

ترسیم ژنوم انسان و دیدگاههای مختلف

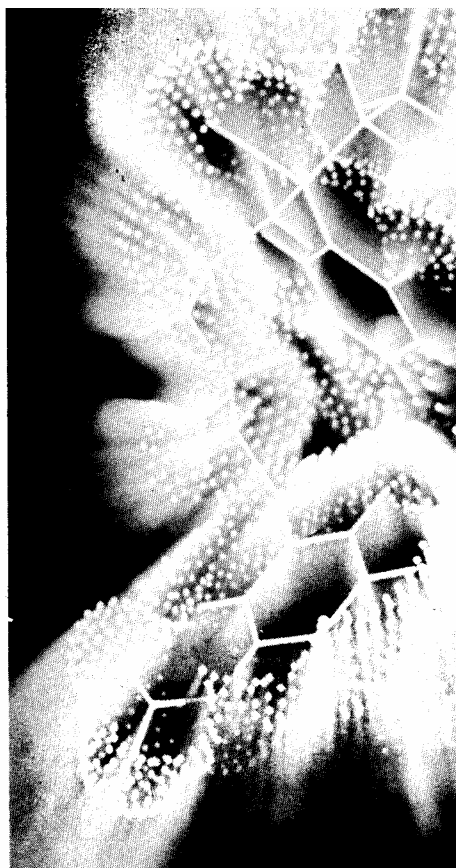
مورد نحوه بکارگیری این اطلاعات و نیز اعمال کنترل بر استفاده از آنها به وجود آمده است. به همین علت طی چند سال اخیر با تلاش تعدادی از محققین برای محرمانه نگاه داشتن مطالعات خود، مسئله محرمانه بودن و یا ارائه اطلاعات حاصل نیز مطرح گردیده است. مطالعه بر روی ژنوم انسان با دو روش مختلف انجام می شود. در امریکا اعتقاد بر ترسیم کامل ژنوم انسان است که با توجه به بیش از 3×10^9 جفت باز آن امر بسیار خطیری است. در حالی که در بریتانیا این روش را بهترین روش برای شروع کار ندانسته و هدف مطالعات در این کشور تشخیص ژنها و موقعیت آنها در ژنوم به صورت انفرادی می باشد. برای هر رهش نیز استدلال هایی وجود دارد. در انگلستان اعتقاد بر این است که چون 30000 تا 100000 ژن موجود در ژنوم انسان تنها در ۲ تا ۳ درصد از کل DNA قرار دارد و باقیمانده ۹۷ تا ۹۸ درصد DNA از اهمیت کمتری برخوردار است، پس بهتر است در ابتدا به مطالعه و بررسی بخش اول پرداخته شود. البته باید گفت که تعیین توالی و تشخیص موقعیت ژنها در این حالت نیز بسیار مشکل است. از طرف دیگر 30000 تا 100000 ژن مورد بحث حاوی حدود یک صد میلیون از کل بازها بوده و احتمالاً به صورت متغیر در ژنوم پراکنده شده اند که به این ترتیب تلاش برای تعیین توالی کل ژنوم به نظر

مقدمه:

ژن یا واحد بیولوژیکی وراثت بخشی از مولکول DNA است که حاوی اطلاعات لازم برای ساخت یک فرآورده می باشد. هر ژن جایگاه خاصی را بر روی DNA اشغال می کند. سری کامل ژنهای یک موجود را ژنوم می نامند. در انسان این مجموعه حاوی 3×10^9 جفت باز DNA و $100000 - 300000$ ژن است. شناخت و تعیین نقشه ژنوم انسان امروزه از جمله مسائل مهم تحقیقاتی است. از جمله اهداف مهم این گونه مطالعات دستیابی به اطلاعاتی به منظور درمان بیماریهای ژنتیکی در انسان می باشد. بررسی زیر از نگاهی دیگر به مسئله می پردازد. امروزه علاوه بر روشهای مختلف برای ترسیم ژنوم انسان، محرمانه بودن یا نبودن یافته های حاصل و چگونگی بکارگیری و بهره برداری اقتصادی از این یافته ها نیز مطرح است.

