به قدرت درمانی داروهای جدید و درمان با سلولهای بنیادی، در کنار تحقیقات ژن درمانی دریچه جدیدی را بر درمان بیماریهای ژنتیکی باز کرده است.

اینترنت

دستیابی به اطلاعات ژنتیکی به طور چشمگیری با ایجاد بانکهای اطلاعاتی اینترنتی توسعه یافته است. این سیستم های اطلاعاتی بطور منظم به روز رسانی می شوند و امکان دستیابی فوری به حجم زیادی از اطلاعات به روز را فراهم می نمایند. برای محققین تازه کار، با کمک بانکهای اطلاعاتی Genome Database و GeneBank امکان دسترسی آسان به ژن های کلون شده، توالی آنها، مکان و الگوی بیان ژنها فراهم شده است. برای پزشکان، OMIM بررسی جنبه های مهم ژنتیکی اختلالات مندلی به همراه جزئیات پزشکی و منابع مربوط را فراهم نموده است. هر چند بعید است که بسیاری از منابع اطلاعاتی سنتی مانند این کتاب کاملا منسوخ شوند، واضحا تنها تکنولوژی الکترونیکی می تواند با این حجم عظیم پیشرفتها در زمینه تحقیقات ژنتیک همراهی کند.

نکات مهم این فصل

۱. صفتی که در یک دورگه(هتروزیگوت) بروز می یابد، غالب است. یک صفت مغلوب تنها در فردی که دارای دو نسخه از یک ژن باشد (یعنی هموزیگوت)، بیان می شود.

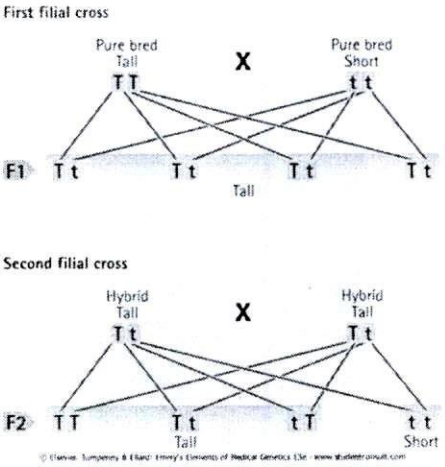
۲. مندل اظهار نمود که یک فرد دارای دو آلل برای هر صفت است: یک آلل از هر والد به ارث رسیده و یکی به هر فرزند منتقل می شود. ژنها در لوکوسهای مختلف دارای عمل و تفکیک مستقل هستند.

۳. جدایی کروموزومها در تقسیم سلولی تفکیک ژنها را تسهیل می نماید.

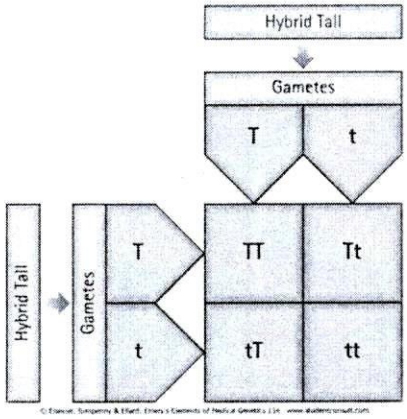
۴. نقصهای ژنتیکی حداقل در ۲٪ نوزادان وجود داشته و علت ۵۰٪ نابینائی، ناشنوائی و ناتوانی های یادگیری ومرگ کودکان است و ۵٪ جمعیت را در ۲۵ سالگی مبتلا می سازد.

۵. ژنتیک مولکولی پیشگام تحقیقات پزشکی است. پروژه ژنوم انسان و دورنمای ژن درمانی ایجاد نوآوری جدیدی در اداره و درمان بیماریهای ژنتیکی ارائه نموده است.

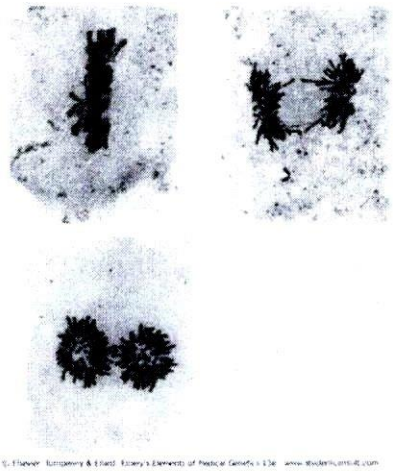
شکل۱-۱ Gregor Mendel



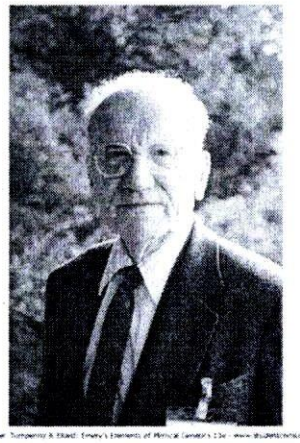
شکل۱-۲ نمایش یکی از آزمایشات رگه گیری مندلی و چگونگی تفسیر او از نتایج



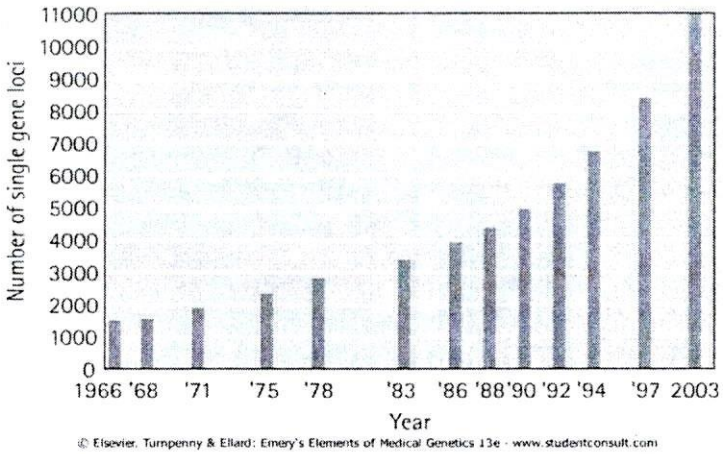
شکل۱-۳ مربع پانت ، روش های مختلف تفکیک و ترکیب شدن ژنها در نسل دوم آمیزش شکل ۱-۲ نشان می دهد. ترسیم مربع پانت روشی ساده جهت نشان دادن احتمال ترکیب گامتها در جفت گیریهای متفاوت فراهم می نماید.



شکل ۱-۴ در مراحل مختلف تقسیم سلول، کروموزومها بین دو سلول دختری تقسیم می شوند. A، متافاز؛ B، آنافاز؛ C، تلوفاز؛ رفتار کروموزومها در تقسیم سلولی (میتوز) در فصل ۳ به تفصیل شرح داده میشود. (تصویر از .Dr. K. Ocraft. City Hospital. Nottingham)



شکل ۱-۵ تصویر Victor McKusick در سال ۱۹۹۴ که مطالعات و کاتالوگهای وی در ژنتیک پزشکی بسیار ارزشمند بوده است.



شکل ۱-۶ هیستوگرامی که نشاندهنده افزایش سرعت تشخیص شرایط و صفاتی است که وراثت تک ژنی را نشان می دهند.

شکل ۱-۷ Frederick Sanger ابداع کننده پرکاربردترین روش توالی یابی DNA و برنده دو جایزه نوبل.

جدول ۱-۱: فهرست دانشمندانی که بدلیل اکتشافات در حوزه ژنتیک جوایز نوبل در پزشکی و یا فیزیولوژی را در طی سالهای ۲۰۰۶-۱۹۶۲ دریافت کردند.

سال	برندگان جوایز	اکتشاف
۱۹۶۲	Francis Crick James Watson Maurice Wilkins	ساختار مولکولی DNA
۱۹۶۵	Francois Jacob Jacques Monod Andre Lwoff	تنظیم ژنتیکی
۱۹۶۶	Peyton Rous	ویروسهای انکوژن
۱۹۶۸	Robert Holley Gobind Khorana Marshal Nieberg	کشف کد ژنتیکی
۱۹۷۵	David Baltimore Renato Dulbecco Howard Temin	میان کنش ویروسهای عامل تومور و DNA هسته
۱۹۷۸	Werner Arber Daniel Nathans Hamilton Smith	اندونوکلئازهای محدودالاثر
۱۹۸۰	Baruj Benacerraf Jean Dausset George Snell	کنترل ژنتیکی پاسخهای ایمنی
۱۹۸۳	Barbara McClintock	ژنهای متحرک (ترانسپوزنها)
۱۹۸۵	Michael Brown Joseph Goldstein	گیرنده های سلولی در خانواده های مبتلا به (hypercholesterolemia)
۱۹۸۷	Susumu Tongawa	جنبه های ژنتیکی آنتی بادیها
۱۹۸۹	Michael Bishop Harold Varmus	مطالعه انکوژنها
۱۹۹۳	Richard Roberts Philip sharp	'ژنهای split'
۱۹۹۵	Edward Lewis Christiane Nusslein-Volhard	ژنهای همئوتیک و سایر ژنهای دخیل در تکوین

	Eric Wieschaus	
۱۹۹۷	Stanley Prusiner	پرایونها
۱۹۹۹	Gunter Blobel	پیام انتقال پروتئین
۲۰۰۰	Arvid Garlsson Paul Greengard Eric Kandel	هدایت پیام در سلولهای عصبی
۲۰۰۱	Leland Hartwell Timothy Hunt Paul Nurse	تنظیم کننده های چرخه سلولی
۲۰۰۲	Sydney Brenner Robert Horrita John Sulston	تنظیم ژنتیکی در تکامل و مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز)
۲۰۰۶	Andrew Fire Craig Mello	RNA تداخل گر
۲۰۰۷	Mario Capecchi Martin Evans	دستکاری ژنی با استفاده از سلول های بنیادی جنینی
۲۰۰۹	Elizabeth Blackburn Carol Greider Jack Szostak	نقش تلومراز در حفاظت از تلومرهای کروموزوم (جایزه نوبل پزشکی)
۲۰۰۹	Venkatraman Ramakrishnan Thomas A. Steitz Ada E. Yonath	ساختار و عملکرد ریبوزوم ها (جایزه نوبل شیمی)
۲۰۱۰	Robert G. Edwards	لقاح آزمایشگاهی (IVF)
۲۰۱۲	John B. Gurdon Shinya Yamanaka	بازبرنامه ریزی سلولهای بالغ به منظور ایجاد سلولهای pluripotent(جایزه نوبل پزشکی)
۲۰۱۲	Robert J. Lefkowitz Brian K. Kobilka	رسپتور های جفت شده با G-پروتئین(جایزه نوبل شیمی)

منابع:

1.Turnpenny PD, Ellard S. Emery's elements of medical genetics: Elsevier Health Sciences; 2017.

