

سخن سردبیر

دسامبر سال ۲۰۲۱ طرح ژنوم انسان بیست ساله شد. مثل یادمان ده سالگی آن در سال ۲۰۱۱ مجلات نیچر و ساینس که درفت نخست ژنگان انسان را منتشر کرده بودند مقالات متعددی در مورد جزئیات کار و تاریخچه این طرح واقعا عظیم، که به تعبیری در زمان خود بزرگترین طرح در تاریخ فعالیت های علمی انسان قلمداد شد، منتشر ساختند. بدرستی انتظار این بود که دانش حاصل از طرح ژنگان، زیست شناسی انسان را در تمام ابعاد و از جمله تجزیه و تحلیل بیماریهای ژنتیکی و غیره متحول سازد. انعکاس گسترده نتایج این طرح و نتیجه گیری های درست و یا گاهی شتاب زده و رویائی بسیاری از حتی زیست شناسان و متخصصین ژنتیک زمانه هیجان زیادی در جامعه برانگیخت. پیشنهاد طرح ژنگان انسان در دورانی شکل گرفت که ژنتیک در بست تحت استیلای نگرش های ژن محور به سر می برد. در واقع اهداف اولیه این طرح شناسائی و توالی یابی ژنها و مکان یابی- نقشه برداری ژنی- آنها بود. با همان نگاه ژن محور و با تکیه بر شمار تخمینی پروتئین های شناخته شده تصور این بود که باید در کل ژنگان ۱۰۰ هزار ژن را شناسائی و توالی شان را تعیین کنند. نتایج درفت اولیه در سال ۲۰۰۱ توسط دو تیم بزرگ پژوهشی، یکی تحت رهبری بخش دولتی و دیگری کمپانی خصوصی سلرا، به ترتیب تعداد ژنهای انسان را با تکیه بر پارامترهای روز حدود ۳۱ هزار و ۳۸ هزار برآورد کردند. یافته غیرمنتظره دیگر تشابه توالی ۹۹,۹ درصد ژنگان میان افراد انسانی و تفاوت تنها در یک هزارم توالی های ژنگان بود. همین دویافته منشاء پژوهشهای زیادی شد. از یک طرف به نظر می رسید که پیچیدگی ژنوم انسان نه در وسعت توالی های رمزگذار- یعنی توالی هایی که نهایتا به ترجمه پروتئین ها منجر می شود- بلکه در توالی های با نقش تنظیمی است. بتدریج معلوم شد پیرایش دگرواره (alternative splicing) و ویرایش RNA (RNA editing) از جمله مکانیسم های تنظیمی هستند که به عنوان منبع گوناگونی ژنها در عملکرد ژنوم موجودات پیچیده تر نقش دارند. از طرف دیگر تفاوت حدود یک در هزار ژنگان در میان افراد انسانی به شکل گیری مفهوم چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (single nucleotide polymorphism; SNPs) و پیشنهاد تعیین نقشه این چندشکلی ها و ترسیم نقشه هاپلوتیپی SNPs در ژنگان انسان منجر شد و پژوهش های زیادی در مورد رابطه این تفاوت های تک نوکلئوتیدی و بروز بیماریها در دو دهه گذشته انجام گرفت.

بعلاوه چون از مدتها قبل می دانستند که فقط حدود یک و نیم درصد ژنگان توالی رمزگذار پروتئین هاست نقش عظیم باقی مانده ژنگان (۰,۹۸,۵ درصد) که اسرارآمیز می نمود همیشه مورد توجه ژنتیک دانان مولکولی بود. کشفیات مقایسه ای میان موجودات زنده گوناگون با میزان توالی های رمزگذار اندک در بستر یک ژنگان بسیار بزرگ در دهه ۶۰ میلادی منجر به شکل گیری مفهوم C-Value Paradox شد، پارادکسی که به عدم تناسب میزان تام ژنگان با پیچیدگی ارگانسیم اشاره داشت. یعنی پیچیدگی بیشتر یک ارگانسیم با افزایش میزان ژنگان آن تناسب مستقیم نداشت و بخش اعظم ژنگان را در اغلب موجوداتی که مطالعه شدند توالی های تکراری و بسیار تکراری تشکیل می دادند. زمانی با نخوتی خودپسندانه این بخش های ژنگان را آشغال (junk DNA) می نامیدند، چیزی که عقل سلیم نمی توانست آن را بپذیرد چراکه توالی های تکراری بخش قابل توجهی از ژنگان ما و بسیاری از موجودات زنده دیگر را می سازد و در یکی دو دهه اخیر پژوهشهای قابل توجهی در این زمینه صورت گرفته و همچنان در جریان است؛ از قریب دو دهه پیش پژوهش های زیست شناسی مولکولی پر دامنه ای در مورد نقش توالی های غیر رمزگذار ژنگان، در سطح DNA و نیز بویژه RNA های غیر رمزگذار، در سازمان یابی ژنگان و بروز صفات و بیماریها در جریان بوده است.

