D. Peter Snustad، پروفسور دپارتمان زیست‌شناسی گیاهی دانشگاه Minnesota در آمریکا است. وی لیسانس خود را در رشتهٔ علوم زیستی از دانشگاه مینه‌سوتا و فوق‌لیسانس و Ph.D را در رشتهٔ ژنتیک از دانشگاه کالیفرنیا، دریافت کرد. وی طی ۴۳ سالی که به عنوان عضوی از دانشکدهٔ زیست‌شناسی مینه‌سوتا بود، دوره‌های درسی مهمی را از بیولوژی عمومی گرفته تا ژنتیک و بیوشیمی پیشرفته تدریس کرده است. ۲۰ سال از تحقیقات وی و تیمش بر روی مورفوژنز باکتریوفاژ T4 و برهمکنش بین این باکتریوفاژ و میزبانش، *اشریشیا کلی*، متمرکز بوده است. در ۲۳ سال اخیر، گروه تحقیقاتی وی کنترل ژنتیکی اسکلت سلولی در گیاه *آرابیدوپسیس تالیانا* و خانوادهٔ ژنی گلوتامین سنتتاز در *Zea mays* را مطالعه کرده است. او همچنین خدمات ارزنده‌ای در مؤسسهٔ ملی Health Molecular Cytology Study Section داشته است. دکتر اسنوستاد مدیر برنامهٔ جلسهٔ سالانهٔ انجمن ژنتیک آمریکا نیز بوده است. وی جوایز معتبری همچون Morse-Amoco و Stanley Dagley Memorial را کسب کرده است. عشق فراوانش به حیات وحش کانادا، سبب شده تا در نزدیکی Minnesota ماندگار شود!

Michael J. Simmons، پروفسور دپارتمان ژنتیک، زیست‌شناسی سلولی و تکوین دانشگاه مینه‌سوتا است. وی لیسانس بیولوژی خود را از کالج St. Vincent در پنسیلوانیا و فوق‌لیسانس و Ph.D ژنتیک را از دانشگاه ویسکانسین اخذ کرد. دکتر سایمونز دوره‌های متنوعی از جمله ژنتیک و ژنتیک جمعیت را تدریس کرده است. وی همچنین دانشجویان بسیاری دارد که در آزمایشگاهش بر روی پروژه‌های تحقیقاتی مختلف کار می‌کنند. پروفسور سایمونز جایزهٔ Morse-Amoco را بدلیل شیوهٔ تدریس ممتاز و متفاوت، از دانشگاه مینه‌سوتا دریافت نمود. تحقیقات دکتر سایمونز بر اهمیت ژنتیکی عناصر قابل انتقال در ژنوم *دروزوفیلا ملانوگاستر* متمرکز است. وی در کمیته‌های مشورتی *انستیتوی ملی بهداشت آمریکا* خدمت کرده و به مدت ۲۰ سال عضو گروه ویراستاری مجلهٔ *Genetics* بوده است. یکی از فعالیت‌های مورد علاقهٔ وی، اسکیت می‌باشد که البته با آب و هوای Minnesota بسیار سازگار است!

پیشگفتار

شاید مندل که با انجام آزمایش‌های دقیق خود در اواخر قرن نوزدهم آغازگر مطالعه بر روی چگونگی روند انتقال صفات بین نسل‌های متوالی نخودفرنگی بود هرگز تصوری از اهمیت و کارایی علمی که آغازگر آن بود نداشت. علم ژنتیک در حال حاضر جزء علوم استراتژیک قلمداد شده و جای خود را در بسیاری از شاخه‌های دیگر علوم زیستی مثل پزشکی، بیوتکنولوژی، سلول‌های بنیادی و ... به خوبی باز کرده است. از این‌رو تقریباً تمامی کشورهای دنیا بویژه کشورهای پیشرفتهٔ صنعتی، سرمایه‌گذاری‌های بسیار قابل ملاحظه‌ای را برای آموزش و پژوهش در این رشته و شاخه‌های مختلف آن انجام داده‌اند. پیشرفت در این علم زمینه را برای پدیدار شدن علوم دیگر و کاربردی شدن آنها، همچون بیوتکنولوژی را در ابعاد مختلف فراهم کرده و باعث بهبود کارآمدی علوم دیگر همچون پزشکی و داروسازی شده است. اهمیت آن در حال حاضر به گونه‌ای است که پیشرفت در آن می‌تواند تأثیرات بسیار شگرفی را در کوتاه‌مدت بر سلامت و بهبود زندگی مردم و در درازمدت بر روی اقتصاد و سیاست کشورها به همراه داشته باشد. با توجه به کاربردها و اهمیت بالقوه و بالفعل این علم، لازم است تا در کشور عزیزمان ایران، منابع کامل و جامعی جهت استفاده در دسترس دانشجویان و محققین علاقه‌مند قرار گیرد.

کتاب حاضر که ترجمهٔ آخرین چاپ (2010) کتاب *Principles of Genetics* می‌باشد دربرگیرندهٔ مبانی، اصول و کاربردهای متنوع این علم است. نویسندگان این کتاب از بهترین متخصصان به‌روز این علم می‌باشند و به زیبایی هرچه تمام‌تر مبانی و اصول حاکم بر آن را به زبانی ساده و قابل فهم برای همگان بویژه دانشجویان مختلف رشته‌های علوم زیستی و شاخه‌های مختلف علوم پزشکی در تمامی مقاطع تحصیلی بویژه مقطع کارشناسی وکارشناسی ارشد ارائه نموده‌اند. در متن کتاب علاوه بر ارائه وقایع مهم تأثیرگذار در پیشرفت علم ژنتیک، در هر فصل پرسش‌هایی برای درک نکات کلیدی آورده شده است.

امید است این کتاب که با تلاش و همت تحسین‌برانگیز تعدادی از دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس ترجمه شده بتواند به عنوان یک کتاب جامع و کامل مورد استفادهٔ دانشجویان و محققین عزیز قرار گیرد.

لازم است از تلاش‌های کلیهٔ دوستانی که در پدیدآوردن این اثر نقش داشتند، به‌ویژه آقایان **سینا ساری‌خانی**، **ایمان صادقی**، **سعید فردی** و همچنین مدیر محترم انتشارات خانه زیست‌شناسی **جناب آقای مصطفی پویان** که با حمایت خود زمینهٔ چاپ آن را فراهم کردند سپاسگزاری کرده و از درگاه خداوند متعال سلامتی و موفقیت روزافزون آنان را خواهانم.

پیشاپیش از اساتید بزرگوار و دانشجویان عزیزی که نقطه‌نظرات خود را جهت غنی‌تر شدن کتاب برای ویرایش‌های بعدی، به آدرس behmanesh@modares.ac.ir ارسال می‌نمایند، قدردانی می‌شود.

