

پیشگفتار ۱۱

اصول ژنتیک و ژنومیک پزشکی ۱۳

فصل ۱: تاریخچه و تاثیر ژنتیک در پزشکی ۱۳

- ۱۳..... گرگور مندل و قوانین وراثت
- ۱۹..... DNA به عنوان اساس توارث
- ۲۰..... مگس سرکه
- ۲۰..... منشاءهای ژنتیک پزشکی
- ۲۶..... تحولات مهم و جدید
- ۳۰..... تاثیر اجتماعی پیشرف در ژنتیک

بخش A: مبانی علمی ژنتیک انسانی ۳۳

فصل ۲: اساس سلولی و مولکولی توارث ۳۳

- ۳۳..... سلول
- ۳۴..... DNA: ماده وراثتی
- ۳۷..... ساختار کروموزوم
- ۳۷..... انواع توالی DNA
- ۴۲..... رونویسی
- ۴۴..... ترجمه
- ۴۵..... کد ژنتیکی
- ۴۷..... تنظیم بیان ژن
- ۴۹..... ایزوفرم‌های دیگر (متناوب)
- ۴۹..... سنتز DNA هدایت شده توسط RNA
- ۵۰..... جهش‌ها
- ۵۸..... جهش‌ها و جهش‌زایی

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی ۶۳

- ۶۴..... کروموزوم‌های انسانی
- ۶۷..... روش‌های آنالیز کروموزومی
- ۷۱..... سیتوژنتیک مولکولی

سیستم نامگذاری کروموزومی	۷۲
تقسیم سلولی	۷۴
گامت زائی (گامتوزنر)	۷۹
ناهنجاری های کروموزومی	۸۱
فصل ۴: یافتن علت بیماری های تک ژنی با شناسایی ژن های دخیل در بیماری	۹۷
تعیین مستقل از موقعیت ژن های عامل بیماری انسانی	۹۹
کلونینگ موقعیتی	۱۰۰
پروژه ژنوم انسان	۱۰۳
شناسایی علت ژنتیکی بیماری های تک ژنی توسط توالی یابی نسل آینده	۱۰۶
فصل ۵: تکنیک های آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری های تک ژنی	۱۱۱
واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)	۱۱۲
کاربرد چند شکلی های (پلی مورفیسم های) توالی DNA	۱۱۴
تکنیک های هیبریدسازی اسید نوکلئیک	۱۱۸
تشخیص جهش	۱۲۲
روش های مبتنی بر توالی یابی	۱۲۶
آنالیز دُز ژنی	۱۳۱
توالی یابی ژنوم به عنوان یک آزمایش تشخیصی بالینی	۱۳۸
فصل ۶: الگوهای وراثت	۱۴۱
مطالعات خانوادگی	۱۴۱
توارث مندلی	۱۴۱
هموزیگوسیتی برای اختلالات مغلوب وابسته به X	۱۵۳
غیرفعال سازی یک طرفه کروموزوم	۱۵۴
ناهنجاری های عددی کروموزوم X	۱۵۴
آلل های چندگانه و صفات پیچیده	۱۵۹
افزایش شدت	۱۶۰
موزائیسیم	۱۶۲
دیزومی تک والدی	۱۶۲
نشانه گذاری ژنومی	۱۶۳
وراثت میتوکندریائی	۱۶۹
فصل ۷: ژنتیک محاسباتی و جمعیت	۱۷۳
فراوانی های آلی در جمعیت ها	۱۷۳
پلی مورفیسم ژنتیکی	۱۸۵
آنالیز تفکیک	۱۸۵
پیوستگی ژنتیکی	۱۸۷
مداخله های پزشکی و اجتماعی	۱۹۳
نتیجه گیری	۱۹۵
فصل ۸: محاسبه خطر	۱۹۷
تئوری احتمال	۱۹۸