فصل دوم
مبنای مولکولی و سلولی توارث

هدف کلی درس:

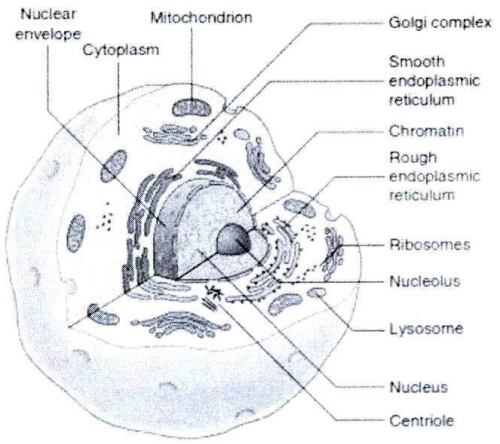
آگاهی از ساختار DNA و کروموزوم، انواع توالی DNA، کد ژنتیکی و چگونگی تنظیم بیان ژن از اهداف اصلی این جلسه می باشد.

مقدمه

مشخص شده است که همه بیماری های ژنتیکی، نقص هایی را همچنین در سطح سلولی نشان می دهند. به همین خاطر است که برای درک بیماری های ژنتیکی باید زیست شناسی سلولی پایه را فرا گرفت. این نقایص می توانند در همانندسازی ماده ژنتیکی و یا در ترجمه ژن ها به پروتئین رخ دهند. عموما چنین اشتباهاتی ایجاد اختلالات تک ژنی می کنند. علاوه بر این، اشتباهاتی که در حین تقسیم سلولی رخ می دهد می تواند منجر به بیماری هایی شود که کروموزوم ها را درگیر می کند. به منظور فراهم سازی پایه علمی برای درک این اشتباهات و عواقب آن، این فصل از کتاب به توضیح فرآیندهایی می پردازد که از طریق آن ژن ها همانندسازی کرده و به پروتئین ترجمه می شوند. همچنین فرآیند تقسیم سلولی نیز در فصل های بعدی شرح داده می شود.

سلول

درون هر سلول بدن، می توان با استفاده از میکروسکوپ الکترونی *سیتوپلاسم* و یک جسم تیره رنگ به نام هسته را مشاهده نمود، که هسته خود شامل ماده وراثتی به نام *کروموزوم* می باشد (شکل۲-۱). دو لایه فسفولیپیدی غشا سلولی از داخل سلول محافظت می نمایند، اما دارای نفوذپذیری انتخابی و پروتئینهای سرتاسری (integral) جهت شناسائی و انتقال پیام میان سلولها می باشد. هسته دارای یک بخش رنگ پذیر تیره به نام هستک است. هسته توسط غشایی احاطه شده است. *پوشش هسته* (nuclear envelope)، هسته را از سیتوپلاسم جدا می کند ولی امکان برقراری ارتباط از طریق *منافذ هسته ای* nuclear pores وجود دارد.



شکل ۲-۱: ساختار شماتیک یک سلول حیوانی

سیتوپلاسم حاوی *سیتوزول*، ماده ای نیمه سیال است که دارای عناصر محلول و عناصر ساختار اسکلت سلولی است. علاوه بر این، در سیتوپلاسم کانالهای بسیار ریز در هم پیچیده ای وجود دارد که با هم در ارتباط بوده و *شبکه اندوپلاسمی* خوانده می شوند. شبکه اندوپلاسمی در ارتباط با *ریبوزومها* بوده و در سنتز پروتئین و چربی دخیل می باشد. قابل ذکر است درون سلول اندامک های بسیار ریز دیگری نیز وجود دارد که تنها توسط میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده می باشند. این اندامکهای ریز شامل *دستگاه گلژی* Golgi apparatus (مسئول ترشح محصولات سلولی)، *میتوکندری* mitochondaria (دخیل در تولید انرژی از طریق *مسیرهای* متابولیکی فسفریلاسیون اکسیداتیو)، *پراکسیزومها* peroxisome و لیزوزومها lysosomes (این دو اندامک در تجزیه و دفع مواد زائد و مولکولهای سمی سلول فعال هستند) می باشند.

DNA: ماده وراثتی

ترکیب

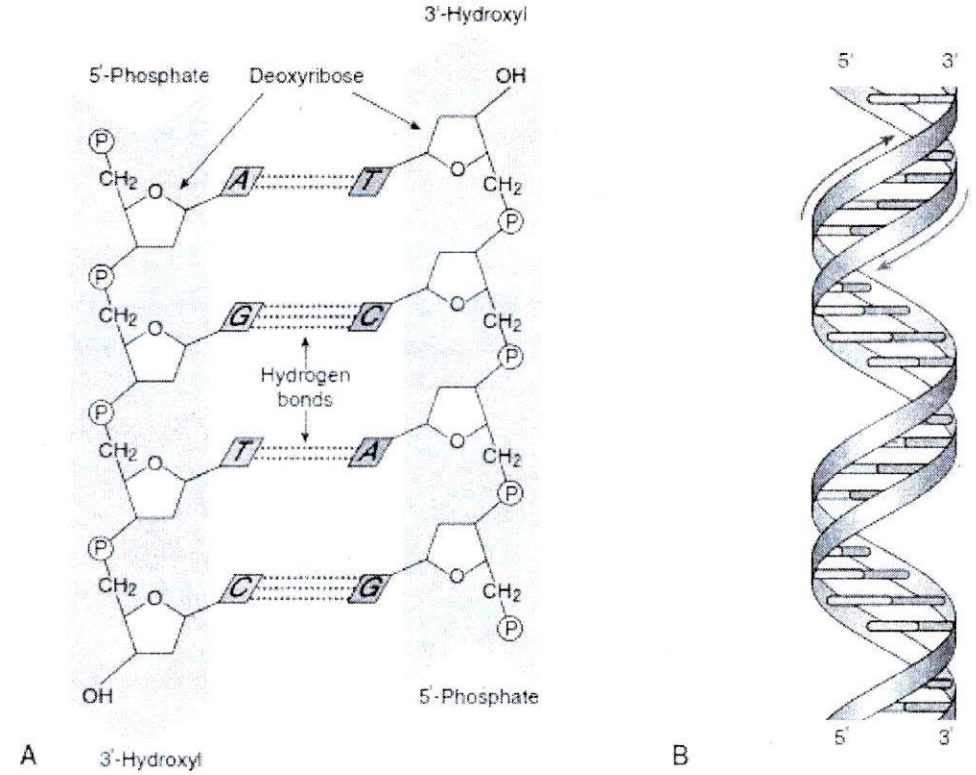
اسید نوکلئیک پلیمری بلند متشکل از مولکولهائی به نام *نوکلئوتید* nucleotide می باشد. هر نوکلئوتید از یک باز نیتروژن، یک مولکول قند و یک مولکول فسفات تشکیل شده است. بازهای نیتروژنی به دو نوع *پورین ها* و *پیریمیدین ها* تقسیم می شوند. پورین ها عبارتند از آدنین و گوانین؛ پیریمیدین ها شامل سیتوزین، تیمین و یوراسیل می باشند .

دو نوع متفاوت اسید نوکلئیک وجود دارد؛ *ریبونوکلئیک اسید* (RNA) حاوی قند پنج کربنی ریبوز و *داکسی ریبونوکلئیک اسید* (DNA)که در قند موجود، گروه هیدروکسیل توسط هیدروژن در ناحیه ۲′ جایگزین شده است (یعنی یک مولکول اکسیژن از دست رفته و بنابراین 'داکسی' نامیده می شود). DNA و RNA هر دو دارای بازهای پورینی آدنین و گوانین و باز پیریمیدینی سیتوزین می باشند، اما تیمین تنها در DNA و یوراسیل تنها در RNA یافت می شود. RNA در سیتوپلاسم و با غلظت بالا در هستک درون هسته وجود دارد، در مقابل DNA تنها در کروموزوم یافت می شود.