مهرداد بهمنش

فروردین ۱۳۹۱

فهرست مطالب

فصل ۱

علم ژنتیک ۹

ژنوم شخصی ۹

یک درخواست ۱۰

سه نقطهٔ عطف بزرگ در ژنتیک ۱۰

مندل: ژن‌ها و قوانین وراثت ۱۰

واتسون و کریک: ساختمان DNA ۱۱

پروژهٔ ژنوم انسان: تعیین توالی DNA و فهرست کردن ژن‌ها ۱۲

DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک ۱۴

همانندسازی DNA: تکثیر اطلاعات ژنتیکی ۱۴

بیان ژن: استفاده از اطلاعات ژنتیکی ۱۴

جهش: تغییر اطلاعات ژنتیکی ۱۷

ژنتیک و تکامل ۱۸

سطوح آنالیز ژنتیک ۱۹

ژنتیک کلاسیک ۲۰

ژنتیک مولکولی ۲۰

ژنتیک جمعیت ۲۰

ژنتیک در دنیا: کاربردهای ژنتیک در تلاش‌های انسان ۲۱

ژنتیک در کشاورزی ۲۱

ژنتیک در پزشکی ۲۲

ژنتیک در جامعه ۲۳

نقطه‌عطفی در ژنتیک: ΦX۱۷۴، اولین DNA ژنومی که تعیین توالی شد ۲۴

فصل ۲

تولیدمثل سلولی و موجودات ژنتیکی مدل ۲۹

دالی (Dolly) ۲۹

سلول‌ها و کروموزوم‌ها ۳۰

محیط سلولی ۳۰

سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی ۳۲

کروموزوم‌ها: جایگاه‌هایی که ژن‌ها در آنها قرار دارند ۳۲

تقسیم سلولی ۳۴

میتوز ۳۶

میوز ۳۹

میوز I ۳۹

میوز II و محصولات میوز ۴۳

ژنتیک در آزمایشگاه: معرفی تعدادی از موجودات تحقیقاتی مدل ۴۵

تمرکز بر روی حل مسأله: شمارش کروموزوم‌ها و کروماتیدها ۴۶

اشریشیا کُلای، یک باکتری ۴۶

ساکارومایسس سرویزیه، مخمر نان ۴۸

جانوران بی‌مهره: دروزوفیلا ملانوگاستر، مگس سرکه و *C. elegans*، کرم لوله‌ای ۴۸

جانوران مهره‌دار: *Mus musculus*، موش؛ و *Danio rerio*، گورخرماهی ۵۰

آرابیدوپسیس تالیانا، یک گیاه با رشد سریع ۵۰

Homo sapiens، گونهٔ ما ۵۲

نقطه‌عطفی در ژنتیک: کشت سلول‌های انسانی ۵۳

فصل ۳

مندلیسم: اصول پایهٔ توارث ۵۹

تولد ژنتیک: یک انقلاب علمی ۵۹

مطالعهٔ مندلی توارث ۶۰

موجود آزمایشی مندل، نخودفرنگی باغچه‌ای ۶۰

آمیزش‌های مونوهیبریدی: اصول غالبیت و تفکیک ۶۱

آمیزش‌های دی‌هیبریدی: اصل جور شدن مستقل ۶۴

کاربردهای اصول مندل ۶۵

روش مربع پانت ۶۵

روش خطوط منشعب ۶۶

روش احتمال ۶۶

تمرکز روی قوانین احتمالات ۶۷

آزمون فرضیه‌های ژنتیک ۶۹

آزمون χ^2 ۶۹

اصول مندلی در ژنتیک انسانی ۷۲

شجره‌نامه‌ها ۷۲

تفکیک مندلی در خانواده‌های انسانی ۷۳

مشاورهٔ ژنتیک ۷۴

تمرکز روی احتمالات دو جمله‌ای ۷۵

تمرکز بر روی حل مسأله: پیش‌بینی از روی شجره‌نامه ۷۷

نقطه‌عطفی در ژنتیک: مقالهٔ ۱۸۸۶ مندل ۷۷

فصل ۴

توسعهٔ مندلیسم ۸۷

ژنتیک ورای باغ صومعهٔ مندل رشد می‌کند ۸۷

تنوع آللی و عملکرد ژن ۸۸

غالبیت ناقص و هم‌بارزی ۸۸

آلل‌های چندگانه ۸۹

سری‌های آللی ۹۰

بررسی کردن جهش‌های ژنی برای تعیین آلل بودن ۹۰

تنوع در میان اثرات جهش‌ها ۹۱

ژن‌ها در جهت تولید پلی‌پپتیدها عمل می‌کنند ۹۲

تمرکز روی علائم ژنتیکی ۹۳

چرا بعضی جهش‌ها غالب‌اند و بعضی مغلوب ۹۴

فعالیت ژنی از ژنوتیپ تا فنوتیپ ۹۵

تأثیر محیط ۹۵

تأثیرات محیط بر بیان ژن‌های انسانی ۹۶

نفوذ و قابلیت بیان ۹۶

میانکنش‌های ژنی ۹۷

اپی‌ستازی ۹۸

◄ نقطه‌عطفی در ژنتیک: خطاهای مادرزادی متابولیسم
گاروود ۱۰۱
پلیوتروپی ۱۰۲
درون‌آمیزی: نگاهی دیگر به شجره‌نامه‌ها ۱۰۳
آنالیز ژنتیکی درون‌آمیزی ۱۰۴
اندازه‌گیری ارتباطات ژنتیکی ۱۰۷
◄ تمرکز بر روی حل مسئله: گذر به سمت نسبت‌های فنوتیپی ۱۰۸

◄ فصل ۵

اساس کروموزومی مندلیسم ۱۱۷
جنسیت، کروموزوم‌ها، و ژن‌ها ۱۱۷
کروموزوم‌ها ۱۱۸
عدد کروموزومی ۱۱۸
کروموزوم‌های جنسی ۱۱۸
تئوری کروموزومی وراثت ۱۲۰
دلایل تجربی برای مرتبط ساختن توارث ژن‌ها به کروموزوم‌ها ۱۲۰
کروموزوم‌ها به عنوان آرایه‌ای از ژن‌ها ۱۲۱
جدا نشدن (Nondisjunction)، به عنوان یک شاهد بر تئوری کروموزومی ۱۲۲
اساس کروموزومی قوانین تفکیک و جور شدن مستقل مندل ۱۲۳
اصل تفکیک ۱۲۳
اصل جور شدن مستقل ۱۲۴
ژن‌های وابسته به جنس در انسان ۱۲۵
هموفیلی، اختلالی وابسته به X در لخته شدن خون ۱۲۶
کوررنگی، اختلالی وابسته به X در بینایی ۱۲۷
◄ تمرکز بر روی حل مسئله: ردیابی وراثت وابسته به X و اتوزومی ۱۲۷
ژن‌های روی کروموزوم Y انسان ۱۲۸
◄ تمرکز بر روی: هموفیلی ۱۲۸
ژن‌های هر دو کروموزوم X و Y ۱۲۹
کروموزوم‌های جنسی و تعیین جنسیت ۱۳۰
تعیین جنسیت در انسان ۱۳۰
تعیین جنسیت در دروزوفیلا ۱۳۱
تعیین جنسیت در سایر حیوانات ۱۳۲
جبران مقداری ژن‌های وابسته به X ۱۳۳
بیش فعالی ژن‌های وابسته به X در دروزوفیلای نر ۱۳۳
غیرفعال شدن ژن‌های وابسته به X در افراد ماده در پستانداران ۱۳۳
◄ نقطه‌عطفی در ژنتیک: اطاق مگس‌های مورگان ۱۳۵

◄ فصل ۶

تغییر در تعداد و ساختار کروموزوم ۱۴۳
کروموزوم‌ها، کشاورزی و تمدن ۱۴۳
تکنیک‌های سیتولوژیکی ۱۴۴
آنالیز کروموزوم‌های میتوزی ۱۴۴
تنوع سیتوژنتیکی: مروری کلی ۱۴۶
پلی‌پلوئیدی ۱۴۷
پلی‌پلوئیدهای نابارور ۱۴۸
پلی‌پلوئیدهای بارور ۱۴۹
پلی‌پلوئیدی و پلی‌تنی ویژهٔ بافت ۱۵۰
آنیوپلوئیدی ۱۵۲
تریزومی در انسان ۱۵۲
مونوزومی ۱۵۴
◄ تمرکز روی: آمنیوسنتز و نمونه‌برداری از پرزهای جنینی ۱۵۵
حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌های قطعات کروموزومی ۱۵۶
◄ تمرکز بر روی حل مسئله: ردیابی جدا نشدن کروموزوم جنسی ۱۵۷
بازآرایی‌های ساختار کروموزوم ۱۵۸
وارونگی‌ها ۱۵۸
جابه‌جایی‌ها ۱۵۹
کروموزوم‌های مرکب و جابه‌جایی‌های روبرتسونین ۱۶۱
◄ نقطه‌عطفی در ژنتیک: لوان و تجیو، کروموزوم‌های انسان را به درستی شمارش کردند ۱۶۱

◄ فصل ۷

پیوستگی، کراسینگ‌اور و تهیهٔ نقشهٔ کروموزومی در یوکاریوت‌ها ۱۶۹
اولین نقشهٔ کروموزومی جهان ۱۶۹
پیوستگی، نوترکیبی و کراسینگ‌اور ۱۷۰
شواهد اولیه برای پیوستگی و نوترکیبی ۱۷۰
کراسینگ‌اور به عنوان مبنای فیزیکی نوترکیبی ۱۷۳
شواهدی مبنی بر اینکه کراسینگ‌اور عامل نوترکیبی است ۱۷۴
کیاسماتا و زمان کراسینگ‌اور ۱۷۵
نقشه‌برداری کروموزومی ۱۷۶
کراسینگ‌اور به عنوان تخمینی از فاصلهٔ ژنتیکی ۱۷۶
نقشه‌برداری نوترکیبی با آمیزش آزمون دونقطه‌ای ۱۷۶
نقشه‌برداری نوترکیبی با آمیزش آزمون سه‌نقطه‌ای ۱۷۷
تعیین ترکیب ژنی ۱۷۸
محاسبهٔ فاصله‌های بین ژن‌ها ۱۷۸
تداخل و ضریب تطابق ۱۷۹
فراوانی نوترکیبی و فاصلهٔ نقشهٔ ژنتیکی ۱۸۰
فراوانی کیاسما و فاصلهٔ نقشهٔ ژنتیکی ۱۸۱
نقشه‌برداری سیتوژنتیکی ۱۸۲
تعیین محل کردن ژن‌ها با استفاده از حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها ۱۸۲
فاصلهٔ ژنتیکی و فاصلهٔ فیزیکی ۱۸۴
آنالیز تتراد در قارچ‌ها ۱۸۵

