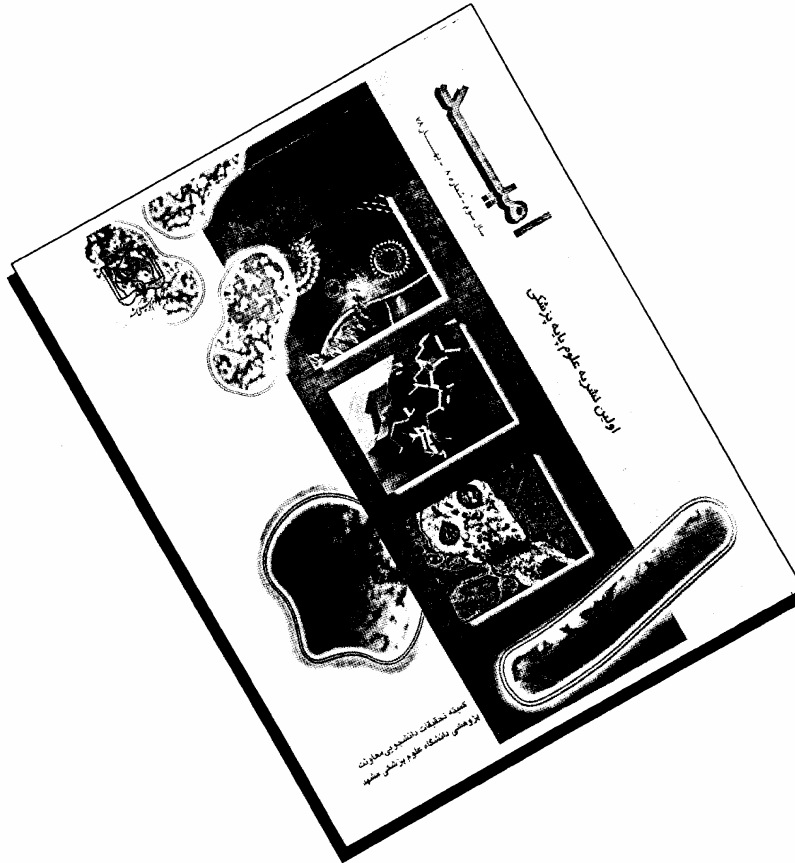


# فصلی از یک نشریه

تهیه و تنظیم: دکتر شادان - فر



## خلاصه

پروژه ژنوم انسانی از بزرگترین پروژه‌های بین‌المللی است که هدف این پروژه تعیین نقشه ژنتیکی، تهیه نقشه فیزیکی، تعیین توالی DNA در ژنوم انسان و سایر ارگانسیم‌ها و... می‌باشد. کاربردهای وسیع نتایج حاصل از این طرح بزرگ، بی‌شک علم پزشکی را متحول خواهد کرد و بدین ترتیب می‌توان افق آینده پزشکی را در سایه علم ژنتیک، کاملاً متحول و کارا، پیش‌بینی کرد.

## مقدمه

«امید» بنا بر نوشته روی جلدش اولین نشریه علوم پایه پزشکی است این نشریه حاصل زحمات «کمیته تحقیقات دانشجویی» مرتبط با معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد است.

طی یک عمر سه ساله (عمر مفید هر مجله دانشجویی می‌تواند حداکثر یک سال باشد!) و حفظ وزانت علمی و متانت دانشجویی آن از عزم محکم کوشندگان طریق انتشار «امید» و نیز حامیان دانشگاهی آن حکایت دارد.

در «امید» عمده مطالب علمی و زمینه آنها علوم پایه است، نویسندگان و گردآوری کنندگان مطالب نیز عموماً دانشجویان هستند. اما در آخرین شماره این نشریه که به دستمان رسید مطلبی خواندنی دیدیم با عنوان «طرح ژنوم انسانی» که پروژه‌ای ۱۵ ساله با بودجه ۳ میلیارد دلاری است این کار تحقیقاتی عظیم از سال ۱۹۹۱ آغاز شده و علاوه بر آمریکا سایر کشورهای صنعتی نیز در اجرای آن دخیل و شریکند. شرح ماقوع را از قلم سرکار خانم دکتر طیبه حمزه‌لویی و به نقل از فصلنامه «امید» مطالعه بفرمایید.