ساختار DNA

از آنجائیکه DNA ساختار ژنها را تشکیل می دهد، لازم است که ساختار آن متناسب با انواع مختلف ژن بوده و نیز توانائی تکثیر خود را به گونه ای داشته باشد که یک نسخه از آن به هر سلول تقسیم شده وارد گردد. در سال ۱۹۵۳، واتسون (Watson) و کریک (Crick) بر اساس مطالعات تفرق پرتوی-X ساختاری برای مولکول DNA ارائه نمودند که این ساختار تمام نیازمندیهای ضروری مولکول را در بر می گرفت. آنها پیشنهاد نمودند که مولکول DNA از دو زنجیره نوکلئوتیدی به صورت یک مارپیچ دو رشته ای تشکیل شده است. هر زنجیره از اتصال قندهای مجاور موجود در اسکلت مولکول توسط پیوند بین کربنهای ′۳ و ′۵ حاصل گشته و دو زنجیره با پیوندهای هیدروژنی میان بازهای نیتروژنی که به سمت مرکز مارپیچ است با هم ارتباط دارند و در هم پیچیده شده اند. هر زنجیره DNA دارای یک قطبیت است که این قطبیت توسط نحوه چرخش اسکلت قند-فسفات تعیین می گردد. زنجیره ای که با اتم کربن ′۵ مولکول قند پایان یابد، انتهای ′۵ و نیز زنجیره ای که به کربن ′۳ خاتمه یابد، انتهای ′۳ نامیده می شود. در DNA دو رشته ای انتهای ′۵ یک رشته مقابل انتهای ′۳ رشته دیگر است، یعنی دو رشته دارای چرخش مخالف هم بوده و *موازی ناهمسو* *Antiparallel* می نامند.

قرارگیری بازها در کنار هم تصادفی نبوده بلکه همیشه یک باز پورینی با یک باز پیریمیدینی پیوند برقرار می کند، به عبارتی گوانین از یک زنجیره با سیتوزین در زنجیره دیگر، و آدنین یک زنجیره با تیمین در زنجیره دیگر جفت می شود (شکل ۲-۲). واتسون (Watson)وکریک (Crick) همراه با موریس ویلکینز (Maurice Wilkins) برای این کار خود موفق به کسب جایزه نوبل پزشکی و فیزیولوژی در سال ۱۹۶۲ گشتند.



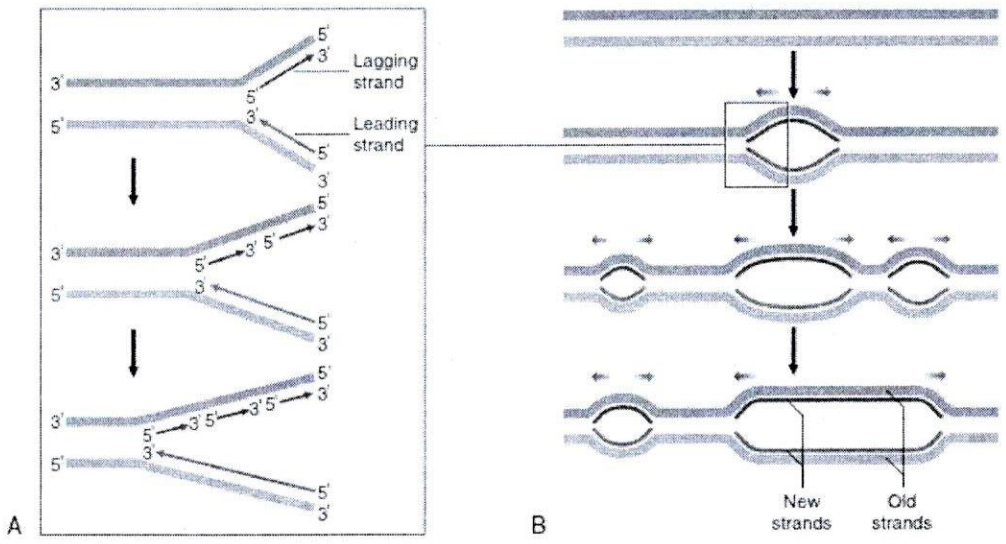
شکل۲-۲ مارپیچ دو رشته ای DNA. A) اسکلت قند-فسفات و جفت شدن نوکلئوتیدها در مارپیچ دو رشته ای DNA را نشان می دهد (P، فسفات؛ A، آدنین؛ T، تیمین؛ G، گوانین؛ C، سیتوزین). B) نمائی از مارپیچ دو رشته ایDNA .

همانندسازی

فرایند *همانندسازی DNA* پاسخی به چگونگی انتقال اطلاعات ژنتیکی از نسلی به نسل دیگررا فراهم می کند. طی تقسیم هسته، دو رشته مارپیچی DNA توسط عملکرد آنزیم هلیکاز از هم باز شده و هر رشته DNA ساخته شدن رشته مکمل را از طریق جفت شدن اختصاصی بازها هدایت می کند، به این ترتیب دو مولکول DNA دو رشته ای دختری مشابه با مولکول مادر حاصل می شود. با این روش زمانیکه سلول تقسیم می‌گردد، انتقال اطلاعات ژنتیکی به سلولهای دختری حفظ می شود و انتقال بدون تغییر صورت می گیرد. فرآیند همانندسازی DNA را همانندسازی *نیمه حفاظتی* (semiconservative) می نامند، چراکه تنها یک رشته از دو رشته جدید ساخته می شود.

همانندسازی DNA توسط آنزیم DNA پلیمراز و در چند ناحیه با نام *مبداء همانندسازی* (origin of-replication) شروع می شود که با ساختار Y مانند به نام *چنگالهای همانندسازی* (replication forks) دو رشته از هم فاصله می گیرند. سنتز هر دو رشته در جهت ′۵ به ′۳ صورت می گیرد. یک رشته از DNA به نام *رشته رهبر*(leading strand) به طور پیوسته سنتز می گردد. رشته مقابل به نام *رشته پیرو* (lagging strand) به صورت تکه هایی به نام قطعات اکازاکی (Okazaki) سنتز می شود که سپس به وسیله آنزیم لیگاز به هم متصل می شوند (شکل ۲-۳-A).

سنتز DNA در هر دو جهت از مبداء همانندسازی صورت گرفته و به این ترتیب ساختار حباب مانندی به نام *حباب همانندسازی* (replication bubbles) تشکیل می شود (شکل ۲-۳-B). تعداد نواحی مبداء همانندسازی، ۸۰-۲۰ عدد بوده و تقریبا به میزان ۳۰۰-۵۰ کیلو جفت باز از هم فاصله دارند. همانندسازی DNA در هر واحد همانندسازی در زمان های مختلف و در مرحله Sچرخه سلولی صورت می گیرد. واحدهای همانندسازی مجاور بهم متصل می شوند تا زمانیکه تمام DNA نسخه برداری شود و دو مولکول DNA کامل و مشابه مولکول مادر حاصل شوند.



شکل ۲-۳: همانندسازی DNA. A) تصویری از جزئیات همانندسازی DNA در ناحیه مبداء همانندسازی در چنگال همانندسازی که نشان دهنده سنتز نامتقارن است که در آن، رشته رهبر پیوسته سنتز می شود و رشته پیرو توسط اتصال یافتن قطعات اکازاکی بصورت ناپیوسته سنتز می شود. B) چندین ناحیه مبداء همانندسازی و همانند سازی نیمه حفاظتی DNA.

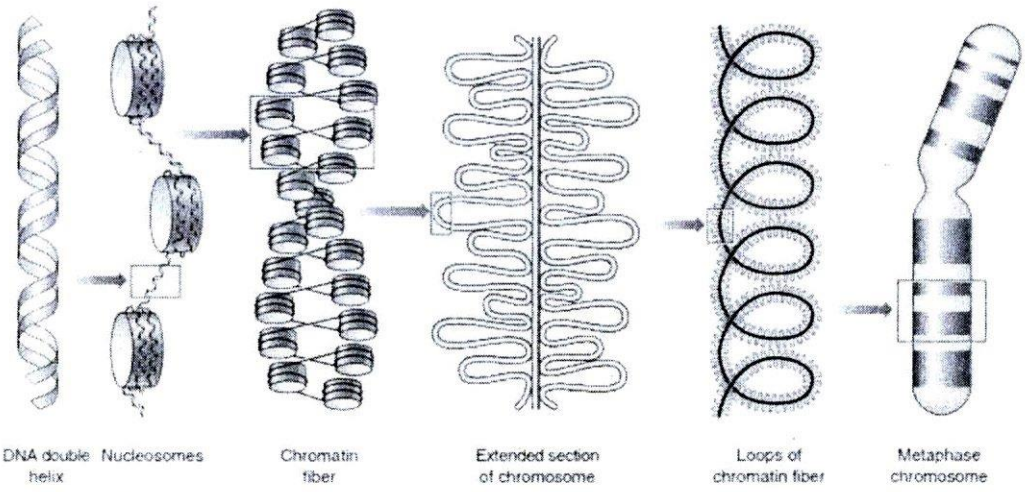
ساختار کروموزوم

این نظریه که کروموزوم از یک مارپیچ دو رشته ای DNA تشکیل شده است یک ساده اندیشی می باشد. قطر یک کروموزوم بسیار وسیعتر از قطر یک مارپیچ دو رشته ای DNA است. علاوه براین، مقدار DNA در هسته هر سلول انسانی یعنی کل طول DNA در کروموزومها، اگر بطور کامل باز شود چندین متر طول خواهد داشت! در واقع کل طول یک کروموزوم کامل کمتر از نیم میلیمتر است.

بسته بندی DNA در کروموزوم شامل چندین مرتبه از پیچش ها می باشد. علاوه بر پیچش اولیه مارپیچ دو رشته ای DNA، یک پیچش ثانویه دیگری نیز دور 'ذرات' کروی هیستون وجود دارد که *نوکلئوزوم* (nucleosome) را تشکیل می دهند. پیچش سوم نوکلئوزومها نیز باعث تشکیل *رشته های کروماتین* می شود که از حلقه های بزرگ بر بستر پروتئین های اسیدی غیر هیستونی تشکیل یافته است و منجر به پیچشهای بیشتر در جهت ایجاد کروموزوم می گردد. به این ترتیب، ساختار کروموزوم توسط میکروسکوپ نوری قابل مشاهده می گردد (شکل۲-۴)، کل این ساختار مدل *سلنوئید* (Solenoid) ساختار کروموزومی را تشکیل می دهد.