تشخیص پیوستگی و تعیین نقشهٔ ژن‌ها در مخمر ۱۸۶
تعیین نقشهٔ سانترومرها با استفاده از اطلاعات تتراد‌های منظم ۱۸۸
آنالیز پیوستگی در انسان ۱۹۱
نوترکیبی و تکامل ۱۹۲
اهمیت تکاملی نوترکیبی ۱۹۲
مهار نوترکیبی توسط واژگونی ۱۹۲
کنترل ژنتیکی نوترکیبی ۱۹۴
نقطه‌عطفی در ژنتیک: نقشه‌برداری ژن بیماری هانتینگتون ۱۹۵

فصل ۸

ژنتیک باکتری‌ها و ویروس‌های آلوده‌کنندهٔ آن‌ها ۲۱۱
باکتری‌های مقاوم به چند دارو ۲۱۱
ویروس‌ها و باکتری‌ها در ژنتیک ۲۱۲
ژنتیک ویروس‌ها ۲۱۳
باکتریوفاژ T_4 و لامبدا ۲۱۳
باکتریوفاژ T_4 ۲۱۴
باکتریوفاژ لامبدا ۲۱۶
تعیین نقشهٔ ژنتیکی باکتریوفاژ ۲۱۸
باکتریوفاژ T_4 : کروموزومی خطی و یک نقشهٔ ژنتیکی حلقوی ۲۲۰
ژنتیک باکتری‌ها ۲۲۲
ژن‌های جهش‌یافته در باکتری‌ها ۲۲۲
موتانت‌هایی که توانایی استفاده از منبع انرژی خاصی را از دست داده‌اند ۲۲۲
موتانت‌هایی که قادر به سنتز یک متابولیت ضروری نیستند ۲۲۳
موتانت‌های مقاوم به دارو و آنتی‌بیوتیک ۲۲۳
انتقال یک جانبهٔ ژن در باکتری‌ها ۲۲۳
مکانیسم‌های تبادل ژنتیکی در باکتری‌ها ۲۲۴
ترانسفورماسیون ۲۲۵
ترانسداکسیون ۲۳۲
ترانسداکسیون عمومی ۲۳۲
ترانسداکسیون تخصصی ۲۳۳
پلازمیدها و اپی‌زوم‌ها ۲۳۴
فاکتورهای F و سکسداکسیون (Sexduction) ۲۳۵
استفاده از دیپلوئیدهای ناقص برای تعیین نقشهٔ ژنتیکی ژن‌هایی که در نزدیکی هم واقع شده‌اند ۲۳۶
نقطه‌عطفی در ژنتیک: کانژوگاسیون در *E. coli* ۲۳۸
تمرکز بر روی حل مسأله: تعیین نقشهٔ ژن‌ها با استفاده از اطلاعات کانژوگاسیون در *E. coli* ۲۳۹
اهمیت تکاملی تبادل ژنتیکی در باکتری‌ها ۲۴۰
تمرکز روی: استفادهٔ بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها ۲۴۲

فصل ۹

DNA و ساختار مولکولی کروموزوم ۲۴۹
کشف نوکلئین ۲۴۹
عملکردهای مواد ژنتیکی ۲۵۰
دلایلی که بر طبق آن اطلاعات ژنتیکی در DNA ذخیره شده است ۲۵۰
دلایل این‌که DNA واسطهٔ ترانسورماسیون است ۲۵۰
اثبات اینکه DNA اطلاعات ژنتیکی را در باکتریوفاژ T_2 حمل می‌کند ۲۵۱
اثبات اینکه RNA اطلاعات ژنتیکی را در بعضی از ویروس‌ها ذخیره می‌کند ۲۵۳
ویروئیدها، مولکول‌های RNAی برهنهٔ عفونی قابل وراثت ۲۵۴
پریون‌ها، پروتئین‌های عفونی قابل وراثت ۲۵۴
ساختار DNA و RNA ۲۵۴
ماهیت زیرواحدهای شیمیایی DNA و RNA ۲۵۵
ساختار DNA : مارپیچ دورشته‌ای ۲۵۶
ساختار DNA: اشکال جایگزین مارپیچ مضاعف ۲۵۸
تمرکز بر روی حل مسأله: محاسبهٔ محتوای بازی در DNA ۲۶۰
نقطه‌عطفی در ژنتیک: مارپیچ مضاعف ۲۶۰
ساختار DNA : سوپرکویل‌های منفی در موجود زنده ۲۶۲
ساختار کروموزوم در پروکاریوت‌ها و ویروس‌ها ۲۶۴
ساختار کروموزوم‌ها در یوکاریوت‌ها ۲۶۵
ترکیب شیمیایی کروموزوم‌های یوکاریوتی ۲۶۵
یک مولکول DNAی بزرگ در هر کروموزوم ۲۶۷
سه سطح از متراکم شدن DNA در کروموزوم‌های یوکاریوتی ۲۷۰
سانترومرها و تلومرها ۲۷۳
توالی‌های DNA تکراری ۲۷۶
تمرکز روی: هیبریداسیون درجا ۲۷۷

فصل ۱۰

همانندسازی DNA و کروموزوم ۲۸۵
دوقلوهای تک‌تخمی: آیا آنها همسان هستند؟ ۲۸۵
ویژگی‌های پایهٔ همانندسازی DNA در درون موجود زنده *(in vivo)* ۲۸۶
همانندسازی نیمه‌حفاظت شده ۲۸۶
مشاهدهٔ چنگال همانندسازی توسط خودپرتونگاری ۲۸۷
محل‌های آغاز (منشأهای) منحصربه‌فرد همانندسازی ۲۸۸
تمرکز بر روی حل مسأله: پیش‌بینی الگوهای نشانه‌گذاری ^3H در کروموزوم‌ها ۲۸۸
تمرکز روی: تکنیک‌های سانتریفیوژ ۲۹۱
همانندسازی دوجهتی ۲۹۳
نقطه‌عطفی در ژنتیک: DNA به صورت نیمه‌حفاظتی همانندسازی می‌کند ۲۹۶

DNA پلی‌مرازها و ساخت DNA در خارج از موجود زنده ۲۹۸
کشف DNAپلی‌مراز I در اشریشیاکلای ۲۹۸
DNA پلی‌مرازهای چندگانه ۳۰۰
DNA پلی‌مراز III، ریلیکاز اشریشیاکلای ۳۰۱
فعالیت تصحیح DNA پلی‌مرازها ۳۰۲
دستگاه پیچیدهٔ همانندسازی ۳۰۳
ساخت پیوستهٔ یک رشته: ساخت گسستهٔ رشتهٔ دیگر ۳۰۵
بسته‌شدن کووالانسی شکاف‌ها در DNA به‌وسیلهٔ DNA لیگاز ۳۰۵
آغاز زنجیره‌های DNA با پرایمرهای RNA ۳۰۶
باز کردن پیچش DNA با هلیکاز، پروتئین‌های اتصالی به DNA و توپوایزومرازها ۳۰۷
دستگاه همانندسازی: پروتئین‌های پیش‌آغازگر، پریموزوم، و رپلیزوم ۳۰۹
همانندسازی حلقهٔ چرخان ۳۱۱
ویژگی‌های منحصربه فرد همانندسازی کروموزوم‌های یوکاریوتی ۳۱۲
چرخهٔ سلولی ۳۱۳
رپلیکان‌های متعدد در هر کروموزوم ۳۱۳
دو یا تعداد بیشتری DNA پلی‌مراز در یک چنگال همانندسازی منفرد ۳۱۴
مضاعف‌سازی نوکلئوزوم‌ها در چنگال‌های همانندسازی ۳۱۵
تلومراز: همانندسازی انتهای کروموزوم ۳۱۶
طول تلومر و پیری در انسان ۳۱۷