توارث اتوزوم غالب.....	۲۰۰
توارث اتوزوم مغلوب.....	۲۰۴
توارث وابسته به X مغلوب.....	۲۰۷
استفاده از مارکرهای پیوسته.....	۲۰۹
تئوری بیز و غربالگری پیش از تولد.....	۲۱۰
میزان خطر تجربی.....	۲۱۱
فصل ۹: ژنتیک تکوین.....	۲۱۵
لقاح و گاسترولاسیون.....	۲۱۷
خانواده‌های ژنی دخیل در تکوین.....	۲۱۹
قوس‌های حلقی.....	۲۴۰
نقش مژه‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی.....	۲۴۲
اندام به عنوان یک مدل تکوینی.....	۲۴۶
ژن‌های تکوینی و سرطان.....	۲۴۷
اثرات مکانی و ژن‌های تکوینی.....	۲۵۰
مول‌های هیداتی فورم.....	۲۵۰
اپی‌ژنتیک و تکوین.....	۲۵۲
تعیین جنسیت و بیماری‌های تکوین جنسیت.....	۲۵۶
دوقلوژیایی.....	۲۶۳

بخش B: ژنتیک در پزشکی و پزشکی ژنومی..... ۲۶۹

فصل ۱۰: ژنتیک بیماری‌های شایع، پلی‌ژنی و چند عاملی.....	۲۶۹
انواع و مکانیسم‌های استعداد ژنتیکی.....	۲۷۰
رویکردهای مطالعه استعداد ژنتیکی در بیماری‌های شایع.....	۲۷۱
وراثت پلی‌ژنی و توزیع طبیعی.....	۲۷۴
وراثت چند عاملی - مدل استعداد / آستانه.....	۲۷۶
شناسایی ژن‌هایی که باعث بیماری‌های چند عاملی می‌شوند.....	۲۷۸
امتیازات خطر پلی‌ژنی.....	۲۸۴
مدل‌های بیماری برای وراثت چند عاملی.....	۲۸۶
فصل ۱۱: غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی.....	۲۹۹
غربالگری افراد در معرض خطر بالا.....	۲۹۹
آزمایش حاملین برای اختلالات اتوزوم مغلوب و وابسته به X.....	۳۰۰
تشخیص پیش از علائم بیماری‌های اتوزوم غالب.....	۳۰۳
ملاحظات اخلاقی در تشخیص حاملین و آزمایش‌های پیش‌بینی کننده.....	۳۰۵
غربالگری جمعیت.....	۳۰۷
شاخص‌های برنامه غربالگری.....	۳۰۸
غربالگری قبل و بعد از تولد.....	۳۱۰
غربالگری حاملین در جمعیت.....	۳۱۵
ثبت ژنتیکی.....	۳۱۷

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها	۳۲۱
..... ساختار هموگلوبین	۳۲۱
..... بیان هموگلوبین در طول تکوین	۳۲۲
..... ساختار زنجیره گلوبین	۳۲۳
..... سنتز و کنترل بیان هموگلوبین	۳۲۶
..... اختلالات هموگلوبین	۳۲۶
..... تنوع بالینی هموگلوبینوپاتی‌ها	۳۲۷
..... غربالگری هموگلوبینوپاتی قبل از تولد و در تازه متولدین	۳۳۸
فصل ۱۳: ایمونوژنتیک	۳۴۱
..... ایمنی	۳۴۱
..... ایمنی ذاتی	۳۴۱
..... ایمنی اکتسابی اختصاصی	۳۴۷
..... اختلالات نقص ایمنی ارثی	۳۵۷
..... گروه‌های خونی	۳۶۵
فصل ۱۴: علت ژنتیکی سرطان و ژنتیک سرطان	۳۶۹
..... تفاوت بین عوامل ژنتیکی و محیطی در سرطان	۳۷۱
..... انکوژن‌ها	۳۷۴
..... ژن‌های سرکوبگر تومور	۳۸۱
..... اپی ژنتیک و سرطان	۳۸۸
..... ژنتیک سرطان‌های شایع	۳۹۰
..... پروفایل DNA تومور، علامت ویژه جهش و بار جهشی تومور	۳۹۳
..... سندرم‌های سرطان توارثی	۳۹۸
..... مشاوره ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی	۴۰۹
..... غربالگری سرطان خانوادگی	۴۱۲
..... کدام روش درمانی مناسب است؟	۴۲۱
فصل ۱۵: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی	۴۲۳
..... فارماکوژنومیک	۴۲۳
..... متابولیسم دارو	۴۲۴
..... تنوعات ژنتیکی که توسط تأثیرات داروها آشکار گردید	۴۲۵
..... پزشکی شخصی	۴۳۰
..... درمان بیماری‌های ژنتیکی	۴۳۴
..... کاربردهای درمانی تکنولوژی DNA نو ترکیب	۴۴۰
..... ژن درمانی	۴۴۰
..... تغییرات RNA	۴۴۸
..... تصحیح ژنی هدفمند	۴۵۱
..... درمان با سلول بنیادی	۴۵۱