انواع توالی DNA

در صورتیکه DNA تخریب گردد، سرعت تشکیل مجدد مارپیچ دو رشته ای آن بستگی به نسبت حضور توالی تکراری و منحصر به فرد دارد و سرعت بازگشت در توالی تکراری بالاتر است. نتایج حاصل از سرعت تشکیل مجدد DNA انسانی پس از تخریب نشان داده است که ۷۰-۶۰ *٪ ژنوم* انسانی از توالیهای DNA تک نسخه یا با تعداد نسخه کم تشکیل یافته است. مابقی ژنوم ،حدود ۴۰-۳۰٪ دارای توالیهای تکراری در حد متوسط، یا توالیهایی با *تکرار* بالا می باشد که رونویسی نمی شوند. این قسمت از DNA عموما از DNA ماهوارهای (satellite DNA) و توالیهای DNA پراکنده (interspersed DNA) تشکیل شده است (کادر ۲-۱).



شکل ۲-۴: تصویری ساده از مدل سلنوئیدی پیچشهای DNA که منجر به ایجاد ساختار قابل رویت کروموزوم می گردد.

کادر ۲-۱: انواع توالی های DNA.

Nuclear (~3×10^9 bp)
Genes (~20,000)
Unique single copy
Multigene families
Classic gene families
Gene superfamilies
Extragenic DNA (unique/low copy number or moderate/highly repetitive)
Tandem repeat
Satellite
Minisatellite
Telomeric
Hypervariable
Microsatellite
Interspersed
Short interspersed nuclear elements
Long interspersed nuclear elements
Mitochondrial (16.6 kb, 37 genes)
Two rRNA genes
22 tRNA genes

ژنهای هسته ای

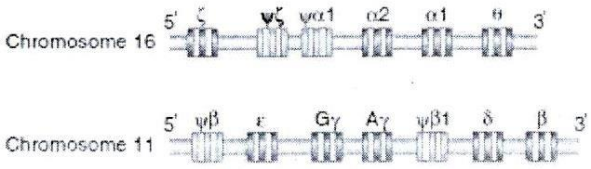
برآورد شده است که حدودا ۲۵ تا ۳۰ هزار ژن در ژنوم هسته وجود دارد و پراکندگی این ژنها در نواحی مختلف کروموزوم بسیار متفاوت است. برای مثال، نواحی هتروکروماتیک و سانترومری اغلب غیر کد کننده بوده و بیشترین تراکم ژنی مشاهده شده در نواحی نزدیک به تلومرمی باشد. کروموزومهای ۱۹ و ۲۲ از لحاظ ژنی غنی هستند، در حالیکه کروموزومهای ۴ و ۱۸ نسبتا ژنهای کمی دارند. اندازه ژنها گوناگونی زیادی نشان می دهد: از ژنهای کوچک با یک اگزون تا ژنهایی با ۷۹ اگزون (مانند دیستروفین، که ۲/۵Mb از ژنوم را در برمی گیرد).

ژنهای منحصر به فرد تک نسخه ای

اکثر ژنهای انسانی ژنهای تک نسخه ای هستند که پلی پپتیدهای دخیل درانواع فعالیتهای حیاتی سلول را کد می کنند. این ژنها شامل آنزیمها، هورمونها، گیرنده ها و پروتئینهای ساختاری و تنظیمی می باشند.

خانواده های چند ژنی

بسیاری از ژنها دارای عملکردهای مشابه ای دارند که با نسخه برداری های تکراری ایجاد شده اند و با انشعاب تکاملی *خانواده های چند ژنی* (multigene families) را ساخته اند. بعضی از آنها مانند دسته های ژن α –گلوبین و β- گلوبین در کروموزومهای ۱۶ و ۱۱ در گروه های نزدیکی به هم قرار دارند (شکل ۲-۵)، در حالیکه سایرین مانند خانواده ژن همئوباکس *HOX* در ژنوم و کروموزومهای مختلف پراکنده می باشند.



شکل ۲-۵ : نمایش نواحی α-گلوبین و β-گلوبین بر روی کروموزومهای ۱۱ و ۱۶.

خانواده های چند ژنی به دو گروه تقسیم می شوند که عبارتند از *خانواده های ژنی کلاسیک* (classic gene families) که دارای درجه بالائی از همولوژی در توالی هستند و *ابر خانواده ژنی* که اعضای تشکیل دهنده این خانواده، همولوژی محدودی دارند اما از لحاظ عملکرد با هم مرتبط هستند و ساختار دومینهای مشابه ای دارند.

خانواده های ژنی کلاسیک

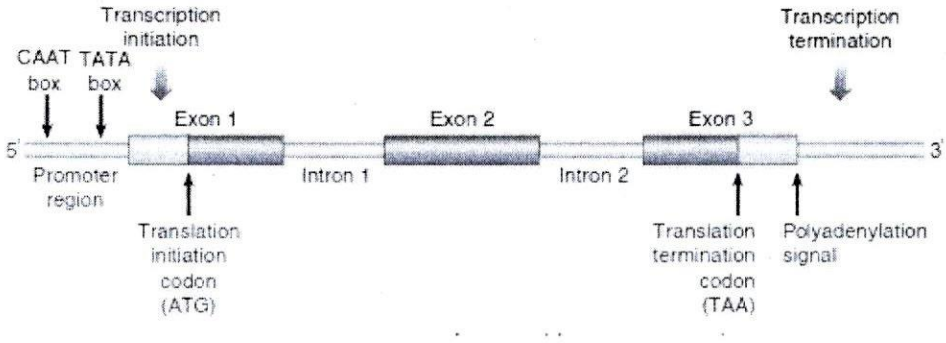
نمونه ای از این خانواده های ژنی کلاسیک، نسخه های بیشماری از ژنهای کد کننده RNA های ریبوزومی می باشند که به صورت مجموعه هایی از ردیف های تکراری پشت سرهم در نواحی سازمان دهنده هسته ای بر روی بازوهای کوتاه ۵ کروموزوم آکروسنتریک قرار دارند. مثال دیگر، خانواده ژنهای RNA ناقل است که به صورت دسته های بزرگ در طول ژنوم انسان پراکنده می باشند.

ابر خانواده های ژنی

از جمله این خانواده ها می توان به آنتی ژن لوکوسیت انسان HLA (human leukocyte antigen) اشاره کرد که بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد. از جمله مثالهای دیگر ابرخانواده های ژنی، ژنهای گیرنده T-cell هستند که دارای همولوژی ساختاری با ژنهای ایمنوگلوبین (Ig) می باشند. مشخص شده است که این ژنها از نسخه برداری ژنهای پایه وانشعاب تکاملی متعاقب از ابرخانواده Ig حاصل شده اند.

ساختار ژن

در نظریه اولیه، ژن بعنوان توالی ممتد DNA و کد کننده پروتئین در دهه های آغازین ۱۹۸۰ بر اساس آنالیز جزئیات ساختاری ژن-βگلوبین انسانی مطرح شد که آشکار گشت که طول ژن بلندتر از طول مورد نیاز جهت کد نمودن پروتئین β-گلوبین است. در واقع این توالی طولانی، دارای توالی غیر کد کننده میانی به نام اینترون است که باعث جدا شدن توالی های کد کننده به نام اگزون (exon) می شوند (شکل ۲-۶). البته برخی از ژنهای انسانی توالی های اینترونی را ندارند. تعداد و اندازه اینترونها در ژنهای مختلف انسانی بسیار متغیر است، هرچند یک گرایش عمومی وجود دارد که هر چه طول ژن بلندتر باشد، تعداد و اندازه توالی اگزونی بیشتر خواهد بود. یک اینترون می تواند دارای طول بلندتری نسبت به توالی های کد کننده باشد و تعدادی از آنها نیز دارای توالی های کد کننده برای سایر ژنها می باشند (یعنی ژنهایی درون ژنهای دیگر قرار دارند). در ژنهای انسانی معمولا همپوشانی وجود نداشته و به طور میانگین 30 kb از یکدیگر فاصله دارند، هر چند نشان داده شده است که تعدادی از ژنها در کمپلکس HLA با هم همپوشانی دارند.



شکل ۲-۶: تصویر شماتیک از ساختار یک ژن معمولی انسان.

ژنهای کاذب

ژنهایی وجود دارند که بسیار شبیه ژنهای ساختاری بوده، اما عموما بیان واقعی ندارند که در نتیجه با نام *ژنهای کاذب* Pseudogene خوانده می شوند. تصور می شود که این ژنها به دو روش ایجاد می گردند؛ از ژنهائی حاصل شدند که تحت نسخه برداری قرار گرفته و طی جهش های صورت گرفته در عناصر کد کننده و تنظیم کننده خاموش شده اند یا به جهت ورود توالی های مکمل DNA حاصل از فعالیت آنزیمی *ترانس کریپتاز* معکوس بر روی یک RNA پیغامبر که فاقد توالی های پروموتوری لازم جهت بیان می باشد ایجاد شده اند .

DNAخارج ژنی

تقریبا ۲۵ تا ۳۰ هزار ژن تک نسخه ای در انسان شناسایی شدند که کمتر از ۲٪ ژنوم کد کننده پروتئن را تشکیل می دهند! مابقی ژنوم انسانی را توالی های تکراری DNA تشکیل می دهند که از نظر رونویسی غیر فعال هستند. این موارد را با نام DNA *junk* می نامند ولی بعضی نواحی طی تکامل باقی مانده و احتمالا در تنظیم بیان ژن نقش ایفا می کنند.