◄ فصل ۱۱
رونویسی و پردازش RNA ۳۲۵
ذخیره‌سازی و انتقال اطلاعات با رمزهای ساده ۳۲۵
انتقال اطلاعات ژنتیکی: اصل مرکزی ۳۲۶
رونویسی و ترجمه ۳۲۶
پنج نوع مولکول RNA ۳۲۷
◄ تمرکز بر: شواهدی مبنی بر وجود یک RNA پیک ناپایدار ۳۲۹
فرآیند بیان ژن ۳۳۰
mRNA واسطه ۳۳۰
ویژگی‌های کلی ساخت RNA ۳۳۰
رونویسی در پروکاریوت‌ها ۳۳۲
RNA پلی‌مرازها: آنزیم‌های پیچیده ۳۳۳
آغاز زنجیرهای RNA ۳۳۳
طویل شدن زنجیره‌های RNA ۳۳۴
خاتمهٔ زنجیره‌های RNA ۳۳۵
همزمانی رونویسی، ترجمه، و تخریب mRNA ۳۳۵
رونویسی و پردازش RNA در یوکاریوت‌ها ۳۳۶
سه نوع RNA پلی‌مراز / سه دسته ژن ۳۳۷
◄ تمرکز بر روی حل مسأله: تشخیص RNAهای رونویسی شده از DNA ویروسی و DNA میزبان ۳۳۸
آغاز زنجیره‌های RNA ۳۳۹
طویل شدن زنجیرهٔ RNA و افزوده شدن کلاهک‌های ۵ متیل گوانوزین ۳۴۱
خاتمه به‌وسیلهٔ برش زنجیره و افزوده شدن دم پلی A ۳۴۲
ویرایش RNA: تغییر محتوای اطلاعاتی مولکول‌های mRNA ۳۴۲
ژن‌های گسسته در یوکاریوت‌ها: اگزون‌ها و اینترون‌ها ۳۴۳
برخی ژن‌های بسیار بزرگ یوکاریوتی ۳۴۴
اینترون‌ها: اهمیت زیستی ۳۴۴
حذف توالی‌های اینترونی به‌وسیلهٔ اسپلایسینگ RNA ۳۴۵
اسپلایسینگ پیش‌ساز tRNA: فعالیت‌های منحصربه‌فرد نوکلئازی و لیگازی ۳۴۶
اسپلایسینگ خودکاتالیتیکی ۳۴۶
اسپلایسینگ پیش ـ mRNA: snRNAها،snRNPها، و اسپلایسوزوم ۳۴۸
◄ نقطه‌عطفی در ژنتیک: اینترون‌ها ۳۴۸

◄ فصل ۱۲
ترجمه و کد ژنتیکی ۳۵۹
کم‌خونی داسی شکل: اثرات مخرب تغییر یک جفت باز منفرد ۳۵۹
ساختار پروتئین ۳۶۰
پلی‌پپتیدها: ۲۰ زیرواحد آمینواسیدی متفاوت ۳۶۰
پروتئین‌ها: ساختمان‌های سه‌بعدی پیچیده ۳۶۱
ساخت پروتئین: ترجمه ۳۶۳
مرور کلی بر ساخت پروتئین ۳۶۳
اجزای مورد نیاز برای ساخت پروتئین: ریبوزوم‌ها و RNAهای ناقل ۳۶۵
ترجمه: ساخت پلی‌پپتیدها با استفاده از الگوهای mRNA ۳۶۹
کد ژنتیکی ۳۷۷
ویژگی‌های کد ژنتیکی ۳۷۷
سه نوکلئوتید در هر کدون ۳۷۷
کشف کد ۳۷۸
کدون‌های آغاز و پایان ۳۸۰
دژنراسی و نظام‌یافتگی کد ۳۸۰
یک کدون تقریباً جهان‌شمول ۳۸۱
میانکنش‌های کدون ـ tRNA ۳۸۱
◄ تمرکز روی حل مسئله: پیش‌بینی جایگزینی‌های آمینواسیدی ایجاد شده به‌وسیلهٔ جهش ۳۸۲
شناسایی کدون‌ها توسط tRNA: فرضیهٔ لغزش ۳۸۳
جهش‌های سرکوب‌کننده که tRNAهایی با قابلیت شناسایی کدون تغییر یافته تولید می‌کنند ۳۸۳
تأیید ماهیت کد ژنتیکی در *in vivo* ۳۸۴
◄ نقطه‌عطفی در ژنتیک: شکستن کد ژنتیکی ۳۸۵

1

علم ژنتیک

کار کامپیوتری از دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA).

رئوس مطالب

- یک درخواست
- سه نقطهٔ عطف بزرگ در ژنتیک
- DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک
- ژنتیک و تکامل
- سطوح آنالیز ژنتیک
- ژنتیک در دنیا: کاربردهای ژنتیک در تلاش‌های انسان

ژنوم شخصی

هریک از ما از چندین تریلیون سلول تشکیل شده‌ایم و هریک از این سلول‌ها شامل رشته‌های خیلی ظریف با چند سانتی‌متر طول می‌باشند که نقش مهمی در این‌که ما، به‌عنوان انسان، چه کسی هستیم ایفا می‌کنند. تمام این رشته‌های درون‌سلولی مهم از DNA ساخته شده‌اند. با هر تقسیم سلولی، DNA همانندسازی می‌کند و به‌طور مساوی در دو سلول خواهری قرار می‌گیرد. محتوای DNAی این سلول‌ها (چیزی که ما آن را ژنوم می‌نامیم) بدین‌وسیله محافظت‌شده می‌ماند. این ژنوم، مجموعه‌ای از دستورالعمل‌ها یا درحقیقت کتابخانهٔ کاملی از اطلاعات است که سلول‌ها برای زنده ماندن از آن استفاده می‌کنند. درنهایت، تمامی فعالیت‌های یک سلول به DNA بستگی دارد. بنابراین شناخت DNA، شناخت سلول و در مقیاس بزرگ‌تر شناخت موجود زنده است که سلول‌ها به آن متعلق‌اند.

به‌دلیل اهمیت DNA، جای تعجب نیست که تلاش زیادی برای مطالعهٔ آن در ریزترین جزئیات انجام شده است. درحقیقت، در دههٔ آخر قرن بیستم تلاشی جهانی، یعنی پروژهٔ ژنوم انسان، صورت گرفت و در سال ۲۰۰۱، آنالیز جامعی از نمونه‌های DNA انسانی که از تعداد کمی افراد دهندهٔ متفاوت جمع‌آوری شده بودند، به‌دست آمد. این کار جالب اساس تمام تحقیقات آینده برروی ژنوم انسان را پایه‌گذاری کرد. سپس، در سال ۲۰۰۷، آنالیز DNA انسان به مرحلهٔ جدیدی رسید. دو نفر از معماران پروژهٔ ژنوم انسان، DNA خود را رمزگشایی کردند. البته اغراق است بگوئیم که آنالیز ژنوم شخصی اکنون به‌راحتی قابل انجام است. برای دست‌یابی به اطلاعات ژنوم تحقیقات قابل ملاحظه‌ای باید صورت گیرد و هزینهٔ این کارها هنوز بالاست. اما با افزایش بازدهی تکنیک‌های مطالعهٔ DNA و کاهش هزینهٔ چنین مطالعاتی، داشتن ژنوم آنالیزشدهٔ هریک از ما به‌راحتی امکان‌پذیر خواهد بود. با پیشرفت سریعی که اخیراً در این زمینه رخ داده است، آنالیز ژنوم شخصی به‌زودی انجام خواهد گرفت.

یک درخواست

این کتاب دربارهٔ ژنتیک است، علمی که با DNA سروکار دارد. همچنین ژنتیک یکی از علومی است که تأثیر زیادی برروی ما دارد. علم ژنتیک از طریق کاربردهایی در کشاورزی و پزشکی، به ما کمک می‌کند تا خود را تغذیه کنیم و سالم بمانیم. همچنین این بینش را فراهم می‌کند که چه چیزی ما را انسان ساخته و چه چیزی ما را افرادی مجزا می‌کند. علم ژنتیک، علم نسبتاً جوانی است که در شروع قرن بیستم به‌وجود آمده است، اما به‌طور وسیعی پیشرفت کرده، به‌طوری‌که اکنون جایگاه برجسته و تا حدودی می‌توان گفت پیشرو در کل زیست‌شناسی دارد.