بخش C: ژنتیک بالینی، مشاوره و اخلاق..... ۴۵۷

فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی در یادگیری..... ۴۵۷

۴۵۷ بروز
۴۶۰ تعریف و طبقه‌بندی نقایص تولد
۴۶۶ علل ژنتیکی بدشکلی‌ها
۴۷۷ عوامل محیطی (تراژون‌ها)
۴۸۴ بدشکلی‌ها با علل ناشناخته
۴۸۴ مشاوره
۴۸۵ ناتوانی یادگیری

فصل ۱۷: بیماری‌های کروموزومی..... ۴۹۹

۴۹۹ میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی
۵۰۸ اختلالات کروموزوم‌های جنسی
۵۱۵ سندرم‌های کلاسیک حذف کروموزوم‌ها
۵۱۹ ریزآرایه کروموزوم / ریزآرایه هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی
۵۳۰ بیماری‌های کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری
۵۳۱ سندرم‌های شکستگی کروموزومی
۵۳۵ شاخص‌های آنالیز ریزآرایه کروموزومی

فصل ۱۸: بیماری‌های مادرزادی متابولیسم..... ۵۳۹

۵۴۳ بیماری‌های متابولیسم آمینواسید و پپتید
۵۵۰ بیماری‌های متابولیسم کربوهیدرات
۵۵۲ بیماری‌های متابولیسم استروئید
۵۵۴ بیماری‌های متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین
۵۵۶ بیماری‌های ذخیره لیزوزومی
۵۶۲ بیماری‌های متابولیسم پورین‌ها، پیریمیدین‌ها و نوکلئوتیدها
۵۶۳ بیماری‌های متابولیسم هم و پورفیرین
۵۶۵ بیماری‌های متابولیسم عناصر کمیاب و فلزات
۵۶۷ بیماری‌های پراکسی زومی
۵۶۹ بیماری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتون
۵۷۰ بیماری‌های متابولیسم انرژی
۵۷۴ تشخیص پیش از تولد نقایص مادرزادی متابولیسم

فصل ۱۹: بیماری‌های تک ژنی اصلی..... ۵۷۵

۵۷۵ بیماری‌های عصبی
۵۷۹ زوال عقل با بروز زود هنگام و CADASIL
۵۸۱ آتاکسی‌های توارثی
۵۸۲ نوروپاتی‌های محیطی توارثی
۵۸۹ بیماری‌های عصبی حرکتی
۵۹۰ بیماری‌های عصبی پوستی
۵۹۷ دیستروفی‌های عضلانی

۶۰۶	بیماری‌های تنفسی
۶۱۳	بیماری‌های قلبی توارثی
۶۱۸	بیماری‌های بافت پیوندی
۶۲۹	بیماری‌های کلیوی
۶۳۴	بیماری‌های خونی

فصل ۲۰: آزمایشات تشخیص پیش از تولد و ژنتیک تولید مثل ۶۴۷

۶۴۷	تکنیک‌های به کار رفته در تشخیص پیش از تولد
۶۵۵	غربالگری قبل از تولد
۶۶۲	اندیکاسیون‌های تشخیص پیش از تولد
۶۶۶	مشکلات ویژه در انجام تشخیص پیش از تولد
۶۶۹	ختم حاملگی
۶۷۰	تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی
۶۷۳	روش‌های کمک باروری و تأثیر آن‌ها روی بیماری‌های ژنتیکی
۶۷۷	درمان پیش از تولد

فصل ۲۱: مشاوره ژنتیک ۶۷۹

۶۷۹	تعریف
۶۸۰	رسیدن به تشخیص
۶۸۲	محاسبه و ارائه میزان خطر
۶۸۳	بحث در مورد گزینه‌ها
۶۸۴	تعامل دو طرفه و پشتیبانی
۶۸۵	مشاوره ژنتیک دستوری یا غیر دستوری؟
۶۸۶	پیامدها در مشاوره ژنتیک
۶۸۷	مشکلات خاص در مشاوره ژنتیک