توالی های DNA با تکرار پشت سرهم

توالی های DNA با تکرار پشت سرهم از بلوک هایی از تکرارهای DNA غیرکدکننده تشکیل شدند که می توانند دارای پراکندگی بالا باشند یا محدود و در محل خود در ژنوم باقی بمانند. توالی های تکراری پشت سرهم به سه زیرگروه ماهواره ای (satellite)، مینی ماهواره ای (minisatellite) و میکروماهواره ای (microsatellite) دسته بندی می شوند.

DNA ماهواره ای

DNA ماهواره ای تقریبا ۱۰٪ تا ۱۵٪ از توالی های تکراری DNA ژنوم انسانی را تشکیل می دهد و دارای مجموعه های بسیار بزرگی از توالی های تکراری DNA ساده یا با پیچیدگی متوسط و کوتاه بوده که از لحاظ نسخه برداری غیر فعال می باشد و در اطراف سانترومر کروموزومهای معینی قرار دارند. توالی های مذکور توسط سانتریفیوژ گرادیان غلظتی نسبت به DNA ژنومی به صورت یک بخش شانه مانند یا 'ماهواره ای' جدا شده و بنابراین به آنها DNA ماهواره ای اطلاق می شود.

DNA مینی ماهواره ای

DNA مینی ماهواره ای از دو خانواده توالیهای تکراری کوتاه پشت سرهم تشکیل شده است: توالیهای DNA تلومری Telomeric DNA و توالیهای DNA مینی ماهواره ای با قدرت تغییر بالاHypervarriable minisatllite که این این توالیها نسخه برداری نمی شوند.

DNA تلومری

بخش انتهائی تلومرهای کروموزومها حاوی 10-15Kbتوالی تکراری پشت سرهم و متشکل از توالی DNA شش جفت بازی به نام *DNA تلومری* می باشد. این توالی ها برای سالم ماندن کروموزوم طی همانندسازی لازم بوده و توسط آنزیم خاصی به نام تلومراز به انتهای کروموزوم اضافه می گردند.

DNA مینی ماهواره ای بسیار متغیر

DNA مینی ماهواره ای بسیار متغیر از توالی های DNA بسیار پلی مورف و متشکل از تکرارهای کوتاه پشت سرهم حاصل از توالی مرکزی تشکیل شده است و میزان بالای تنوع واحدهای تکراری در مینی ماهواره های متفاوت اساس انگشت نگاری DNAدر آزمایشات پزشکی قانونی و شناسایی رابطه پدر-فرزندی است. اگرچه این توالی ها اغلب در نزدیکی تلومرها قرار دارند، در مواردی در نقاط دیگر کروموزوم نیز حضور دارند.

DNAمیکروماهواره ای

DNA میکروماهواره ای از توالیهای جفت بازی پشت سرهم حاوی تکرارهای یک، دو، سه و چهار نوکلئوتیدی تشکیل شده و در سرتاسر ژنوم قرار دارد. تکرارهای میکروماهواره ای به ندرت در درون توالی کد کننده حضور دارد. مشخص شده است که برخی تکرارهای سه نوکلئوتیدی درون یا نزدیک ژنها با اختلالات ژنتیکی خاصی در ارتباط هستند.

DNA میکروماهواره ای بسیار پلی مورف است، یعنی تعداد تکرارهای CA میان افراد متفاوت بوده و در مطالعات بیوستگی در نقشه برداری ژنی قابل استفاده می باشند. تفاوت موجود در تعداد تکرارها شاید به دلیل جفت شدنهای نادرست تکرارهای پشت سرهم دو رشته مکمل DNA در طی همانندسازی یا به عبارتی جفت *شدن نادرست رشته لغزنده* (slipped strand misparing) می باشد. مضاعف شدن یا حذف توالیهای تکراری پشت سرهم DNA احتمالا به دلیل کراسینگ آور نابرابر توالی های غیر آللی DNAبر روی کروماتیدهای کروموزومهای همولوگ و یا کروماتیدهای خواهری رخ می دهد.

توالی های DNA پراکنده با تکرار بالا

تقریبا یک سوم ژنوم انسانی از دو نوع اصلی توالی های DNA تکرار بلند و کوتاه تشکیل شده است که در تمام طول ژنوم پراکنده شدند.

عناصر هسته ای پراکنده کوتاه

حدود ۵٪ ژنوم انسانی از ۷۵۰ هزار نسخه از *عناصر هسته ای پراکنده کوتاه* یا *SINEs* (short interspersed nuclear elements) تشکیل شده است. شایع ترین این توالی ها، تقریبا 300 bp هستند و شباهت با ذرات شناساگر علایم دخیل در سنتز پروتئین دارند. این توالی ها را به جهت وجود جایگاه شناسائی توسط آنزیم محدودالاثر *AluI*، *تکرارهای Alu* می نامند.

عناصر هسته ای پراکنده بلند

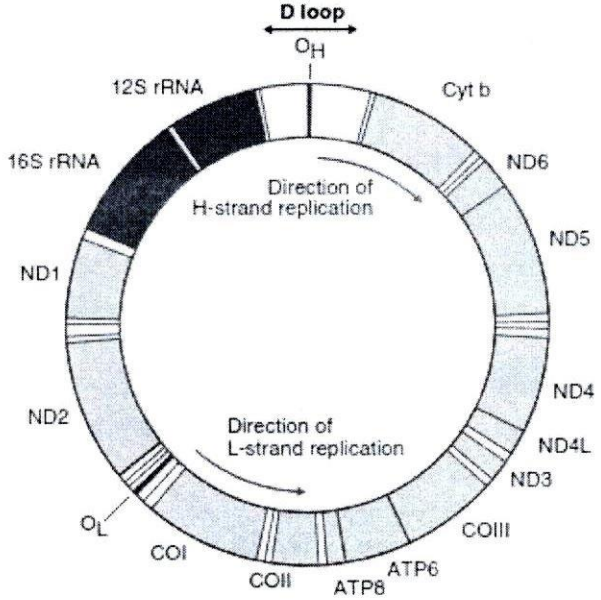
۵٪ از DNA ژنوم انسانی از *عناصر هسته ای پراکنده طویل* یا *LINEs* (Long interspersed nuclear elements) تشکیل شده است. رایجترین توالی LINE، عنصر LINE-1 یا L1 می باشد که دارای بیش از ۱۰۰ هزار نسخه از توالی DNA با بیش از ۶ هزار جفت باز است که یک آنزیم رونویسی معکوس را کد می کند.

عملکرد این توالی های تکراری پراکنده تا به امروز هنوز به وضوح مشخص نشده است. اعضاء خانواده Alu توسط توالی های تکراری کوتاه احاطه شده اند و بنابراین مشابه توالی های DNA ناپایدار به نام عناصر جابه جا شونده یا ترانس *پوزونها* (Transposones) می باشند. ترانس پوزونها، ابتدا در ذرت توسط باربارا مک کیلتون Barbara McClintoc شناسائی شدند. این عناصر در داخل ژنوم بطور خودبخودی از یک ناحیه کروموزومی به ناحیه دیگر منتقل شده و ظاهرا منحصرا در سلسله گیاهی و جانوری وجود دارند. تصور می شود که تکرارهای Alu عامل نوترکیبی های نامساوی هستند و منجر به ایجاد جهشهای بیماری زا شده یا طی مضاعف شدن ژنی مزیت انتخابی در تکامل ایجاد می کنند. تصور می شود که هر دو عنصر تکرارشونده *Alu* و LINE-1 عامل جهش در بیماری های موروثی انسان می باشند.

DNA میتوکندریائی

علاوه بر DNA هسته، هزاران میتوکندری در هر سلول وجود دارد که دارای ۱۶/۶ کیلو باز DNA دورشته ای حلقوی می باشند که *DNA میتوکندریائی* یا mtDNA نامیده می شوند (شکل ۲-۷). ژنوم DNA میتوکندری بسیار فشرده و دارای DNA تکراری بسیار کمی می باشد و ۳۷ ژن را کد می کند که شامل دو نوع RNA ریبوزومی، ۲۲ نوع RNA پیامبر و ۱۳ زیرواحد پروتئینی از جمله زیرواحدهای آنزیمهائی مانند سیتوکروم b و سیتوکروم اکسیداز است. این آنزیمها در تولید انرژی از طریق مسیرهای فسفریلاسیون اکسیداتیو دخیل می باشند. کدهای ژنتیکی mtDNA تفاوت اندکی با کدهای DNA هسته ای دارند.

میتوکندری تخم لقاح یافته منحصرا از اووسیت به ارث می رسد و درواقع از الگوی وراثت مادری تبعیت می کند که از خصوصیات بسیاری از اختلالات میتوکندریائی می باشد.



شکل ۲-۷: ژنوم میتوکندری انسان که در آن، H بیانگر رشته سنگین و L بیانگر رشته سبک می باشد.