امیدواریم که «امید» سال‌ها بماند و روشنی‌بخش محافل علمی کشور شود.

## طرح ژنوم انسانی

### Human Genom Project

تهیه کننده: دکتر طیبه حمزه‌لویی

استادیار گروه ژنتیک و بافت‌شناسی دانشکده پزشکی مشهد

زندگی امروز بشر در روی کره زمین با

سرعت زیادی در حال دگرگونی و تکامل است. عاملی که منجر به این حرکت سریع و چشمگیر می‌شود به علت پیشرفت در دو زمینه از علوم می‌باشد که یکی از آنها مربوط به پیشرفت علوم کامپیوتری و دیگری به تکنولوژی ژنتیک برمی‌گردد. امروزه تحقیقات ژنتیکی با استفاده از تکنولوژی ژنتیک از سطح کروموزوم به سطح ژن انتقال یافته است و تحقیقات ژنتیکی پایه و اساس مولکولی پیدا کرده است. شناخت عوامل ژنتیکی که منجر به ایجاد بیماری‌ها می‌گردد باعث شده تا علم ژنتیک در پزشکی رشد گسترده‌ای پیدا کند.

از دیرباز یکی از ایده‌آل‌های انسان این بوده که در جامعه‌ای زندگی کند که بیماری و ناتوانی وجود نداشته باشد به همین دلیل انسان کوشیده است تا عوامل بیماری‌زا را شناسایی و به پیشگیری و درمان آنها بپردازد. در راستای تحقق جامعه‌ای سالم و بدون بیماری متخصصین ژنتیک پروژه‌ای را ارایه داده‌اند که توسط آن بتوان ژنوم انسانی را مشخص نمود. این طرح در حقیقت استراتژی تحقیقات ژنتیک را در قرن آینده طراحی و برنامه ریزی می‌کند. ایده این طرح در دسامبر ۱۹۸۴ توسط صاحب نظران علم ژنتیک که در آمریکا گرد آمده بودند ارایه شد. این پروژه بزرگترین پروژه بین‌المللی است که هدف اصلی آن تعیین کل ژنوم انسان و ژنوم ارگانسیم‌های انتخابی دیگر به عنوان مدل در مدت ۱۵ سال می‌باشد. تامین قسمتی از بودجه عظیم این پروژه را دپارتمان انرژی آمریکا به عهده گرفته است. بعد از مطرح شدن این پروژه در سازمان‌های تحقیقاتی سایر کشورها، دیگر موسسات نیز به این پروژه پیوستند و تعدادی از

آنها قسمتی از هزینه‌های مربوطه را متقبل شدند. در سال ۱۹۸۸ کنگره آمریکا رسماً اجرای پروژه ژنوم انسانی را از سال ۱۹۹۱ میلادی به مدت ۱۵ سال به تصویب رساند و بودجه‌ای معادل ۳ میلیارد دلار به آن اختصاص داد. مجریان این پروژه علاوه بر آمریکا کشورهای اروپایی، ژاپن، کانادا، استرالیا، نیوزلند و تعداد دیگری از کشورها می‌باشند.

جهت اجرای این پروژه سه مرکز اصلی در دنیا کار خود را شروع کرده‌اند. یکی از این مراکز کشورهای اروپایی هستند به مرکزیت لندن، مرکز دیگر آمریکا می‌باشد و سومین مرکز، کشورهای خاور دور به مرکزیت توکیو می‌باشند.

برای تحقق اهداف پروژه، موضوعات زیر مورد بررسی قرار می‌گیرند:

۱- تعیین نقشه ژنتیکی ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها

۲- تهیه نقشه فیزیکی کروموزوم‌های انسان و کروموزوم‌های ارگانسیم‌هایی که به عنوان مدل انتخاب شده‌اند.