فصل ۲۲: مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی ۶۹۳

۶۹۴	اصول کلی
۶۹۸	مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک
۷۰۴	مشکلات اخلاقی و منافع عمومی
۷۰۹	نتیجه‌گیری

VII اصول ژنتیک و ژنومیک پزشکی ۷۱۱

واژه‌نامه ۷۱۱

نگاهم رازدار هفت و چار است گرفتار کمندم روزگار است
مرا با آنسوی گردون چه کار است جهان بینم به این سو باز کردند
به بازار افکنم رازی که دارم چکد صد نغمه از سازی که دارم

علامه اقبال لاهوری

سیاس بی کران پروردگار عالمیان را که توفیقی عنایت فرمود تا قلم بر دست گرفته و یکی از منابع بی بدیل دنیای ژنتیک را ترجمه کرده و به دانش دوستان کشور تقدیم داریم.

دنیای ژنتیک چنان با سرعت سرسام آوری در حال رشد است که هر روز و هر ساعت، دهها کار علمی جدید به دنیای علم عرضه می شود و هر روز از آثا مثبت این دانش جدید در زندگی روزمره بهره می بریم.

بدون شک می توان گفت، علم ژنتیک در دنیای علم در حال رشد، پرچم دار همه علوم خواهد بود و تمام بیماری ها نهایت اساس و پایه ژنتیکی خواهند داشت. اگر در دنیای پزشکی سیری گذر داشته باشیم، هر روز بیشتر از دیروز، تشخیص و درمان بیماری ها وابسته به علم ژنتیک می شود. درمان بسیاری از بیماری ها بر اساس مارکرهای ژنتیکی مشخص می شوند و این ژنتیک است که مشخص می کند کدام بیماری پیش آگهی بهتری دارد و کدام یک پیش آگهی بدتری.

هر چقدر به پزشکی شخصی یا Personalized medicine نزدیک تر می شویم، نقش ژنتیک پر رنگ تر می شود و همه مسائل رنگ و بوی ژنتیکی به خود می گیرند.

امروزه در کنار بیماری های ژنتیکی، بیماری های اکتسابی نیز اساس ژنتیکی و ملکولی دارند. همه این مسائل نقش مهم ژنتیک را در دنیای علم مدرن کنونی نشان می دهند.

امروزه ظهور دهها تکنیک نوین در حوزه ژنتیک، تشخیص بیماری ها را بسیار سهل و پاسخ به درمان را در آن ها قابل پیش بینی تر کرده است.

کتاب حاضر، منبعی بسیار موثق و قابل اعتماد برای آشنایی با مفاهیم تخصصی علم ژنتیک می باشد و به همین دلیل از سوی وزارت بهداشت به عنوان منبع کارشناسی ارشد و دکترای تخصصی ژنتیک معرفی شده است.

در خلق این اثر دوستان و همکاران بسیاری با ما همراهی کرده‌اند که در اینجا بر خود لازم می‌دانم از تمامی این بزرگواران تشکر و قدردانی داشته باشم. از آقای جنید درگل‌له به خاطر تمام فعالیت‌هایی که در حوزه تایپ کتاب داشته‌اند کمال قدردانی را داریم. امیدواریم در آینده‌ای نه چندان دور شاهد رشد و شکوفایی وی بوده و شاهد آثار علمی وی در دنیای علم باشیم. با آرزوی توفیق روز افزون.