تنوع در ژنوم انسان

با کامل شدن توالی مرجع ژنوم انسان، توجه زیادی معطوف به کشف و ایجاد کاتالوگی از تنوع ها در توالی DNA افراد مختلف (شامل افراد سالم و افرادی که بیماری های مختلف دارند) و نیز جمعیت های متفاوت در سرتاسر جهان شد. بیش از ده ها میلیون تنوع شایع در توالی DNA ژنوم انسان مشاهده می شود که فراوانی بالایی در یک یا بیشتر جمعیت ها دارند و هر فرد حداقل واجد ۵ میلیون از این تنوع ها در توالی ژنوم خود است. علاوه بر این، تنوع ها و گوناگونی های بسیار نادری نیز وجود دارند که اغلب این تنوع ها نادر فقط در یک یا تعداد اندکی از افراد مشاهده شده است. در حقیقت انتظار می رود که در افراد گونه ما، هر جفت باز ژنوم در اشخاص مختلف در گوشه وکنار جهان متفاوت باشد. در واقع می توان گفت که توالی ژنوم اصلی انسان که به عنوان توالی مرجع در گونه ما در نظر گرفته می شود، با ژنوم هیچ یک از افراد یکسان نمی باشد. پیش بینی های اولیه به این صورت بوده که ۹۹/۹ درصد ژنوم هر دو فردی که به صورت تصادفی انتخاب می شوند با یکدیگر همسان می باشد یا به عبارت دیگر، ژنوم افراد واجد دو نسخه متفاوت (آلل ها) از توالی DNA است که در بیش از ۳ تا ۵ میلیون جایگاه ویژه به ارث رسیده از نسخه های پدری و مادری حاوی بازهای متفاوت (برای مثال T یا G) می باشند. هر چند تعدادی از این فراوانی های آللی صرفا یک نوکلئوتید را شامل شده اند، اما اغلب تنوع ها شامل درج شدگی ها یا حذف شدگی های توالی های کوتاهی از DNA، تنوع ها موجود در نسخه های عناصر تکرار شونده (شامل ژن ها) یا وارونگی هایی در توالی های واقع در جایگاه های ویژه ای از ژنوم می باشند. امروزه میزان کلی ژنوم که در چنین تنوع های دخیل است، تعیین شده است و بسیار بیشتر از آن چیزی است که در ابتدا پیش بینی شده بود و این میزان ۰/۵ درصد بین هر دو فردی است که به صورت تصادفی انتخاب می شود. یک یا همه این انواع تنوع ها می توانند بر روی عملکرد زیستی تأثیر بگذارند و بنابراین می بایست تلاش بیشتری برای درک سهم این تنوع ها در ژنتیک سلامت انسان صورت پذیرد.

رونویسی

فرآیندی که توسط آن اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA منتقل می شود، *رونویسی* (Transcription) نامیده می شود. اطلاعات موجود در کد ژنتیکی از DNA یک ژن به *RNA پیامبر* یا mRNA منتقل می شود. برای هر باز در مولکول mRNA مکملی در DNA ژن وجود دارد، البته یوراسیل در RNA به جای تیمین در DNA قرار دارد. mRNA تک رشته ای بوده وتوسط آنزیم RNA پلیمراز که ریبونوکلئوتیدهای مکمل مناسب را به انتهای '3 زنجیره RNA می افزاید، سنتز می شود.

در هر ژن تنها یک رشته DNA از دو رشته به عنوان رشته الگو عمل می کند. mRNA رونویسی شده یک نسخه از رشته مکمل رشته الگو بوده و به *رشته sense* مارپیچ دو رشته ای DNA معروف است، در مقابل رشته الگو را گاهی رشته *antisense*می نامند. رشته ای از DNA دو رشته ای که جهت سنتز RNA به کار می رود، در نواحی مختلف ژنوم فرق دارد.

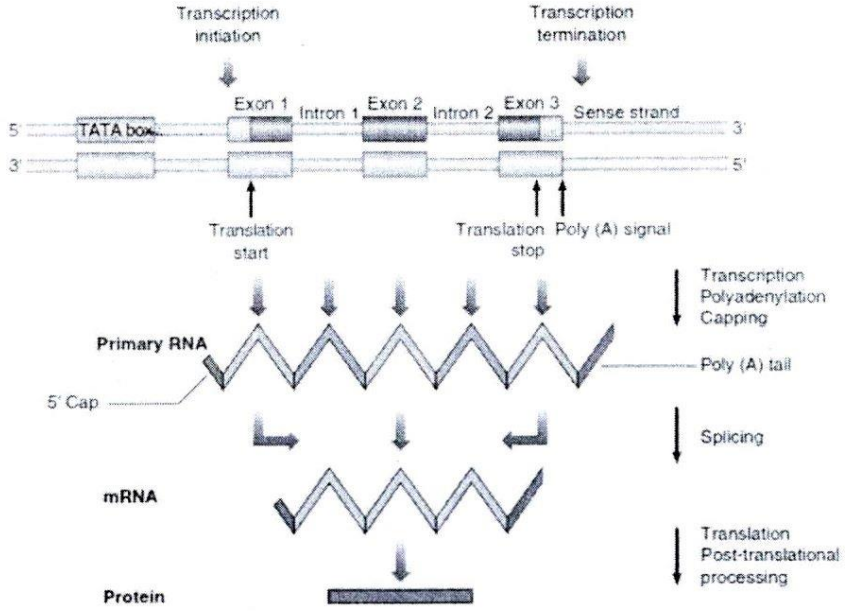
پردازش RNA

قبل از خروج mRNA اولیه از هسته، شماری از تغییرات و به عبارتی پردازش (RNA processing) بر روی آن صورت می گیرد. این پردازش شامل برش و اتصال دادن، گذاشتن کلاهک و افزودن دم پلی آدنین می باشد.

پیرایش mRNA

پس از رونویسی، اینترون های غیر کننده موجود در mRNA اولیه بریده شده و توالی های اگزونی در کنار هم قرار می گیرند تا قبل از انتقال به ریبوزوم و آغاز ترجمه در سیتوپلاسم کوتاه بالغ، mRNA شکل گیرد. این فرایند پیرایش *mRNA* نامیده می شود (شکل ۲-۸). مرز میان اینترونها و اگزونها شامل دی نوکلئوتید دهنده GT در انتهای '۵ و دی نوکلئوتید گیرنده AG در

انتهای ′۳ می باشد. این توالیها به همراه توالی پیرایش مورد توافق کوتاه احاطه کننده، توالی اینترونی با نام محل انشعاب پیرایش، و نیز به همراه مولکولهای کوچکRNA هسته ای و پروتئینهای مربوطه جهت انجام پیرایش ضروری می باشند.



شکل ۲-۸: رونویسی، پردازش بعد از رونویسی، ترجمه و پردازش بعد از ترجمه.

کلاهک گذاری در انتهای ′۵

در حالیکه mRNA رونویسی می شود، نوکلئوتید گوانینی متیله در انتهای ′۵ مولکول mRNA توسط پیوند غیر معمول ′۵ به ′۵ فسفو دی استر افزوده می شود و این نوکلئوتید همان کلاهک ′۵ (′۵ capping) می باشد. این کلاهک منجر به تسهیل انتقال mRNAبه سیتوپلاسم و اتصال آن به ریبوزوم و نیز حفاظت RNA رونویسی شده در برابر تجزیه اگزونوکلئازهای درون سلولی می شود.

افزودن دم پلی آدنین

جدائی انتهای ′3 مولکول mRNA از DNA شامل اضافه شدن تقریبا ۲۰۰ اسیدآمینه آدنیلات، به نام دم *پلی (A)* (Polyadenylation) است که این توالی، پس از جدایی رونوشت RNA در محلی پایین دست توالی ۶ نوکلئوتیدی خاص افزوده می شود. دم پلی A نقش مهمی در سهولت انتقال mRNA به سیتوپلاسم و ترجمه ایفا می کند.

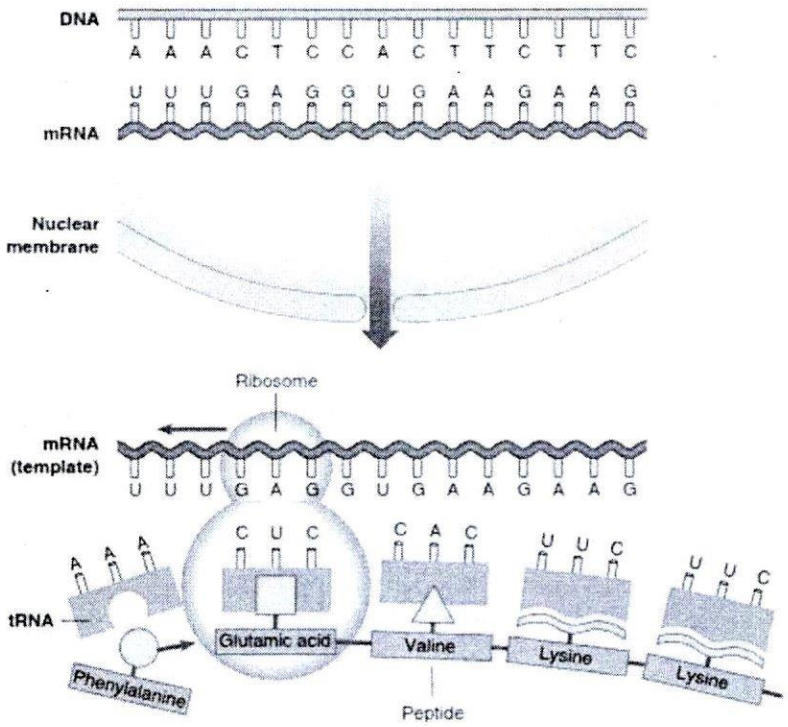
ترجمه

ترجمه (translation) یعنی انتقال اطلاعات ژنتیکی از mRNA به پروتئین است. مولکولهای mRNA که تحت پردازش قرار گرفته اند، از هسته به سیتوپلاسم منتقل می گردند یعنی جاییکه با *ریبوزوم ها* در ارتباط بوده و جایگاه سنتز پروتئین می باشد. ریبوزومها از دو نوع زیرواحد با اندازه مختلف تشکیل شده اند و دارای چهار نوع مولکول RNA ریبوزومی (rRNA) متفاوت و شمار زیادی از پروتئینهای ویژه ریبوزومی می باشند. گروهی از ریبوزومها که در یک mRNA با هم همراه شده اند، *پلی ریبوزوم*

ها یا *پلی زوم ها* نامیده می شوند. در ریبوزومها، mRNA به عنوان الگو جهت تولید یک توالی اسید آمینه خاص یا یک پلی پپتید بکار می رود.