۳- تعیین ترادف DNA در انسان و سایر ارگانسیم‌های انتخابی

۴- توسعه فن آوری و امکانات مورد استفاده در این پروژه

۵- گسترش شبکه ارتباطی و کامپیوتری کردن اطلاعات حاصله از نتیجه تحقیقات

بعد از مشخص شدن ژنوم انسان، دانشمندان قادر خواهند بود تا بر اساس آن بتوانند نقش ژن‌های متفاوت را در ایجاد بیماری و سلامتی شناسایی نمایند. برای این کار ابتدا باید نقشه دقیق ژن‌ها بر روی کروموزوم

مشخص گردد. به طور کلی تعیین نقشه ژنتیکی در موجوداتی مانند مگس سرکه و موش کار ساده‌ای می‌باشد زیرا می‌توان با آمیزش بین دو موجودی که بر روی ژنوم آنها موتاسیون روی داده است مشخص نمود که در نسل بعد آیا لوکوس‌های ژنتیکی آنها (یعنی محلی که ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها قرار دارند) به هم مربوط هستند؟ اما در مورد انسان نمی‌توان صرفاً برای تحقیقات ژنتیکی دو فرد با یکدیگر ازدواج نموده و تولید نسل نمایند. برای حل این مشکل در انسان از مارکرهای ژنتیکی استفاده می‌شود. مارکرهای ژنتیکی قسمتی از ترادف‌های نوکلئوتیدها بر روی مولکول DNA است که از الگوی توارث مندلی پیروی می‌کنند. این مارکرها در بین جمعیت‌های انسانی به صورت پلی مورفیسم (چند شکلی) می‌باشند. با توجه به ویژگی‌های مارکرهای ژنتیکی می‌توان از آن‌ها برای تعیین فاصله ژن‌ها از یکدیگر استفاده نمود و بر این اساس نقشه ژنی را تعیین کرد.

اولین نقشه ژنی با استفاده از یک نوع مارکر ژنتیکی (به نام RFLP restriction fragment length polymorphism) تعیین شد که متوسط فاصله بین مارکر ژنتیکی و ژن مورد نظر بیشتر از ۱۰ سانتی مورگان بود (یک سانتی مورگان برابر با فاصله‌ای است که یک میلیون نوکلئوتید در آن قرار می‌گیرد) و چون هنوز این فاصله به طور قابل توجهی زیاد بود از مارکرهای دیگری به نام میکروساتالایت‌ها استفاده شد که کار با آنها آسان‌تر می‌نمود و بدین ترتیب دومین نقشه ژنی تهیه گردید.

بعد از تهیه نقشه ژنتیکی در پروژه ژنوم انسانی تعیین نقشه فیزیکی ژن‌ها مطرح می‌شود

که توسط نقشه فیزیکی می‌توان دقیقاً مشخص نمود که هر ژن در کجای یک کروموزوم قرار گرفته است.

اولین نقشه فیزیکی موقعی به دست آمد که روش‌های رنگ‌آمیزی کروموزوم به نام روش‌های باندینگ کشف شد. با استفاده از این روش نه تنها کروموزوم‌های متفاوت از یکدیگر متمایز می‌شوند بلکه تفاوت‌های بسیار جزئی بین قسمت‌های یک کروموزوم نیز از یکدیگر قابل تمیز می‌باشند. اگر چه این روش کاستی‌هایی دارد اما قادر است به عنوان چارچوبی برای تکنیک‌های پیشرفته‌تری مانند هیبریداسیون In situ مورد استفاده قرار گیرد. نقشه فیزیکی DNA با کشف تکنیک‌های جدید مانند FISH (fluorescence in situ hybridization) کامل شده و دقیقاً محل قرار گرفتن ژن‌های خاص بر روی کروموزوم مشخص می‌گردند.

علاوه بر این نقشه در پروژه ژنوم انسانی، نقشه‌های دیگری مانند نقشه محل دقیق اثر آنزیم‌ها بر روی DNA و یا نقشه محل شروع نسخه برداری ژن‌های مختلف در کروموزوم‌های متفاوت نیز مشخص شده است. مرحله بعدی که پروژه تعقیب می‌کند تهیه کلون‌هایی از قطعات متفاوت DNA است که این قطعات با یکدیگر هم پوشانی داشته باشند به طوری که هیچ قسمتی از کل ژنوم حذف نشده باشد. لازم به ذکر است که برای تهیه این نوع کلون‌ها در ابتدا باید DNA انسان را توسط آنزیم‌های محدودکننده قطعه قطعه کرده و با DNA ارگانسیم دیگری مانند ویروس‌ها، باکتری‌ها و یا قارچ‌ها پیوند زده و سپس این DNA نوترکیب را در یک سلول میزبان (سلول

باکتری یا قارچ) وارد کرده تا توسط آن تکثیر پیدا نماید. و بعد از تکثیر ترادف آن را مشخص می‌نمایند.