سعید درگل‌له

فصل ۱

تاریخچه و تاثیر ژنتیک در پزشکی

ارائه حقیقت تاریخی حداقل به اندازه کاوش حقیقت علمی چالش برانگیز است، و دیدگاه ما از تلاش‌های بشری در قرون متمادی به نفع برندگان (کسانی که در زمینه‌های نظامی، سیاسی یا در زمینه‌های علمی بحث برانگیز پیروز شدند) بسیار تعصب‌آمیز است. تاریخ ژنتیک مرتبط با پزشکی یکی از کشف‌های بزرگی است که به بیماران و خانواده‌های آنها سود رسانده است، و ما نیز این افتخار را داشتیم که در آغاز این دوره شگرف شاهد چنین تحولاتی بودیم. با این حال، موفقیت با پیشرفت مستمر در تبدیل اکتشافات به درمان موفقیت‌آمیز و پیشگیری از بیماری ارزیابی خواهد شد، در حالی که هیچ ضرری نباید داشته باشد - بر پایه اصل بقراط مبنی بر *primum non nocere* (مترجم: جمله معروفی از بقراط بدین معنی که اولین اصل این است که صدمه نزنیم) - که در این زمینه نیز مانند سایر حوزه‌ها این اصل اعمال می‌شود. همیشه نگاه به گذشته الهام بخش است، با ترس از آنچه نیاکان ما با منابع کمیاب و عزم و اراده محض، گاهی اوقات به صورت اتفاقی به دست آوردند، مبانی این علم پویا را بنا نهادند. این دیدگاه را می‌توان در مقایسه با رانندگی با اتومبیل مقایسه کرد: بدون نگاه به جلو، تصادف می‌کنید و هیچ پیشرفتی حاصل نمی‌شود؛ با این حال، ضروری است که به طور مرتب آینه‌های عقب و کناری را چک کنید.

گرگور مندل و قوانین وراثت

مراحل اولیه

تحولات ژنتیک در طول قرن بیستم واقعاً دیدنی و جذاب بوده است. در سال ۱۹۰۰، اصول مندل در انتظار کشف مجدد بودند، کروموزوم‌ها به سختی قابل مشاهده بودند و علم ژنتیک مولکولی وجود نداشت. در زمان نوشتن این کتاب در سال ۲۰۲۰، انتشار توالی کل ژنوم انسان در حال حاضر مانند یک قطعه‌ای از تاریخ شده است، و ما تقریباً یک دهه است که در دوران عصر طلایی کشف ژن بیماری‌ها قرار داریم، و علم ژنومیک بیشتر از آنچه که بسیاری از ما تصور می‌کردیم در مورد بشریت آشکار می‌کند.

ژنتیک تقریباً برای هر رشته‌ای از پزشکی مرتبط و مهم است. اکتشافات اخیر نه تنها بر بیماری‌های نادر ژنتیکی و سندرم‌ها تأثیر می‌گذارد، بلکه به طور فزاینده‌ای در مورد اختلالات شایع در بزرگسالان که ممکن است تحت تأثیر تغییرات ژنتیکی باشند مانند بیماری قلبی عروقی، سرطان، بیماری‌های روانی و رفتاری، تأثیر ذکر نشده بر چاقی،

عملکرد ورزشی، توانایی موسیقی، طول عمر، و مجموعه‌ای از تغییرات و تحمل‌های فیزیولوژیکی تاثیر دارند. به وضوح، مبنای کامل ژنتیک و ژنومیک باید بخش اساسی سرفصل درسی دانش‌آموختگان پزشکی باشد.

ما با مرور اجمالی برخی از مهم‌ترین وقایع در تاریخ ژنتیک و ژنتیک پزشکی شروع می‌کنیم، و پس از آن تاثیر کلی عوامل ژنتیکی در ایجاد بیماری را مرور می‌کنیم. سرانجام، برخی از تحولات جدیدی که از اهمیت عمده‌ایی برخوردار هستند را ذکر می‌کنیم.

دقیقاً مشخص نیست که اولین بار انسان امروزی (*Homo sapiens*) در چه زمانی در زمین ظاهر شد. برای مدت زمان قابل توجهی، بر اساس استخوان‌های فسیل شده انسان در ایتوبی، نشان می‌داد که انسان در اطراف آفریقا شرقی تقریباً ۲۰۰ هزار سال پیش زندگی می‌کرد. با این حال، با یافتن استخوان جمجمه‌ها در مراکش، احتمال حضور انسان در زمین به ۳۰۰۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰۰ سال پیش بر می‌گردد. معقول است که فرض کنیم اجداد اولیه ما به اندازه خود ما درباره مسائل توارث کنجکاو بودند و مانند امروز، آنها تولد نوزادانی را با انواع نقایص جسمی تجربه کرده‌اند. حکاکای‌ها در چالدا بابل (عراق امروزی) با قدمت حداقل ۶۰۰۰ سال پیش شجره‌نامه انتقال برخی از ویژگی‌های یال اسب را نشان می‌دهد. با این حال، هر گونه تلاش اولیه برای کشف اسرار ژنتیک به طور کلی به دلیل عدم آگاهی و درک فرآیندهای اساسی مانند لقاح و تولید مثل با مشکل مواجه شد، که تا ظهور علم مدرن در ۱۸۷۵ حل و فصل نشد.