ژنتیک با مطالعهٔ چگونگی انتقال صفات جانداران از والدین به فرزندان، یعنی چگونگی به ارث رسیدن صفات، شروع شد. تا اواسط قرن بیستم، هیچ‌کس به‌طور یقین نمی‌دانست که مادهٔ وراثتی چیست. با این حال، ژنتیک‌دانان تشخیص دادند که این ماده باید سه احتیاج را برآورده کند. اول این‌که، باید همانندسازی کند به‌طوری‌که نسخه‌ها بتوانند از والدین به فرزندان منتقل شوند. دوم این‌که، باید اطلاعاتی را کد کند تا بتواند تکوین، عملکرد و رفتار سلول‌ها و موجوداتی را که به آن تعلق دارد را هدایت کند. سوم این‌که، باید تغییر کند، حتی اگر تنها یک‌بار در یک مدت طولانی، تا بتواند پاسخ‌گوی تفاوت‌های موجود در میان افراد باشد. به مدت چندین دهه، ژنتیک‌دانان نمی‌دانستند چه چیزی می‌تواند مادهٔ ژنتیکی باشد. سپس در سال ۱۹۵۳، ساختار DNA مشخص شد. در یک زمان نسبتاً کوتاه، محققین دریافتند که DNA به‌عنوان مادهٔ وراثتی چگونه عمل می‌کند، یعنی این‌که چگونه همانندسازی می‌نماید، چگونه اطلاعات را کدگذاری و بیان می‌کند، و چگونه تغییر می‌کند. این یافته‌ها در فاز جدیدی از ژنتیک آغاز شد که در آن، وقایع را می‌توان در سطح مولکولی توضیح داد. با گذشت زمان، ژنتیک‌دانان چگونگی آنالیز DNA در تمامی ژنوم‌ها، از جمله ژنوم انسان را دریافتند. این پیشرفت، که از مطالعهٔ وراثت تا مطالعهٔ کل ژنوم را شامل می‌شود، بسیار چشم‌گیر بود.

ما به‌عنوان معلمین و ژنتیک‌دانان، این کتاب را به‌منظور توصیف علم ژنتیک برای شما نوشته‌ایم. همان‌طورکه عنوان کتاب نشان می‌دهد، این کتاب برای رساندن مبانی ژنتیک و با جزئیات کافی برای درک کامل شما طراحی شده است. ما شما را دعوت می‌کنیم تا هر فصل را بخوانید، مثال‌های آن را مطالعه کنید و با سؤالاتی که در انتهای هر فصل قرار دارد خود را محک بزنید. همهٔ ما می‌دانیم که یادگیری، تحقیق، آموزش و نوشتن همگی به تلاش نیاز دارند. به‌عنوان مؤلفین کتاب امیدواریم که تلاش شما برای مطالعهٔ این کتاب با درک خوبی از ژنتیک پاداش داده شود.

این فصل مقدمه، بررسی کلی از آنچه که در فصل‌های بعدی خواهیم گفت را شامل می‌شود. برای برخی از شما این فصل مروری بر اطلاعاتی است که از مطالعهٔ زیست‌شناسی پایه و شیمی پایه کسب کرده‌اید، در حالی‌که برای بقیه یک مبحث جدید خواهد بود. پیشنهاد ما، مطالعهٔ این فصل بدون درگیر شدن با جزئیات است. در این‌جا تأکید برروی مفاهیم با ارزشی است که از طریق ژنتیک پیشرفت کرده‌اند. بسیاری از جزئیات ژنتیک نظری و عملی بعداً عنوان می‌شود.

سه نقطهٔ عطف بزرگ در ژنتیک

ژنتیک ریشه در تحقیقات گریگور مندل دارد، کشیشی که چگونگی به ارث رسیدن صفات را کشف کرد. اساس مولکولی توارث زمانی آشکار شد که جیمز واتسون و فرانسیس کریک ساختمان DNA را توضیح دادند. اخیراً پروژهٔ ژنوم انسان به منظور بررسی جزئیات DNA انسانی انجام شده است.

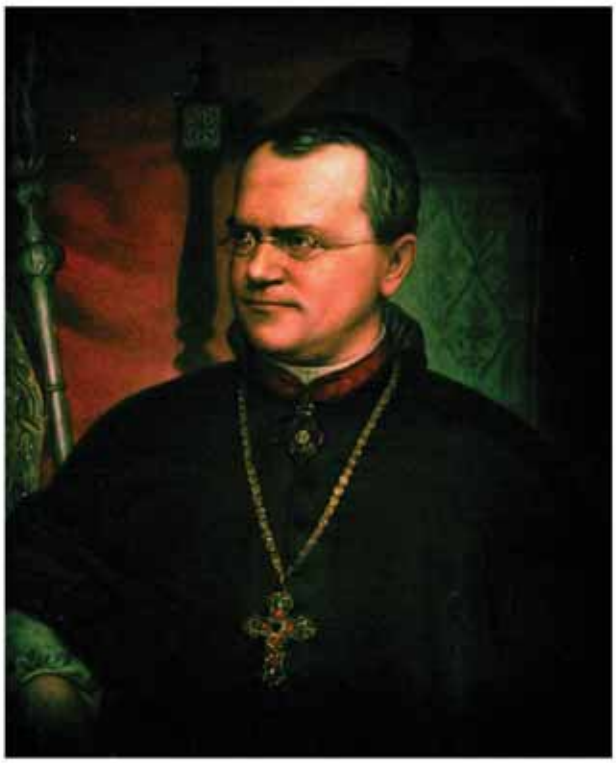
آگاهی علمی و درک کردن به‌طور معمول به‌صورت فزاینده‌ای پیش می‌روند. در این کتاب، پیشرفت‌های ژنتیک را درطی تاریخچهٔ کوتاه حدود یک‌صد سالهٔ آن بررسی خواهیم کرد. سه نقطهٔ عطف برجسته در این تاریخچه شاخص هستند: (۱) کشف قوانین حاکم بر توارث صفات در موجودات زنده؛ (۲) تشخیص مادهٔ مسئول این توارث و روشن شدن ساختمان آن؛ و (۳) آنالیز جامع مادهٔ توارثی در انسان و سایر موجودات.

مندل: ژن‌ها و قوانین وراثت

اگرچه ژنتیک درطی قرن بیستم توسعه پیدا کرد، ولی منشأ آن ریشه در کار *گریگور مندل* (Gregor Mendel) (**شکل ۱-۱**)، یک کشیش اتریشی دارد که در قرن نوزدهم زندگی می‌کرد. مندل تحقیق خطشکن خود را تقریباً در گمنامی انجام داد. او توارث صفات متفاوت را در نخودفرنگی‌هایی که در باغ صومعه می‌رویدند، مطالعه کرد. روش او شامل دورگه‌گیری گیاهانی بود که صفات متفاوتی را نشان می‌دادند، مانند دورگه‌گیری گیاهان کوتاه با گیاهان بلند، برای دیدن اینکه چگونه صفات به‌وسیلهٔ فرزندان به ارث می‌رسند. آنالیز دقیق مندل وی را قادر به تشخیص الگوهایی ساخت که وی را برای فرض وجود فاکتورهای توارثیِ مسئول صفاتی که او مطالعه کرده بود، هدایت کرد. ما این فاکتورها را هم‌اکنون ***ژن‌ها*** (Genes) می‌نامیم.

مندل چندین ژن را در نخودفرنگی مطالعه کرد. هر کدام از این ژن‌ها همراه با یک صفت متفاوت، مانند بلندی گیاه، رنگ گل یا شکل ظاهری بذر بودند. او کشف کرد که این ژن‌ها به شکل‌های متفاوتی وجود دارند، که ما حالا آنها را **آلل‌ها** (Alleles) می‌نامیم. برای مثال، یک شکل از ژن برای قد اجازه می‌دهد تا گیاهان نخودفرنگی تا بیش از ۲ متر قد بکشند؛ درحالی‌که شکل دیگر، رشد آنها را تا حدود نیم‌متر محدود می‌کند.

مندل پیشنهاد کرد که گیاهان نخودفرنگی، دو نسخه از هر ژن را حمل می‌کنند. این نسخه‌ها ممکن است که شبیه یا متفاوت



شکل ۱-۱ ◀ *گریگور مندل*

باشند. درطی تولیدمثل، یکی از نسخه‌ها به‌طور تصادفی به‌داخل هر سلول جنسی (Sex cell) یا گامت (Gamete) وارد می‌شود. گامت‌های ماده (تخمک‌ها) (Eggs) با گامت‌های نر (اسپرم‌ها) (Sperms) در لقاح (Fertilization) برای تولید سلول‌های منفردی که تخم (Zygote) نامیده می‌شوند، ترکیب می‌گردند که سپس به گیاهان جدید نمو می‌یابند. کاهش در نسخه‌های ژن از دو به یک، که در طی ساخته شدن گامت روی می‌دهد، و بازگشت به حالت اولیهٔ دو نسخه، که درطی لقاح انجام می‌شود، زمینه‌ساز قوانین توارثی است که مندل کشف کرد.