شرح:

ترسیم ژنوم انسان از زمان مطرح شدن، مباحثات بسیاری را به دنبال داشته است. دسترسی انسان به نقشه و دستورات نهفته در ژنوم مستلزم شناخت توالی بازهای DNA موجود در ۲۳ جفت کروموزومی است که ژنوم انسان را تشکیل می دهند. اما امروزه نگرانی بسیاری در



حالی که برای تکه‌های حدود ۲۵۰ هزار تا بیش از یک میلیون جفت باز از مخمر استفاده می‌نمایند و این تکه‌ها را اصطلاحاً کروموزوم‌های مصنوعی مخمر* (YACs) می‌نامند.

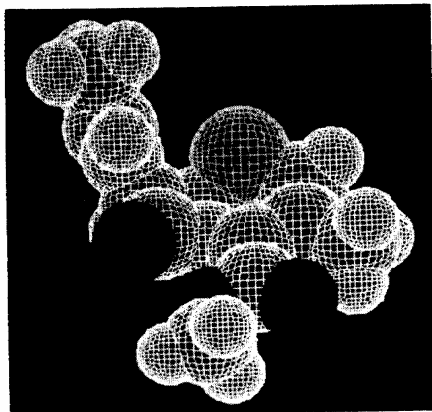
محققین یکی از مراکز انجام این گونه تحقیقات در انگلستان (Resource center واقع در Harrow) در مطالعات خود از روش YACs استفاده کرده‌اند که توأم با موفقیت‌هایی نیز بوده است. از ویژگی‌های مهم خط مشی مرکز فوق استفاده از RNA پیامبر (mRNA) به منظور شناسایی ژنهایی است که توسط سلولهای انسان بیان (express) می‌شوند. مولکولهای mRNA به صورت واسطه‌هایی بین اطلاعات موجود در ژن و ساخت پروتئین عمل می‌کنند. ترتیب بازهای این مولکولها، مکمل یک رشته از DNA موجود برای

واقعی تر می‌رسد. محققین انگلیسی پیشنهاد می‌کنند که به طور اتفاقی تکه‌ای که حدود ۳۰۰ باز را در برگیرد انتخاب و توالی آن مشخص گردد. احتمالاً این روش برای شناسایی کامل ژن کفایت خواهد کرد. در عین حال اگر این ژن قبلاً شناخته شده باشد، از ادامه مطالعه بر روی آن جلوگیری خواهد شد. اما اگر ژن ناشناخته باشد این نوع تعیین توالی، نوع ژن مربوطه را مشخص خواهد کرد. از آنجائی که می‌توان توالی DNA را به ساختار سه بعدی motifs در پروتئین‌ها مرتبط ساخت، لذا تنها با شناخت بخشی از کلی توالی بازها در ژن می‌توان نوع پروتئین‌ها را از طریق ترکیب ساختمانی قابل تشخیص آنها، تعیین نمود. مسئله مهم در ترسیم ژنوم مقدار بسیار زیاد DNA است که باید مورد توجه قرار گیرد. بزرگترین بخشهای قابل بررسی DNA به طور متوسط از حدود ۴۰۰ باز تشکیل شده‌اند. لذا ابتدا باید DNA به بخش‌هایی که قابل بررسی و مطالعه باشند تقسیم گردد. اما هرچه تعداد این قطعات بیشتر باشد قرار دادن آنها در موقعیت صحیح و در کنار یکدیگر مشکل‌تر می‌گردد. قطعات حاصل از DNA باید به روشی نگاه‌داری شوند که بتوان به سهولت تعداد زیادی نمونه از هر کدام تهیه کرد. برای تکثیر و تهیه یک مجموعه از این قطعات می‌توان هر قطعه را در یک سلول قرار داد. این سلول باید توانایی تکثیر سریع و تهیه تعداد زیادی نمونه از DNA انسان را داشته باشد. بدین منظور از باکتری E. coli و یا مخمر استفاده می‌شود. از E. coli برای تکه‌های حاوی تا ۴۰۰۰۰ باز استفاده می‌شود که به این تکه‌ها Cosmid گویند. در

● بزرگترین بخش‌های قابل بررسی DNA به طور متوسط از حدود ۴۰۰ باز تشکیل شده‌اند.