اولین فیلسوفان و پزشکان یونانی مانند ارسطو و بقراط، بدون کمی تعصب، به این نتیجه رسیدن که ویژگی‌های مهم انسانی توسط منی تعیین می‌شود که از خون قاعدگی به عنوان محیط کشت و از رحم به عنوان انکوباتور استفاده می‌کند. تصور می‌شد که منی توسط کل بدن تولید می‌شود، بنابراین پدران تاس، پسران تاس خواهند داشت. این ایده تا قرن هفدهم وجود داشت، زمانی که دانشمندان هلندی مانند لیون هوک (*Leeuwenhoek*) و دگراف (*de Graaf*) وجود اسپرم و تخمک را تشخیص دادند و بدین ترتیب توضیح دادند که چگونه زنان نیز می‌توانند صفات را به فرزندان خود منتقل کنند.

شکوفایی انقلاب علمی در قرن‌های ۱۸ و ۱۹ موجب علاقه دانشمندان و پزشکان به وراثت شد که در میان آنها دو نام برجسته می‌باشد. پیر دی موپرتوئیس (*Pierre de Maupertuis*)، طبیعت‌شناس فرانسوی، که صفات ارثی مانند انگشتان اضافی (پلی داکتیلی) و فقدان رنگدانه (آلبینیسم) را مطالعه کرد و با مطالعات شجره‌نامه‌ها نشان داد که این دو بیماری به روش‌های متفاوتی به ارث رسیده‌اند. جوزف آدامز (*Josef Adams*) (۱۷۵۶-۱۸۱۸)، پزشک انگلیسی، مکانیسم‌های مختلف وراثت را شناسایی کرد و مقاله‌ای در مورد ویژگی‌های ارثی فرضی بیماری‌ها منتشر کرد، که هدف آن مبنایی برای مشاوره ژنتیک در آن زمان بود. همچنین اشاره به پزشک انگلیسی، ادوارد مریون (*Edward Meryon*) (۱۸۰۹-۱۸۸۰) قابل توجه است، زیرا اولین کسی بود که در سال ۱۸۵۱ یک مطالعه سیستمیک پاتولوژی بالینی بر روی سه پسر با اختلالات عضلانی را مطرح کرد. بعداً نام بیماری از روی یک مرد فرانسوی به نام گیلوم دوشن (*Guillaume Duchenne*) (۱۸۰۶-۱۸۷۵)، که مجموعه بزرگتری از بیماران در سال ۱۸۶۸ شرح داده بود، گرفته شد.

عصر علمی نوین با کارهای راهب اتریشی گرگور مندل (*Gregor Mendel*) (۱۸۲۲-۱۸۸۴) (شکل ۱-۱) آغاز شده که در سال ۱۸۶۵ نتایج آزمایش‌های آمیزش‌های خالصی‌سازی را در باغ نخود فرنگی‌اش در بوهمیا (برنو فعلی در جمهوری چکسلواکی) ارائه کرد. کمی پس از آن مشاهدات مندل توسط آن انجمن در مجله تعاملات اجتماعی

(Transactions of the Society) منتشر شد، که تا سال ۱۹۰۰ مورد توجه قرار نگرفت و ۱۶ سال پس از مرگ او برای اولین بار اهمیت کارش مشخص شد. در اصل، کارهای مندل را می‌توان به عنوان کشف ژن‌ها و اینکه چگونه به ارث می‌رسند در نظر گرفت.