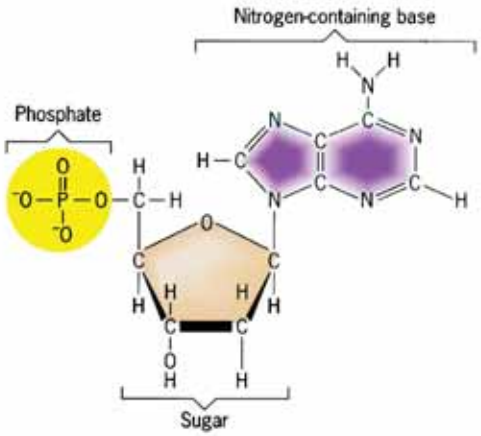
مندل تأکید کرد که فاکتورهای توارثی که ژن‌ها هستند، ماهیت‌های جدا از هم دارند. آلل‌های مختلف یک ژن می‌توانند در یک گیاه به‌واسطهٔ هیبرید شدن (hybridization) در کنار هم قرار گرفته و می‌توانند درطی تولید گامت‌ها از هم جدا شوند. بنابراین وجود همزمان آلل‌ها در یک گیاه به معنی تلفیق ماهیت‌شان نیست. همچنین مندل دریافت که آلل‌های مختلف ژن‌ها مستقل از یک‌دیگر به ارث می‌رسند.

این یافته‌ها در ۱۸۶۶ در خلاصهٔ گزارش انجمن تاریخ طبیعی برن (Natural History Society of Brunn)، مجلهٔ انجمن علمی در شهری که مندل در آنجا زندگی و کار می‌کرد، منتشر شد. این مقاله خیلی مورد توجه قرار نگرفت و مندل تصمیم به انجام کار دیگری گرفت. در سال ۱۹۰۰، شانزده سال پس از مرگ وی، در نهایت مقاله در دید قرار گرفت و علم ژنتیک متولد شد. به‌طور خلاصه، نوع آنالیزی که مندل پیشگام انجام آن بود برای انواع بسیار متنوعی از موجودات با موفقیت قابل توجهی بکار برده شد. البته تمامی نتایج به‌دست آمده با قوانین مندل مطابقت کامل نداشت. استثناهایی پدیدار شدند و هنگامی که به‌طور کامل‌تری مورد تحقیق قرار گرفتند، بینش‌های جدیدی از رفتار و ویژگی‌های ژن‌ها بدست آمدند. ما تحقیقات مندل و کاربردهای آن را در مطالعهٔ وراثت، شامل توارث در انسان را در فصل ۳ مورد بررسی قرار خواهیم داد و بعضی از انشعابات در نظریهٔ مندل را در فصل ۴ تحقیق خواهیم کرد. در فصول ۵، ۶ و ۷ ما خواهیم دید که چگونه اصول مندل در مورد وراثت با رفتار کروموزوم‌ها ـ ساختمان‌های سلولی که ژن‌ها در آن قرار دارند ـ ارتباط دارند.

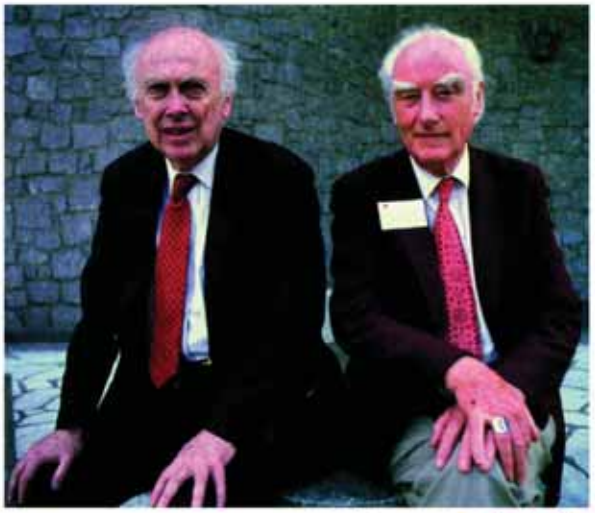
واتسون و کریک: ساختمان DNA

کشف مجدد مقالهٔ مندل سبب شروع مطالعات فزاینده‌ای برروی توارث در گیاهان، حیوانات و میکروارگانیسم‌ها شد. سؤال بزرگ در ذهن هر فرد آن بود که «ژن چیست؟» در نهایت به این سؤال در اواسط قرن بیستم پاسخ داده شد. مشخص شد که ژن‌ها از مولکول‌های پیچیده‌ای به‌نام **اسیدهای نوکلئیک** (Nucleic acids) تشکیل شده‌اند.

اسیدهای نوکلئیک از واحدهای ساختمانی ابتدایی ساخته شده‌اند که ***نوکلئوتید*** (Nucleotide) نامیده می‌شوند (**شکل ۲-۱**). هر نوکلئوتید دارای سه جزء است: (۱) یک مولکول قند (Sugar)؛ (۲) یک مولکول فسفات، که دارای ویژگی‌های شیمیایی اسیدی است؛ و (۳) یک مولکول دارای نیتروژن، که کمی خاصیت شیمیایی بازی دارد. در ***اسید ریبونوکلئیک*** (Ribonucleic acid) یا RNA، قند اصلی ریبوز و در ***اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک*** (deoxyribonucleic acid) یا DNA، قند دئوکسی‌ریبوز است. در داخل RNA یا DNA، یک نوکلئوتید از نوکلئوتید دیگر به‌واسطهٔ باز نیتروژن‌دار تشخیص داده می‌شود. در RNA چهار نوع باز آدنین (A) (Adenine)، گوانین (G) (Guanine)، سیتوزین (C) (Cytosine) و یوراسیل (U) (Uracil) وجود دارند، درحالی‌که درDNA، آنها A، G، C و تیمین (T) (Thymine) هستند. بنابراین در DNA و RNA، چهار نوع نوکلئوتید وجود دارند و سه تای آنها در هر دو نوع از مولکول‌های اسید نوکلئیک مشترک هستند.



شکل ۲-۱ ◀ *ساختمان یک نوکلئوتید. مولکول سه قسمت دارد: یک گروه فسفات، یک قند (در این مورد دئوکسی‌ریبوز) و یک باز حاوی نیتروژن (در این مورد آدنین).*



شکل ۳-۱ ◀ *فرانسیس کریک و جیمز واتسون.*

پیشرفت غیرمنتظرهٔ بزرگ در مطالعهٔ اسیدهای نوکلئیک در سال ۱۹۵۳ انجام شد، زمانی‌که ***جیمز واتسون*** (James Watson) و ***فرانسیس کریک*** (Francis Crick) چگونگی سازمان‌دهی نوکلئوتیدها را در داخل DNA تفسیر کردند (**شکل ۳-۱**). واتسون و کریک می‌دانستند که نوکلئوتیدها در یک زنجیره به هم متصل هستند. اتصال‌ها به‌وسیلهٔ پیوند شیمیایی بین فسفات یک نوکلئوتید و قند نوکلئوتید بعدی شکل گرفته‌اند. بازهای حاوی نیتروژن در این پیوندها درگیر نیستند. بنابراین یک زنجیرهٔ نوکلئوتیدی شامل یک اسکلت فسفات- قند است که بازها به آن (هر باز به یک قند) متصل شده‌اند. از یک انتهای زنجیره به انتهای دیگر، بازها یک توالی خطی را شکل داده‌اند که مشخص‌کنندهٔ ویژگی هر زنجیره است. این توالی بازها چیزی است که مشخص‌کنندهٔ یک ژن از ژن دیگر است. واتسون و کریک پیشنهاد کردند که مولکول DNA دارای دو زنجیرهٔ نوکلئوتیدی است (**شکل ۴a-۱**). این زنجیره‌ها به‌وسیلهٔ پیوندهای ضعیف شیمیایی بین جفت‌بازهای مشخصی به همدیگر چسبیده‌اند، که در آن A با T و G با C جفت شده است. به‌خاطر این قانون جفت شدن بازها است که می‌توان توالی یک زنجیرهٔ نوکلئوتیدی در یک مولکول

شکل ۴-۱ ◀ *DNA یک مولکول دورشته‌ای است که بواسطهٔ پیوند هیدروژنی بین جفت بازها کنار هم قرار دارند. (a) نمایش دو بعدی ساختمان یک مولکول DNA که شامل زنجیره‌های نوکلئوتیدی مکمل است. (b) یک مولکول DNA به‌صورت مارپیچ دوتایی (Double helix) نشان داده شده است.*

DNA دورشته‌ای را از روی رشتهٔ دیگر پیش‌گویی کرد. بنابراین در این مفهوم، دو زنجیرهٔ یک مولکول DNA مکمل هستند.