برای نشان دادن اهمیت و بزرگی این موضوع باید به این نکته توجه کرد که برای تعیین ترادف اسیدهای نوکلئیک اگر فرضاً یک محقق قادر باشد با استفاده از روش‌های معمولی سالانه ۱۰۰۰۰۰ جفت باز را بر روی DNA تعیین نماید تعداد ۳۰۰۰۰ نفر مورد نیاز می‌باشد تا این کار انجام گیرد. بزرگی و حجم این عمل دانشمندان را واداشت تا تکنولوژی جدید تعیین ترادف DNA که این عمل را به طور اتوماتیک انجام می‌دهد، اختراع نمایند.

به طوری که با استفاده از این تکنیک می‌توان در زمان کوتاه‌تری ترادف اسیدهای نوکلئیک را بر روی مولکول DNA تعیین نمود و با بهره برداری از سرعت عمل این تکنیک پیش بینی می‌شود که ترادف تمام ژنوم انسانی حتی تا قبل از سال ۲۰۰۵ میلادی تعیین شود.

هدف دیگری که این پروژه تعقیب می‌کند ایجاد سیستم اطلاع رسانی می‌باشد بدین طریق که پس از به دست آمدن یافته‌ها، ارتباط اطلاعاتی بین مراکز و موسسات تحقیقاتی صورت گرفته تا از دوباره کاری اجتناب شود. برای این منظور از شبکه اینترنت کمک گرفته تا پژوهشگران دیگر بتوانند یافته‌هایی را که از تحقیقات خود به دست می‌آورند وارد این شبکه اطلاع رسانی نمایند. نتایج حاصله از یافته‌های مربوط به حیوانات نیز به این شبکه انتقال داده می‌شود تا محققین بتوانند بین ژنوم حیوانی و انسانی مقایسه را انجام دهند و به دنبال آن بود که در سال ۱۹۹۵ میلادی اولین بانک ژنی ایجاد شد. این بانک

دارای ترادافی معادل ۲۸۵ میلیون نوکلئوتید می‌باشد که از این مقدار فقط ۳۰٪ آن مربوط به ترادف ژن‌های انسانی و باقی آن در مورد ترادف ژن‌های ارگانسیم‌های دیگر است.

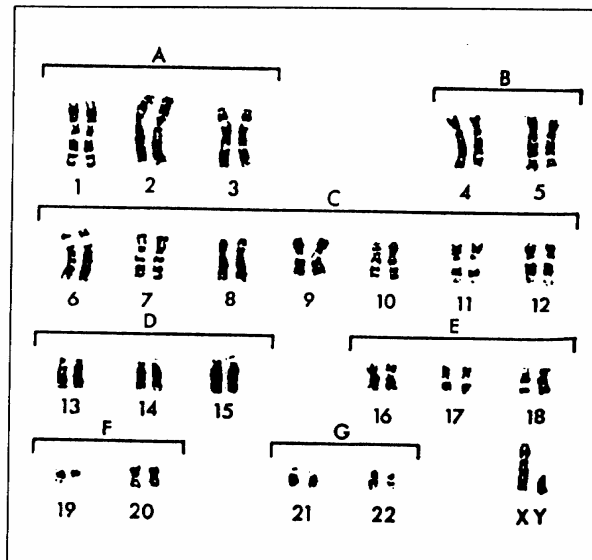
## کاربرد یافته‌های حاصل از این پروژه عظیم

پروژه ژنوم انسانی رسالت تاریخی قابل توجهی را برای بسیاری از متخصصین ژنتیک و بیولوژیست‌ها به همراه دارد چرا که ارزش یافته‌های این پروژه تنها محدود به انسان و بیماری‌های ژنتیکی او نمی‌باشد. بلکه این پروژه اطلاعات جامعی را در ارتباط با ژنوم دیگر ارگانسیم‌ها مانند مگس سرکه، قارچ، موش و حیواناتی که تولیدات آن‌ها تامین کننده قسمت اعظم مواد غذایی انسان می‌باشد، مانند گاو و گوسفند را نیز در اختیار ما قرار می‌دهد. به علاوه اطلاعات جامعی نیز در ارتباط با بعضی از گیاهان و ماهی‌ها از طریق این پروژه حاصل می‌گردد. این امر نه تنها منجر به انقلابی عظیم در جهان پزشکی می‌شود بلکه دنیای کشاورزی را نیز متحول خواهد نمود.