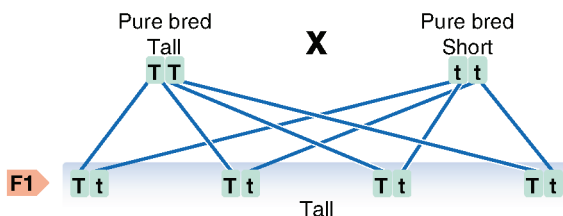


شکل ۱-۱: گرگور مندل

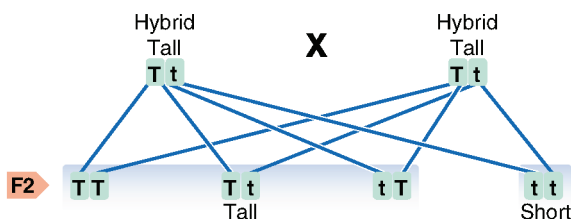
اصطلاح ژن اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط گیاه‌شناس دانمارکی به نام جانسن (Johannsen) به کار رفت که از کلمه پانژن (Pangen) ارائه شده توسط دی وریس (De Vries) گرفته شده بود، این کلمه خود از اصطلاح پانژنزیس (Pangenes) گرفته شده که در سال ۱۸۶۸ توسط داروین (Darwin) ابداع شد. به منظور قدردانی از کارهای بنیادی مندل، اکنون اصطلاح مندلی بخشی از مجموعه لغات علمی است که برای هر دو مفهوم الگوهای توارثی متفاوت و بیماری‌های ناشی از نقائص تک ژنی به کار می‌رود.

مندل در آزمایشات خالص‌سازی، صفات متضاد در نخودفرنگی را مطالعه می‌کرد. در هر آزمایش فقط متغیرهای مربوط به یک صفت را مطالعه می‌کرد. برای مثال او نشان داد که وقتی سویه‌هایی با یک ویژگی مثل گیاه بلند خالص‌سازی شده، با گیاهی کوتاه خالص‌سازی شده آمیزش داده شوند، تمام زاده‌ها در اولین نسل فرزندان یا نسل F1 بلند می‌باشند. اگر گیاهان نسل F1 با هم آموزش داده شوند، آنگاه هر دو گیاه بلند و کوتاه با نسبت ۳ به ۱ مشاهده می‌شوند (شکل ۱-۲).

First filial cross



Second filial cross

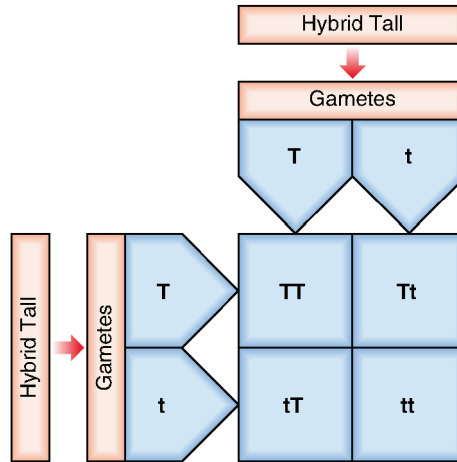


شکل ۲-۱: تصویری از یکی از آزمایشات خالص سازی مندل و اینکه او چگونه نتایج آزمایش را به طور صحیح تفسیر کرد.

صفتی که در هیبریدهای F1 مشاهده می‌شوند به عنوان **غالب** در نظر گرفته شده، در حالی که صفتی که دوباره در نسل F2 ظاهر می‌شوند به عنوان **مغلوب** در نظر گرفته می‌شود. با بررسی مجدد، پیشنهاد شد که نتایج منتشر شده مندل بسیاری ایده آل تر از آنچه که در حقیقت است به نظر می‌رسد، به طوری که نسبت‌های تفکیک او به طرز مشکوکی نزدیک به مقادیر ۳ به ۱ پیش بینی شده با قوانین آماری بود. یک توضیح احتمالی این است که شاید تنها نتایجی را منتشر کرده که بیشترین همخوانی را با فرضیه تک ژنی پیش فرض او داشته است. حقیقت هر چه بوده، آزمایشات نشان داده‌اند که تفسیر مندل از نتایجش کاملاً صحیح بوده است.

طرح مندل این بود که صفات مورد مطالعه در گیاهان، تحت کنترل یک جفت از عواملی است که هر کدام از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسد. امروزه گیاهان کاملاً خالص شده با دو ژن یکسان که در آمیزش‌های اول به کار رفتند، به عنوان **هموزیگوت** (Homozygous) در نظر گرفته می‌شود. گیاهان هیبرید F1 دارای یک ژن بلندی و یک ژن کوتاهی، به عنوان **هتروزیگوت** (Heterozygous) در نظر گرفته می‌شوند. ژن‌های مسئول این ویژگی‌های متضاد به عنوان **آلئومورف** (allelomorph) یا به اختصار **آلل** (allele) نام گذاری می‌شوند.