● یکی از موقعیتهائی که پیشبرد آن با ژن‌ها امکان‌پذیر است، گیرنده‌های متصل به غشاء هستند که نتایج حاصل از مطالعات در این زمینه تنها توسط شرکت‌های داروسازی قابل بهره‌برداری اقتصادی می‌باشد.

منافع شرکت تداخل نداشته باشد، مسئله‌ساز نخواهد بود. در این جا بهتر است از دو موقعیت ایجاد شده توسط مطالعات بر روی ژنها صحبت شود. مثال اول فاکتورهای رشد هستند. امروزه دورنمای اقتصادی نسبتاً خوبی برای پروتئین‌هایی مانند Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) وجود دارد. کاربرد وسیع این پروتئین برای درمان بیماریهای

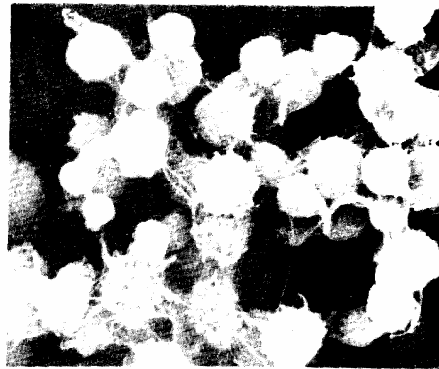


عفونی و به عنوان یک ترکیب مکمل در شیمی درمانی سرطان بدان معناست که جای زیادی برای رقابت وجود دارد. از آنجائی که احتمال دارد چنین فاکتورهایی به صورت گروهی ایجاد شوند، تشخیص فاکتورهایی که

● با تعیین توالی DNA می‌توان گیرنده‌های با ساختمان یکسان را شناسائی نمود که این امر از نظر فارماکولوژیکی مهم می‌باشد.

ساخت پروتئین می‌باشد. توسط DNA, mRNA, مکمل یا cDNA، ساخته شده که از آن به عنوان یک مدل مولکولی برای نشان دادن محل یک ژن روی یک YAC خاص استفاده می‌شود. mRNA مورد نیاز برای تحقیقات از بافتهای انسانی بدست می‌آید. مولکولهای DNA مکمل بدست آمده بین مراکز علاقه‌مند به این گونه مطالعات توزیع می‌شوند. در صورت فعال شدن کامل، مرکز فوق‌الذکر قادر است هر هفته تعداد ۱۰۰ عدد cDNA، تولید کند. تصور می‌شود که طی یک دوره پنج ساله تا نیمی از ژنهای انسان شناخته شوند. هدف این مرکز ایجاد یک سیستم کارآمد از منابع و ایجاد تسهیلات و خدماتی است که گروههای تحقیقاتی انگلستان بتوانند از آنها استفاده نمایند. انگیزه استقبال دولتها از چنین برنامه‌هایی، نتایج حاصل از این گونه مطالعات است که به شکل‌گیری خط‌مشی‌های پیشگیری از بروز و یا درمان بهتر بیماری‌ها کمک خواهند کرد. از آنجائی که تنها راه واقعی برای تولید داروها و روشهای تشخیصی جدید و بهتر از طریق صنایع می‌باشد، چگونگی جلب علاقه و توجهات اقتصادی به این برنامه‌ها از جمله مسائل مطرح در این زمینه است. گرچه در انگلستان تاکنون اطلاعات حاصل از این مطالعات به طور گسترده منتشر نشده‌اند. اما این سؤال وجود دارد که آیا این یافته‌ها باید در اختیار صنایع (استفاده‌کنندگان اقتصادی) قرار گیرند یا خیر؟