اغلب یک مولکول دورشته‌ای DNA، یک دوتایی (Duplex) نامیده می‌شود. واتسون و کریک کشف کردند که دو رشتهٔ یک دوپلکس DNA در یک وضعیت مارپیچ به دور همدیگر پیچیده‌اند (**شکل ۴b-۱**). این مولکول‌های مارپیچ می‌توانند به نحو شگفت‌انگیزی بزرگ باشند. بعضی دارای صدها میلیون جفت نوکلئوتید بوده و طول آنها از یک انتها به انتهای دیگر متجاوز از ۱۰ سانتی‌متر است. اگر به‌خاطر نازکی شگفت‌انگیزشان نبود (حدود یکصدمیلیونیوم سانتی‌متر)، ما قادر به دیدن آنها با چشم غیرمسلح می‌بودیم.

RNA، مانند DNA، شامل یک زنجیره از نوکلئوتیدهای متصل شده به همدیگر است. هر چند برخلاف DNA، مولکول‌های RNA معمولاً تک‌رشته‌ای هستند. ژن‌های بیشتر ارگانیسم‌ها از DNA تشکیل شده‌اند، اگرچه در بعضی از ویروس‌ها آنها از RNA ساخته شده‌اند. ساختمان DNA و RNA را به‌طور دقیق در فصل ۹ بررسی خواهیم کرد و اهمیت ژنتیکی این ماکرومولکول‌ها را در فصل‌های ۱۰، ۱۱ و ۱۲ مورد ارزیابی قرار خواهیم داد.

پروژهٔ ژنوم انسان: تعیین توالی DNA و فهرست کردن ژن‌ها

اگر ژنتیک‌دانان در نیمهٔ اول قرن بیستم تشخیص اجزایی که ژن‌ها را ساخته‌اند به خواب می‌دیدند، ژنتیک‌دانان در نیمهٔ دوم آن قرن، راه‌های تعیین توالی بازهای DNA را در رؤیا می‌دیدند. نزدیک به انتهای قرن، رؤیاهای آنها به‌واسطهٔ شکل گرفتن طرح‌هایی برای تعیین توالی بازهای DNA در چندین موجود زنده، از جمله انسان، به حقیقت پیوست. به‌دست آوردن توالی بازها در DNA یک ارگانیسم ـ یعنی ***توالی‌یابی*** DNA ـ در اصل اطلاعات مورد نیاز برای بررسی تمامی ژن‌های آن موجود را فراهم می‌کند. ما به مجموعهٔ مولکول‌های DNA که مشخص‌کنندهٔ یک موجود زنده است ***ژنوم*** (Genome) اطلاق می‌کنیم. بنابراین تعیین توالی ژنوم به مثابه تعیین توالی تمام ژن‌های ارگانیسم است. علاوه‌براین، ما حالا می‌دانیم که بعضی از قسمت‌های DNA دربردارندهٔ ژن‌ها نیست. عملکرد این DNA بدون ژن (Nongenic) همیشه روشن نیست، هر چند در بسیاری از ژنوم‌ها حضور داشته و فراوانی آن در مواردی بسیار زیاد است. بخش یک نقطه عطف در ژنتیک: ΦX۱۷۴، اولین DNA ژنومی که توالی آن تعیین شد، چگونگی شروع روند تعیین توالی ژنوم را در انتهای این فصل توضیح می‌دهد.

یک نمونهٔ کامل از تمامی برنامه‌های تعیین توالی، **پروژهٔ ژنوم انسان** (Human Genome Project) است، که یک تلاش جهانی برای تعیین توالی تقریباً سه میلیارد جفت نوکلئوتید در DNA انسان است. همان‌طورکه در ابتدا توافق شده بود، پروژهٔ ژنوم انسان مستلزم تشریک مساعی در میان محققینی از کشورهای مختلف بود و بیشتر حمایت‌های مالی به‌وسیلهٔ دولت‌های آنها انجام شد. هر چند،

پروژه‌ای خصوصی توسط کرایج ونتر (Craig Venter)، که یک دانشمند و مؤسس شرکت بود، آغاز شد و به سرعت در کنار پروژه‌ای که توسط عموم حمایت می‌شد قرار گرفت. در سال ۲۰۰۱ تمامی این کوشش‌ها، با چاپ دو مقالهٔ طولانی دربارهٔ ژنوم انسان به اوج خود رسید. در این مقالات گزارش شده بود که ۲/۷ میلیارد جفت نوکلئوتید از DNA انسانی تعیین توالی شده است. بررسی کامپیوتری این DNA پیشنهاد کرده بود که ژنوم انسان دارای بین ۳۰،۰۰۰ تا ۴۰،۰۰۰ ژن است. بررسی‌های جدیدتر، تعداد ژن‌های انسان را به کمتر و بین ۲۰،۰۰۰ تا ۲۵،۰۰۰ اصلاح نموده است. این ژن‌ها براساس موقعیت، ساختمان و عملکرد بالقوه فهرست شده‌اند. درحال حاضر، کوشش‌ها برروی مطالعهٔ چگونگی تأثیر آنها برروی صفات بی‌شمار انسان‌ها متمرکز شده است.

ژنوم بسیاری از دیگر موجودات مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها، گیاهان، تک‌یاخته‌ای‌های ابتدایی و حیوانات تعیین توالی شده‌اند. بسیاری از این کارها به‌واسطهٔ انجام پروژهٔ ژنوم انسان و یا همراه با آن انجام شده است. در ابتدا تلاش‌ها بر روی موجوداتی متمرکز شده بود که برای انجام تحقیقات ویژهٔ ژنتیکی مناسب بودند. ما بعضی از این موجودات مدل را در فصل ۲ توضیح خواهیم داد، و راه‌هایی را که به‌واسطهٔ آن محققین از انها برای مطالعهٔ علم پیشرفتهٔ ژنتیک استفاده می‌کنند را در جاهای مختلفی از این کتاب بررسی خواهیم کرد. پروژه‌های تعیین توالی فعلی از موجودات مدل عبور کرده و شامل موجودات متنوعی از گیاهان، حیوانات و میکروب‌ها شده است. برای مثال، ژنوم پشه و انگل مالاریا که آن را حمل می‌کند به همراه ژنوم زنبور عسل، درخت صنوبر و آب‌دزدک دریایی (Sea squirt) تعیین توالی شده‌اند. اهداف بعضی از این پروژه‌های تعیین توالی اهمیت‌های پزشکی، کشاورزی و یا اقتصادی دارند، در حالی‌که بعضی دیگر به ما در فهم اینکه چگونه ژنوم‌ها سازماندهی شده و چگونه در طی تاریخ حیات بر روی کرهٔ زمین از هم متمایز شده‌اند، کمک می‌کند.