با استفاده از این پروژه می‌توان حیوانات ترانس ژنتیکی تولید نمود که بیماری‌های ژنتیکی خاصی داشته باشند. این گونه حیوانات کاربرد آزمایشگاهی فراوانی دارند به طوری که می‌توان با استفاده از آنها تحقیقات بسیاری را انجام داد. برای تولید حیوانات ترانس ژنتیک ژن‌های مشابه با ژن‌های انسان را مثلاً در موش شناسایی نموده و با دستکاری کردن بر روی آنها می‌توان موش‌های بیماری تولید نمود که بیماری مشابه با انسان داشته باشند و سپس بر روی این

موش‌ها آزمایشاتی برای تولید داروی مناسب جهت درمان بیماری در انسان انجام داد. هم چنین با استفاده از حیوانات ترانس ژنتیک می‌توان ژن انسانی خاصی را وارد ژنوم حیوان نمود و توسط حیوان ترانس ژنتیک محصول پروتئینی خاصی را برای بشر تولید نمود مانند آنزیم‌ها، هورمون‌ها و یا مواد بیولوژیکی دیگری که مورد نیاز بشر است. به علاوه می‌توان با استفاده از حیوانات ترانس ژنتیک اعضاء بدن انسان را نیز تولید نمود. هر روزه هزاران نفر بیمار بستری شده در بیمارستان‌ها به علت نیاز به اعضایی مانند قلب، کلیه، کبد و سایر اعضاء از کار افتاده، می‌میرند. با استفاده از حیوانات ترانس ژنتیک و دستکاری‌های ژنتیکی می‌توان این اعضاء جدید را برای بیماران تولید نمود.

البته یکی از مهم‌ترین کاربردهای این طرح در زمینه علوم پزشکی است اگر چه سایر علوم نیز از دستاوردهای آن بی‌بهره نخواهند بود. به طور کلی ۳۵٪ نوزادانی که زنده به دنیا می‌آیند دچار بیماری‌های ژنتیکی و ناهنجاری‌های مادرزادی می‌باشند و تا به حال حدوداً ۵۰۰۰ اختلال ژنتیکی شناخته شده است که این اختلالات به دنبال جهش بر روی یک ژن خاص به وجود می‌آید. اگر چه امروزه مشخص شده که تعدادی از بیماری‌ها مانند دیابت، اختلالات قلبی عروقی، اختلالات روانی، افسردگی‌ها و سرطان که بشر در طول عمر خود به آن مبتلا می‌شود منشاء ژنتیکی دارند و بسیاری از این بیماری‌ها در اثر تداخل بین محیط و عوامل ژنتیکی به وجود می‌آیند. مشخص نمودن ژن‌هایی که باعث این بیماری‌ها می‌گردند به پزشکان این امکان را می‌دهد تا تداخل بین این ژن‌ها و عوامل محیطی



درمان صورت گیرد اما در حال حاضر ژن درمانی برای بعضی از بیماری‌های ژنتیکی شروع شده ولی هنوز رواج نیافته است که در این صورت بعد از تشخیص، سقط صورت می‌گیرد. این عمل نیز مشکلات اخلاقی و اجتماعی را در جوامع مختلف به همراه خود دارد به منظور جلوگیری از بروز این گونه مشکلات اخیراً از فن آوری لقاح خارج رحمی (IVF) استفاده می‌شود و بعد از این که نطفه در مرحله چند سلولی قرار گرفت با جدا کردن یک سلول، بیماری‌های ژنتیکی را بر روی آن تشخیص داده و در صورتی که جنین سالم باشد اقدام به جایگزینی آن در رحم مادر کرده و اجازه رشد به آن داده می‌شود. انتظار می‌رود در آینده این امکان فراهم شود که ژن درمانی برای جنین در دوران بارداری صورت گیرد.

مزیت بعدی این پروژه کسب آگاهی بیشتر در مورد ژن‌های جنین است. این آگاهی‌ها

ممانند غذا، دارو و آلودگی‌های زیستی را بررسی نمایند.