RNA ناقل

در سیتوپلاسم، نوع دیگری از RNA به نام *RNA ناقل یا* tRNA (transfer RNA) وجود دارد. الحاق اسید آمینه به زنجیره پلی پپتیدی نیازمند اتصال کوالانی اسید آمینه ها با tRNA توسط میان کنش ATP با مولکول tRNA خاص از طریق فعالیت آنزیم آمینواسیل tRNA سنتتاز می باشد. ریبوزوم به همراه مولکولهای rRNA مربوطه در طول mRNA حرکت نموده و اسیدهای آمینه توسط پیوندهای پپتیدی حاصله بوسیله آنزیم پپتیدیل ترانسفراز به هم متصل شده تا زنجیره پلی پپتیدی ساخته شود (شکل۲-۹).



شکل ۲-۹: تصویر شماتیک از مسیر ترجمه اطلاعات ژنتیکی به پروتئین.

تغییرات پس از ترجمه

بسیاری از پروتئینها قبل از آنکه ساختار و عمل طبیعی خود را بدست آورند، تحت مجموعه ای از *تغییرات پس از ترجمه* قرار می گیرند که این تغییرات می توانند شامل تغییرات شیمیائی زنجیره های جانبی اسیدهای آمینه (مانند، هیدروکسیلاسیون و متیلاسیون)، افزوده شدن کربوهیدرات و لیپید (برای مثال، گلیکوزیلاسیون) یا تجزیه پروتئولیتیکی پلی پپتیدها (برای مثال، تبدیل پروانسولین به انسولین) باشند.

تغییرات پس از ترجمه ای به همراه افزوده شدن توالیهای کوتاه اسید آمینه ای به نام *توالی مکان یابی* به پروتئین تازه سنتز شده منجر به انتقال پروتئین به جایگاه های خاص سلولی (برای مثال، هسته) یا ترشح آن به خارج از سلول می گردد.

کد ژنتیکی

بیست نوع اسید آمینه مختلف وجود دارد و از آنجائیکه DNA تنها از چهار نوع باز نیتروژنی تشکیل شده است، پس واضح است که یک باز نیتروژنی نمی تواند بیانگر یک اسید آمینه باشد. اگر دو باز نیتروژنی بیانگر یک اسید آمینه باشند، آنگاه تنها 4^2 یا ۱۶ اسید آمینه باید وجود داشته باشد و چنانچه سه باز نیتروژنی برای بیان یک اسید آمینه به کار رود، آنگاه 4^3 یا ۶۴ اسید آمینه می تواند وجود داشته باشد. این تعداد اسید آمینه بیش از ۲۰ اسید آمینه شناخته شده است. بنابراین، مشخص شد که برای هر اسیدآمینه، کدهای ژنتیکی به صورت توالیهای سه نوکلئوتیدی هستند. البته، با توجه به اینکه تعداد کدهای ژنتیکی از تعداد اسیدآمینه ها بیشتر است، برای بیشتر اسیدآمینه ها بیش از یک کد ژنتیکی وجود دارد.

کدون های سه تائی

هر سه باز نوکلئوتیدی mRNA که یک اسید آمینه خاص را کد می کند *کدون* Codon می خوانند. هر کدون سه تائی در توالی نوکلئوتیدی، یک اسید آمینه ویژه را کد می کند. به این ترتیب، کدونهای ژنتیکی فاقد هم پوشانی می باشند. ترتیب کدونهای سه تائی در یک ژن به عنوان چارچوب *روخواندنی* ترجمه ای (translation reading frame) نامیده می شود. با این حال، بعضی از اسید آمینه ها با بیش از یک کدون سه تائی کد می شوند، بنابراین گفته می شود کد چند حالتی (degenerate) است (جدول۲-۱). هر نوع tRNA برای یک اسید آمینه ویژه دارای یک توالی سه نوکلئوتیدی با نام *آنتی کدون* می باشد که مکمل کدون mRNA می باشد. با آنکه ۶۴ کدون وجود دارد، اما تنها ۳۰ نوع tRNA سیتوپلاسمی وجود دارد. آنتی کدونهای شماری ازمولکولهای tRNA می توانند کدونهایی را شناسایی کنند که تنها در محل باز سوم با هم تفاوت دارند را شناسائی میکنند، بطوریکه گوانین می تواند مانند سیتوزین با یوراسیل جفت شود. خاتمه ترجمه mRNA با حضور یکی از سه کدون پایان یا خاتمه مشخص می گردد.

کد ژنتیکی mtDNA از کد ژنتیکی هسته متفاوت می باشد. هشت مورد از ۲۲ مولکول tRNA قادر به شناسایی کدونهائی هستند که تنها در باز سوم تفاوت دارند، ۱۴ مورد جفت کدونهایی هستند که در دو باز اول مشابهند که پورین یا پیریمیدین در محل باز سوم دارند، و ۴ کدون باقی مانده کدونهای خاتمه می باشند (جدول۲-۱).

جدول ۲-۱: کد ژنتیکی ژنوم های هسته ای و میتوکندریایی.

First Base	Second Base U	C	A	G	Third Base
U	Phenylalanine	Serine	Tyrosine	Cysteine	U
	Phenylalanine	Serine	Tyrosine	Cysteine	C
	Leucine	Serine	Stop	Stop (*Tryptophan*)	A
	Leucine	Serine	Stop	Tryptophan	G
C	Leucine	Proline	Histidine	Arginine	U
	Leucine	Proline	Histidine	Arginine	C
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	A
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	G
A	Isoleucine	Threonine	Asparagine	Serine	U
	Isoleucine	Threonine	Asparagine	Serine	C
	Isoleucine (*Methionine*)	Threonine	Lysine	Arginine	A
	Methionine	Threonine	Lysine	Arginine (*Stop*)	G
G	Valine	Alanine	Aspartic acid	Glycine	U
	Valine	Alanine	Aspartic acid	Glycine	C
	Valine	Alanine	Glutamic acid	Glycine	A
	Valine	Alanine	Glutamic acid	Glycine	G

Differences in the mitochondrial genetic code are in *italics*.

تنظیم بیان ژن

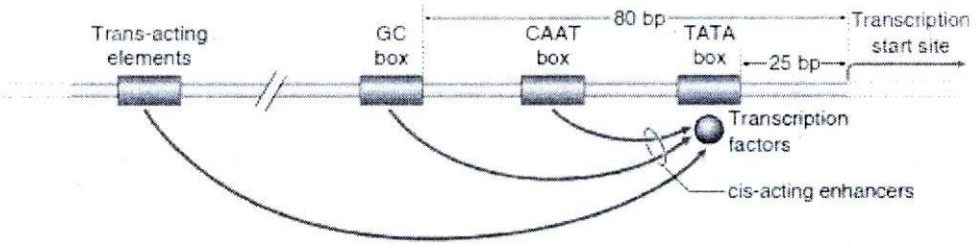
بسیاری از فرآیندهای سلولی و بنابراین ژنهای بیان شونده، در تمامی سلولها یکسان می باشند که از جمله آنها می توان به پروتئینهای ریبوزومی، کروموزومی و اسکلت سلولی اشاره کرد که توسط ژنهایی به نام ژنهای خانه‌دار *housekeeping* کد می شوند. بعضی از سلولها مقدار زیادی از یک پروتئین ویژه ای را در بافتهای ویژه یا در زمانهای خاص تکاملی بیان می کنند. از جمله آنها می توان به بیان هموگلوبین در سلولهای خونی اشاره کرد. این کنترل تمایزی بیان ژن، می تواند در مراحل مختلف صورت می گیرد .

کنترل رونویسی

کنترل رونویسی به صورت پایدار یا برگشت پذیر توسط فاکتورهای گوناگونی، هم محیطی (هورمونها) و هم ژنتیکی (پیامهای سلولی) صورت می گیرد. فرآیند کنترل رونویسی از طریق مکانیسمهای متعددی صورت می گیرد که این مکانیسم ها، مولکولهای پیام دهنده ای را شامل می شوند که به توالی های تنظیم کننده در DNA به نام *عناصر پاسخگو* response elements متصل می شوند.

علاوه برآنها، گیرنده های درون سلولی به نام *گیرنده های هسته ای هورمون* و گیرنده های مخصوص لیگاندهای موجود بر سطح سلول نیز در عمل انتقال پیام دخیل می باشند.

تمامی این مکانیسم ها از طریق اتصال فاکتورهای رونویسی به عناصر پروموتوری کوتاه اختصاصی DNA ایفای نقش می کنند. این عناصر در 200bp انتهای ′۵ و یا *بالادست* اکثر ژنهای یوکاریوتی قرار دارند که *ناحیه پروموتور* promoter region نامیده می شود و منجر به فعال شدن RNA پلی مراز می شود (شکل۲-۱۰). این ناحیه شامل جعبه های TATA (یا هاگنس)، GC (یا *توالی مورد توافق* GGGCGGG) و CAAT می باشد. جعبه TATA که 25bp در بالادست جایگاه آغاز رونویسی قرار دارد. در آغاز رونویسی در سطح ساختاری پایه نقش دارد و بنابراین جهشها در آن منجر به تغییر جایگاه آغاز رونویسی می گردد. جعبه GCکه حدود 80bp در بالادست ژن قرار دارد و همچنین جعبه CAAT منجر به افزایش سطح فعالیت پایه رونویسی جعبه TATAمی گردند.