در سال ۲۰۰۳ درفت کاملتری از ژنگان انسان منتشر شد ولی بسیاری نمی دانستند که هنوز بخش قابل توجهی از توالیهای تکراری همچنان با روشهای کلاسیک قابل ردیابی نبوده و توالی شان تا همین اواخر تعیین نشده ماند. این بخش های باقی مانده عمدتاً در نواحی موسوم به هتروکروماتین کروموزومها مانند سانترومرها، نواحی تلومری، توالی های بین ژنی و به عبارتی نماینده بخش های با توالی های تکراری و بسیار تکراری ژنگان بودند. طی ۲۰ سال گذشته در سایه توسعه و ابداع روش های جدید توالی یابی بتدریج این نواحی نیز توالی شان تعیین شد و اینک گفته می شود توالی یابی ژنگان تکمیل شده است! اهمیت توالی یابی این بخش از ژنگان جدا از اینکه چالشی عظیم بود شاید بتواند به دانش مربوط به نقش های بالقوه این توالی های تکراری یا بسیار تکراری در فعالیت های تنظیمی و یا نقش آنها در ساختار ژنگان کمک کند.

یکی از امیدهای رهآورد طرح ژنگان انسان پزشکی فرد مدار بوده است. یعنی جستجوی درمان بر پایه تفاوت های فردی که در واقع با همان سیطره نگاه ژن محور پیشنهاد شد. اینکه رابطه بین ژنها و بیماریها/صفات اغلب یک رابطه یک به یک نیست و بیشتر حالات طبیعی و ناهنجار نتیجه برهمکنش ژنهای بسیاری است دریافت جدیدی نیست؛ در مطالعات کلاسیک ژنتیک آنجا که هدف نشان دادن برهمکنش ژنها و محیط در بروز صفات بودند مفهوم "norm of reaction" برای نخستین بار در مقاله ای توسط Richard Woltereck (۱۹۰۹) پیشنهاد شد. در این مفهوم بسیار داهیهانه گوناگونی های فنوتیپی یک ژنوتیپ معین در میان افراد حامل همان ژنوتیپ به برهمکنش آن ژنوتیپ [و خود در بستر ژنتیکی گوناگون افراد] در مواجهه با گوناگونی های محیطی نسبت داده می شود. برای توجیه این گوناگونی ها سپس واژه هایی چون بیان پذیری متغیر (variable expressivity) و نفوذپذیری ناقص (incomplete penetrance) معرفی شدند. تاکید بر همین نکات بظاهر ساده و کلاسیک ژنتیک در دوران جهانگیری کرونا بسیار اهمیت دارد؛ چرا که توجیه اثر مثلاً کشنده همان ویروس در یک نفر در مقایسه با عفونت بدون علائم و حتی نامرئی همان ویروس در فرد دیگر ریشه در درک همین بدیهیات کلاسیک دارد که در بررسی و توجیه مشاهدات نظیر از دیدمان پنهان می ماند. دانستن موضوع رابطه پیچیده بین ژنوتیپ و فنوتیپ/بیماری، نگرش صرفاً ژن محور پزشکی فردمدار یا پزشکی دقیق را اغلب به چالش می کشند. چرا که مطالعه و نتیجه گیری های علمی بر پایه توالی های صرفاً DNA ساده انگارانه بوده، بررسی جامع و ژرف روابط تنظیمی بین این توالی ها در مقیاس ژنتیکی و اپیژنتیکی، و در نظر داشتن تاثیر محیط هایی که هر فرد در طول زندگی تجربه می کند از ضروریات مطالعات مبتنی بر ژنگان است. سالهاست در رابطه با وراثت صفات پیچیده [و شاید هم پیچیده صفات] عبارت وراثت گم (missing heritability) رواج دارد. این اشارات در سخن سردبیر با این هدف است که پیچیدگیهای کشفیات و کاربردهای علمی را مردم پسند و کمپانی پسند ساده سازی نکنیم و در عمومی سازی علم و معرفی کاربردهای امروز و آینده آن هوشمندانه و واقع بینانه عمل کنیم. در این شماره شاید نتوانستیم به خوبی و کفایت به طرح ژنگان انسان بپردازیم ولی با چند مقاله ای که تقدیم شده است تا حدودی به مسائل پیرامون این طرح عظیم و تاثیرگذار پرداخته ایم و در شماره های آینده نیز به این موضوع خواهیم پرداخت.

در سالی که عنوان علوم پایه و توسعه پایدار لقب گرفته است از شما اندیشمندان گرامی دعوت می شود با تالیف و ترجمه مقالات و پرداختن به دیدگاه های مطرح در زمینه اهمیت آموزش و پژوهش های علوم پایه - و البته نقش علوم زیستی - در توسعه پایدار، شماره آینده مجله زیست شناسی ایران را پر بار سازند.

سلامت و پایدار باشید!

سردبیر،

علی فرازند