در این زمینه شرکت‌های داروسازی معتقدند که دسترسی مراکز متعدد به این اطلاعات تا زمانی که با



خواهد نمود. البته این امر مستلزم سرمایه گذاری بسیار در زمینه مطالعه خصوصیات شیمیایی ترکیب طبیعی و توسعه ترکیبات جدید می باشد. چنین سرمایه گذاری تنها توسط شرکتهای داروسازی امکان پذیر است. لذا همکاری بین مراکز تحقیقاتی و شرکتهای داروسازی و انعطاف پذیری طرفین در نحوه انجام و استفاده از یافته ها امری ضروری است.

بهرحال تحقیقات برای ترسیم ژنوم انسان در کشورهای مختلف ادامه دارد اما سؤال و مسئله موجود در چگونگی ارائه یا عدم ارائه و سهم بودن گروه های مختلف در نتایج این مطالعات است. از سال ۱۹۸۵ که بحث در زمینه ترسیم منظم ژنوم انسان آغاز گردید، نگرانی در زمینه قوانین مناسب جهت نحوه حفظ اطلاعات حاصل نیز به وجود آمده است.

آقای جیمز واتسون سرپرست این برنامه تحقیقاتی در امریکا در این زمینه اظهار نگرانی نموده و می گوید که نمی توان مبالغ هنگفتی صرف نمود و سپس شاهد بهره برداری مالی کشورهای دیگر از اطلاعات بدست آمده بود، در حالی که این کشورها هیچ گونه سهمی در انجام تحقیقات نداشته اند. بهر حال بدون شک موضوع محرمانه بودن و کاربردهای اقتصادی تحقیقات در مورد ترسیم ژنوم انسان به زودی بر روند این مطالعات تأثیر خواهد گذاشت. بنظر می رسد که بهتر است این مسئله در یک نشست بین المللی مورد بحث و بررسی قرار گیرد تا راه حلی مناسب و چارچوبی مطمئن برای ادامه فعالیتها به دست آید.

دارای توالی یکسانی در زنجیره خود هستند از نظر اقتصادی جالب بوده و در صورتی که تولید انبوه آنها از طریق نو ترکیبی (recombination) ژنتیکی امکان پذیر گردد، سالانه حداقل صدها میلیون پاوند ارزش حاصل از فروش آنها خواهد بود.

تشخیص این گونه فرصتها و ساخت و روانه ساختن داروهای حاصل از چنین تحقیقاتی از اهمیت بسزائی برخوردار خواهد بود.

موقعیت دیگری که پیشبرد آن با ژنها امکان پذیر است، گیرنده های متصل به غشاء هستند که نتایج حاصل از مطالعات در این زمینه تنها توسط شرکتهای داروسازی قابل بهره برداری اقتصادی می باشد. بنظر می رسد گیرنده های غشایی که تحریک آنها موجب تغییر در سطح AMP حلقوی، GMP حلقوی و اینوزیتول تری فسفات (IP₃) می گردد، احتمالاً همگی از یک خانواده می باشند. بسیاری از این گیرنده ها دارای زیر گروه نیز هستند.

با تعیین توالی DNA می توان گیرنده های با ساختمان یکسان را شناسایی نمود که این امر از نظر فارما کولوژیکی مهم می باشد. مطالعه و شناسایی هرچه بیشتر این گیرنده ها برای شرکتی که قبلاً ترکیبات خاص آن گیرنده را روانه بازار مصرف ساخته، قابل توجه خواهد بود و به توسعه و تکامل این ترکیبات کمک

پاورقی:

* Yeast Artificial Chromosome

مأخذ:

Galloway, J. Does human genome mapping mean business? Scrip Magazine; 26-28; February 1992.