شکل ۲-۱۰: تصویر شماتیکی از فاکتورهای تنظیم کننده بیان ژن.

عناصر تنظیم کننده ناحیه پروموتور *cis-acting* نامیده می شوند. یعنی، آنها تنها بر بیان ژنهای مجاور در همان DNA دو رشته ای تاثیر می گذارند. در حالیکه به فاکتورهای رونویسی *trans-acting* گفته می شود. زیرا بر هر دو نسخه ژن روی هر کروموزوم اثر گذاشته و از روی ژنی که با فاصله از ژن هدف قرار گرفته سنتز می شود. توالی های DNA مانند جعبه های GC وCAAT که منجر به افزایش فعالیت رونویسی می گردند، *تشدید کننده (enhancer)* نامیده می شوند. البته، عناصر تنظیم کننده منفی یا *خاموش کننده ای* (silencers) وجود دارند که منجر به مهار رونویسی می شوند. علاوه براین، توالی های کوتاهی از DNA وجود دارند که معمولا 500 bp تا ۳kb طول دارند و *عناصر مرزی* (boundary elements) نامیده می شوند. این عناصر موجب بسته یا مهار شدن اثر عناصر تنظیم کننده ژنهای مجاور می گردند.

فاکتورهای رونویسی

تعداد قابل ملاحظه ای از ژنها شناسایی شده اند که در بیان پروتئینهای دخیل در تنظیم بیان ژن نقش دارند. آنها دارای توانایی اتصال به DNA از طریق توالی های کوتاه نوکلئوتیدی می باشند و معمولا توسط واحدهای پروتئینی مارپیچی متصل می شوند که این واحدهای پروتئینی، *فاکتورهای رونویسی* نامیده می شوند. این پروتئینهای تنظیمی ژن دارای یک دومین فعالسازی رونویسی و یکی از چهار دومین متصل شونده به DNA می باشند. رایجترین نوع پروتئین تنظیم کننده ژن، *پروتئینهای مارپیچ-چرخش-مارپیچ (helix-turn-helix)* می باشند که به دلیل ساخته شدن آنها از دو مارپیچ متصل شده به هم توسط یک زنجیره کوتاه اسیدآمینه ای که منجر به چرخش آنها می گردد، به این نام خوانده می شوند. با بررسی ساختاری توالی هومئودمین ژنهای هومئوتیک مشخص شده است که آنها نیز دارای واحد helix-turn-helix می باشند. بررسی سایر پروتئینهای تنظیم کننده بیانگر وجود یکی از سه نوع واحد متصل شونده به DNA به نامهای انگشت روی (zinc finger)، زیپ لوسین (leucine zipper) و مارپیچ-حلقه-مارپیچ (helix-loop-helix) می باشد که بر اساس خصوصیات ساختاری به این نامها نامیده می شوند.

کنترل پس از ترجمه ای بیان ژن

تنظیم بیان اکثر ژن ها در سطح رونویسی صورت می گیرد، اما ممکن است در مواردی در سطوح پردازش RNA، انتقال RNA، تجزیه mRNA و ترجمه نیز رخ دهد. برای مثال، تغییر G به A در محل ۲۰۲۱۰ در انتهای $3'$ ناحیه ترجمه نشده ژن پروترومبین منجر به افزایش ثبات mRNA رونویسی شده و در نتیجه افزایش سطح پروترومبین پلاسما می گردد.

کنترل بیان ژن توسط RNA

این فرآیند در سالهای آغازین دهه ۱۹۹۰ برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفت، ولی تنها در چند سال اخیر به نقش کلیدی آن در کنترل بیان ژن پس از رونویسی پی برده شده است. مولکولهای RNA مداخله گر کوچک (siRNAs) در سال ۱۹۹۸ کشف شدند که مولکولهای موثر در مسیر تداخل RNA (RNAi) می باشند. این مولکولهای RNA دو رشته ای کوتاه (۲۳-۲۱ نوکلئوتیدی) به طور اختصاصی به mRNA متصل شده و منجر به تجزیه آنها توسط کمپلکس ریبونوکلئازی خاموش کننده القا RNA (RISC) می گردند. میکروRNAها (miRNA) نیز به توالی های ویژه ای در مولکولهای mRNA متصل می شوند، اما آنها به جای تخریب mRNA منجر به توقف ترجمه می گردند.

پیرایش تناوبی

اکثر ژنهای انسان (حداقل ۷۴٪) تحت *پیرایش متناوب* (alternative splicing) قرار می گیرند و در نتیجه بیش از یک نوع پروتئین بیان می کنند. بعضی از ژنها بیش از یک پروموتور داشته و این پروموتورهای *متناوب* منجر به بیان ایزوفرمهای اختصاصی بافت می شوند. پیرایش متناوب اگزونها نیز وجود دارد که به جهت آن اگزونهای اختصاصی برای بعضی از ایزوفرم ها مشاهده می شود. از آنجائیکه ژنوم انسان تنها دارای ۲۵ تا ۳۰ هزار ژن بوده و این تعداد کمتر از ۱۰۰ هزار ژن پیش بینی شده می باشند، پس نتیجه گیری می شود که احتمالا فرآیند پیرایش تناوبی گسترده ای در انسان صورت می گیرد.

اپی ژنتیک و بیان ژن

طیف عملکردها و سرنوشت سلول های مختلف در یک موجود زنده می بایست با کل دوره زندگی او هماهنگی پیدا کند؛ به این ترتیب پر واضح است که تمام ژن های ژنوم نمی توانند در تمام زمان ها و در همه سلول ها به طور فعال بیان شوند. به همان میزان که تکمیل پروژه ژنوم انسان روی درک ما از زیست شناسی و بیماری انسان نقش بسزایی دارد، شناسایی توالیهای ژنومی و ویژگی هایی که جنبه های موقتی، دائمی و تکاملی بیان ژن را هدایت می کنند نیز حائز اهمیت هستند هر چند درک آنها به صورت یک چالش دشوار باقی مانده است. به مطالعاتی که روی تغییرات برگشت پذیر ساختمان کروماتین (به جای تغییرات خود توالی ژنوم) به عنوان عامل اصلی تعیین کننده عملکرد ژن تمرکز دارند " اپی ژنتیک" گفته می شود و هنگامی که کل ژنوم در مطالعه در نظر گرفته می شوند به آن "اپی ژنومیک" می گویند (epi واژه یونانی است و به معنی "پیش از" یا "بیرونی" است). دانش اپی ژنتیک به سرعت در حال رشد است و علم مطالعه تغییرات قابل توارث در عملکرد سلول یا بیان ژن است که این تغییرات توسط پیام های مولکولی کروماتین از سلولی به سلول دیگر (و یا حتی از یک نسل به نسل بعدی) می تواند منتقل شود. مکانیسم های مختلفی می توانند موجب تثبیت، نگهداری و انتقال حالتهای پیچیده اپی ژنتیکی شوند. این مکانیسم ها شامل، تغییرات DNA (برای مثال، متیلاسیون DNA)، تغییرات هیستون ها که موجب تغییر در بسته بندی یا در معرض دید قرار گرفتن کروماتین می شوند و نیز جایگزینی واریانت های هیستونی تخصص یافته در کروماتین هستند. این تغییراتِ کروماتین می توانند بسیار پویا و موقتی باشند و نیز قادرند با سرعت و حساسیت بالایی به تغییرات مورد نیاز در سلول پاسخ دهند. حتی این تغییرات می توانند طولانی مدت بوده و از طریق تقسیمات سلولی به سلولهای دیگر و حتی به نسل بعدی منتقل شوند. مفهوم کلیدی که در مورد ساز و کارهای اپی ژنتیک وجود دارد این است که توالی DNA را تغییر نمی دهند و به این ترتیب از ساز و کارهای ژنتیکی که موجب تغییر در توالی DNA

می شوند قابل تمایز هستند. روی هم رفته، اپی ژنتیک با ایجاد پیامهایی در ژنوم موجب هدایتِ بیان ژنها در زمان مناسب، مکان صحیح و به میزان مناسب می شود.

سنتز DNA با هدایت مستقیم RNA

فرآیند انتقال اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA و پروتئین به عنوان اصل مرکزی (central dogma) نامیده می شود. اساسا اعتقاد بر آن است که اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA منتقل شده و سپس به پروتئین ترجمه می گردد. هرچند، شواهدی از مطالعه انواع خاص ویروسها- رتروویروسها - وجود دارد که نشان می دهد که اطلاعات ژنتیکی گاهی در جهت معکوس از RNA به DNA نیز انتقال می یابد. این نوع انتقال را *سنتز DNA با هدایت مستقیم RNA* می نامند. پیشنهاد شده است که نواحی از DNA در سلولهای طبیعی به عنوان الگوی سنتز RNA قرار گرفته و سپس از روی این RNA، DNA ساخته شده و سپس وارد DNA هسته سایر سلولها می شود. همولوژی میان توالی های انسان و انکوژن های رتروویروسی می تواند بیانگر فرآیند مذکور باشدکه می تواند یافته مهمی در درمان بیماریهای توارثی انسان باشد.

منابع مورد استفاده

1. Turnpenny PD, Ellard S. Emery's elements of medical genetics: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine: Elsevier Health Sciences; 2015.