کاربرد دیگر پروژه ژنوم انسانی غربالگری جمعیت از نظر ژنتیکی می‌باشد. بر اساس این روش می‌توان افرادی را که ریسک ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی را دارند، جدا نمود. در صورتی که قادر باشیم عوامل محیطی موثر بر روی بروز ژن را شناسایی نماییم می‌توان با تغییری که در این عوامل ایجاد می‌کنیم مانع از بروز بیماری ناشی از ژن شویم.

یکی دیگر از کاربرد پروژه ژنوم انسانی در زمینه ژنتیک پزشکی، تعیین ناقلین بیماری‌های ارثی است. امروزه با اطلاعاتی که از پروژه ژنوم انسانی به دست آمده است می‌توان بیماری‌های ژنتیکی را با ضریب اطمینان تقریباً ۱۰۰٪ مشخص نمود و حتی تشخیص‌های قبل از تولد برای این بیماران قابل انجام می‌باشد. اگر چه انتظار این است که با تشخیص‌های به موقع،

مشخص می‌کند در چه مرحله‌ای از رشد و تکامل کدام ژن‌ها به اصطلاح روشن و کدام ژن‌ها خاموش می‌شوند. به طوری که اگر ژنی در زمان خاصی باید فعال گردد اما به علتی فعالیت خود را از دست بدهد عدم فعالیت آن می‌تواند باعث بروز نقص‌های مادرزادی گردد. با شناسایی ژن‌های روشن و خاموش در دوران جنینی با دستکاری‌های ژنتیکی در مواردی که نقص وجود داشته باشد می‌توان این ژن‌ها را به موقع روشن و یا خاموش نمود و از بروز نقص‌های مادرزادی جلوگیری کرد.

کاربرد دیگر پروژه ژنوم انسانی، ژن درمانی است. ژن درمانی در حقیقت انتقال ژن سالم به فرد بیماری است که یا ژن خاصی را ندارد و یا این که دارای ژن معیوب می‌باشد. در ژن درمانی با تعویض ژن معیوب و یا جایگزین کردن ژن سالم، بیماری درمان می‌شود. در وهله اول ممکن است ژن درمانی کار ساده‌ای به نظر آید در حالی که عملاً چنین نیست. موفقیت عمل ژن درمانی مستلزم داشتن اطلاعاتی است که از طریق پروژه ژنوم انسانی قابل دسترسی خواهد بود این اطلاعات شامل:

۱- دانستن مترادف DNA ای می‌باشد که سبب نقص ژنتیکی شده و در اثر آن بیماری ایجاد می‌شود.

۲- نواحی کنترل کننده ژن بیماری باید شناخته

شود.

۳- برای انتقال ژن سالم به بیمار، نباید مواد شیمیایی مصرف شود بلکه از ژنوم ارگانسیم‌های دیگر استفاده می‌گردد.

۴- سلول هدف باید شناسایی گردد تا بتوان ژن سالم را در آن وارد نموده و نتیجه بهتری حاصل شود.

۵- سلول‌هایی که ژن سالم به آنها وارد شده است باید قدرت بقا و تولید مثل داشته باشند.

هم چنین با استفاده از اطلاعات کسب شده از پروژه ژنوم انسانی می‌توان در آینده‌ای نه چندان دور تمام اطلاعات ژنتیکی مربوط به افراد یک جامعه را در بانک اطلاعات ژنتیکی نگه داری نمود. این اطلاعات می‌تواند مورد استفاده پلیس، مراجع قضایی و غیره واقع شود. از آنجایی که تمام اطلاعات ژنتیکی یک فرد در یک سلول او وجود دارد بنابراین شاید اغراق نکرده باشیم که بگوییم دنیای پزشکی آینده دنیای ژنتیک است.

منابع:

1. Benjamin p. Sachs, B. Korf: Obstetric and Gynecology. 1993, 458 - 462.
2. G.A Evans: Trends in Biotechnology, 1996, 143-144.
3. A. Kelly, J. Gocayne: Science, 1991, 1651 - 1656.
4. S. Oliver: Nature Genetics 1995, 468 - 475.
5. T. Strachan, A. Read: Human Molecular Genetics, 1996, 335 - 363.