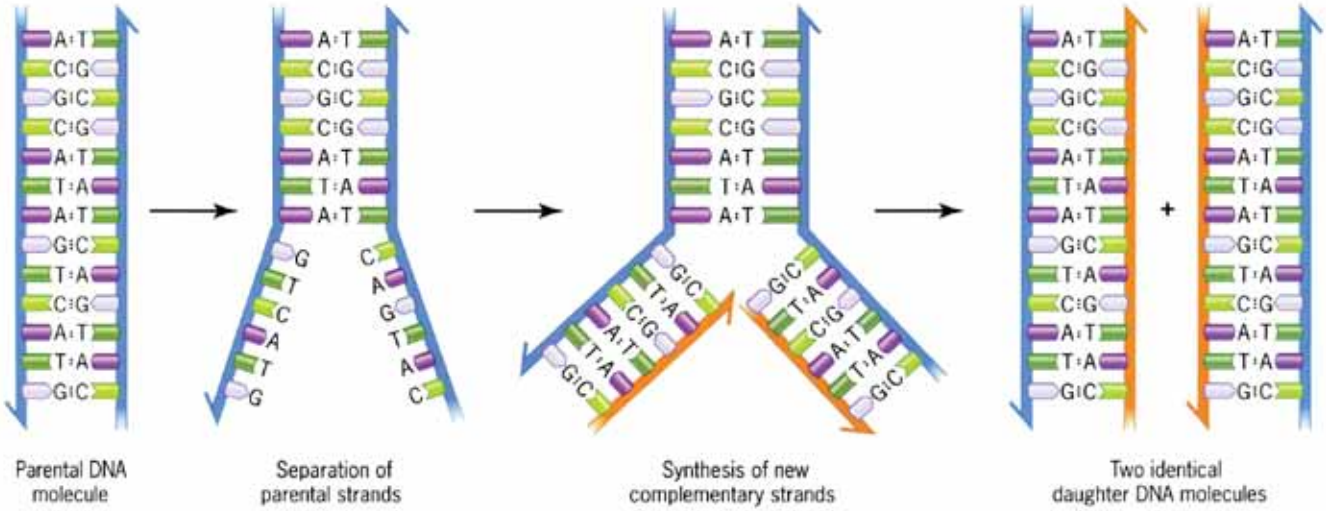
پروژه‌های تعیین توالی بزرگی که در انتهای قرن بیستم به نتیجه رسیدند ژنتیک را به‌طور اساسی تغییر شکل داده‌اند. ژن‌ها را حالا می‌توان در سطح مولکولی و به‌طور نسبتاً آسانی مطالعه کرد و تعداد زیادی از ژن‌ها را می‌توان به‌طور همزمان مطالعه نمود. این روش در ژنتیک، **ژنومیکس** (Genomics) نامیده می‌شود، که از تجزیه و تحلیل توالی‌های DNA که ژنوم را ساخته است ریشه گرفته است. این به‌واسطهٔ پیشرفت در تکنولوژی تعیین توالی DNA (DNA sequencing technology)، به‌کارگیری دستگاه‌های خودکار (Robotic) و علم کامپیوتر امکان‌پذیر شده است (**شکل ۵-۱**). درحال حاضر محققین قادر به ایجاد و جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتیِ (databases) بزرگ حاوی توالی‌های DNA، برای پاسخ‌گویی به سؤالاتی دربارهٔ ژنتیک هستند. اگرچه در حال حاضر تعداد زیادی از پایگاه‌های اطلاعاتی مفید در دسترس هستند، ما بر روی پایگاه‌هایی که توسط مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی آمریکا

شکل ۵-۱ محققی که در حال آماده کردن نمونه‌ها برای تعیین توالی اتوماتیک است.

(NCBI)(National Center for Biotechnology Information) تمرکز می‌کنیم. پایگاه‌های NCBI (به‌صورت آزاد در وب سایت به آدرس http://www.ncbi.nih.gov/ در دسترس هستند) منابع با ارزشی از اطلاعات دربارهٔ ژن‌ها، پروتئین‌ها، ژنوم‌ها، مقالات، و دیگر داده‌های مهم در زمینهٔ ژنتیک، بیوشیمی، و زیست‌شناسی مولکولی هستند. آن‌ها شامل توالی نوکلئوتیدیِ کاملِ همهٔ ژنوم‌هایی هستند که تا کنون توالی‌یابی شده‌اند، و دائماً به‌روز می‌شوند. به علاوه، وِب سایتِ NCBI دارای ابزارهایی است که می‌توانند برای جستجوی موارد مورد نظر (توالی‌های ژنی و پروتئینی، مقالات پژوهشی، و غیره) مورد استفاده قرار گیرند. در فصل ۱۶، ما برخی از این ابزارها را به شما معرفی خواهیم نمود، و در سرتاسر این کتاب شما را تشویق خواهیم کرد تا برای پاسخ به سؤالاتی خاص در انتهای هر فصل به وب‌سایت NCBI مراجعه کنید.

نکات کلیدی

- **گریگور مندل، مدعی وجود فاکتورهای ویژه‌ای که حالا ژن نامیده می‌شوند برای توضیح چگونگی به ارث رسیدن صفات بود.**
- **آلل‌ها، فرم‌های متفاوت ژن‌ها، دلیل اختلافات وراثتی در میان افراد محسوب می‌شوند.**
- **جیمز واتسون و فرانسیس کریک ساختمان DNA را توضیح دادند که یک مولکول بزرگ متشکل از دو زنجیرهٔ مکمل از نوکلئوتیدها است.**
- **DNA مادهٔ توارثی در تمامی شکل‌های حیات به‌جز بعضی از انواع ویروسی است که در آنها RNA مادهٔ وراثتی است.**
- **پروژهٔ ژنوم انسان، توالی نوکلئوتیدها در DNA ژنوم انسان را تعیین کرد.**
- **تعیین توالی DNA در یک ژنوم، اطلاعاتی را برای تشخیص دادن و فهرست کردن تمامی ژن‌های یک موجود زنده فراهم می‌کند.**



شکل ۶-۱ همانندسازی DNA: دو رشته مولکول والدینی در دو جهت مخالف قرار گرفته‌اند (پیکان‌ها را ببینید). این رشته‌ها از هم جدا شده و رشته‌های جدید از روی رشته‌های والدینی ساخته می‌شوند. با کامل شدن همانندسازی، دو مولکول DNA دورشته‌ای یکسان به‌وجود می‌آید.

DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک

در زیست‌شناسی، جریان اطلاعات از DNA به RNA و به پروتئین است.

در تمام موجودات دارای ساختار سلولی، مادهٔ ژنتیک، DNA است. این ماده باید قادر به همانندسازی (Replication) باشد به‌طوری‌که بتواند نسخه‌هایی را سلول به سلول و از والدین به فرزند انتقال دهد و همچنین باید دارای اطلاعاتی (Information) برای نظارت کردن بر فعالیت‌های سلولی و برای هدایت نمو (Development)، عملکرد (Functioning) و رفتار موجودات زنده باشد؛ و آن باید قادر به تغییر یافتن باشد، به‌طوری‌که درطی زمان، گروه‌هایی از موجودات زنده بتوانند با شرایط متفاوت تطبیق پیدا کنند.

همانندسازی DNA: تکثیر اطلاعات ژنتیکی

مادهٔ ژنتیکی یک موجود زنده، از یک سلول مادری به سلول‌های دختری‌اش درطی تقسیم سلولی (Cell division) انتقال می‌یابد. همچنین از والدین به فرزندان‌شان درطی تولیدمثل نیز انتقال می‌یابد. انتقال کامل مادهٔ ژنتیکی از یک سلول یا موجود زنده به دیگری، براساس توانایی مولکول‌های DNA دورشته‌ای است که باید همانندسازی شوند. همانندسازی DNA به نحو شگفت‌آوری دقیق است. مولکول‌های حاوی صدها میلیون جفت از نوکلئوتیدها با کمی اشتباه، یا هیچ اشتباهی، دوبرابر می‌شوند.

روند همانندسازی DNA بر اساس ماهیت مکمل بودن رشته‌هایی است که مولکول‌های دورشته‌ای DNA را ساخته‌اند (**شکل ۶-۱**). این رشته‌ها توسط پیوندهای هیدروژنی در بین جفت‌بازهای ویژه که در آن A با T، و G با C جفت شده، به‌هم متصل شده‌اند. زمانی‌که این پیوندها شکسته شوند رشته‌های جداشده می‌توانند به‌عنوان الگوهایی (Templates) برای ساخته شدن رشتهٔ مکمل جدید به‌کار گرفته شوند. رشته‌های جدید به‌وسیلهٔ قرار گرفتن یک به یک نوکلئوتیدها در مقابل نوکلئوتیدهای رشته‌های الگو شکل می‌گیرند. این جا گرفتن با قاعدهٔ تشکیل جفت‌باز مطابقت دارد. بنابراین توالی نوکلئوتیدها در یک رشتهٔ درحال ساخته شدن، توسط توالی نوکلئوتیدها در رشتهٔ الگو دیکته می‌شود. در انتهای روند همانندسازی، هر رشتهٔ الگو با یک رشتهٔ مکمل که تازه ساخته شده، جفت می‌شود. بنابراین دو مارپیچ دوتایی DNA یکسان از یک مارپیچ دوتایی اولیه ایجاد می‌شود.

روند همانندسازی DNA خودبه‌خود روی نمی‌دهد. آن مانند بیشتر روندهای بیوشیمیایی، توسط آنزیم‌ها کاتالیز می‌شود. جزئیات همانندسازی DNA را که شامل وظایفی است که توسط آنزیم‌های مختلف انجام می‌شود را در فصل ۱۰ بررسی خواهیم کرد.

بیان ژن: استفاده از اطلاعات ژنتیکی

مولکول‌های DNA دارای اطلاعاتی برای هدایت کردن فعالیت‌های سلول‌ها و همچنین برای هدایت نمو، عملکرد و رفتار