روش دیگر تعیین ژنوتیپ در فرزندان شامل تهیه مربع پانت است (شکل ۳-۱). کاربرد دیگر این مربع در فصل ۷ ذکر شده است که توسط آن چگونگی تفکیک ژن‌ها در جمعیت‌های بزرگ بررسی می‌شوند.



شکل ۱-۲-۳: یک مربع پانت نشان دهنده روش‌های متفاوت تفکیک ژن‌ها و ترکیب آنها در دومین آمیزش فرزندان حاصل از شکل ۱-۲. تهیه مربع پانت روشی ساده برای نشان دادن ترکیبات احتمالی گامت‌ها در آمیزش‌های مختلف است.

بر اساس آزمایشات گیاهی مندل، سه اصل کلی مطرح شد که به عنوان قوانین یکپارچگی، تفکیک و جور شدن مستقل شناخته می‌شوند.

قانون یکپارچگی

قانون یکپارچگی (law of uniformity) به این حقیقت اشاره دارد که وقتی دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت آمیزش داده شوند، همه فرزندان در F1 یکسان و هتروزیگوت می‌باشند. به عبارتی دیگر همانند آنچه قبلاً تصور می‌شد صفات با هم مخلوط نشده و دوباره در نسل‌های بعدی ظاهر می‌شوند.

قانون تفکیک

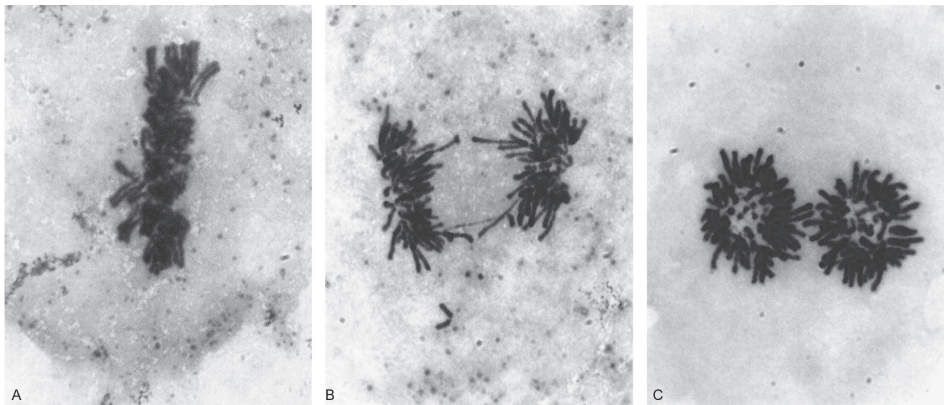
قانون تفکیک (law of segregation) به این مشاهده اشاره دارد که هر فرد دارای دو ژن برای هر صفت خاص است که تنها یکی از آنها را هر بار می‌تواند منتقل کند. استثنای نادر این قانون زمانی رخ می‌دهند که دو آلل ژن به دلیل عدم تفکیک کروموزومی در اولین تقسیم میوزی نتوانند از هم جدا شوند.

قانون جور شدن مستقل

قانون جور شدن مستقل (law of independent assortment) به این واقعیت اشاره دارد که اعضاء ژن‌های مختلف در انتقال به فرزندان، به طور مستقل از همدیگر تفکیک می‌شوند. در واقعیت، این مطلب همیشه درست نیست. زیرا ژن‌هایی که بر روی یک کروموزوم در نزدیکی هم قرار دارند، تمایل دارند با هم به ارث برسند زیرا آنها به هم پیوسته‌اند. موارد دیگری نیز وجود دارد که قوانین مندل را نقض می‌کنند (مراجعه به فصل ۶) اما برای درک ما از علم، به صورت یک اساس و مبنا باقی مانده‌اند.

اساس کروموزومی توارث

همانطور که توجه به توارث مندلی بیشتر می‌شد، فرضیه‌های زیادی در رابطه با این که توارث مندلی واقعاً چگونه رخ می‌دهند، ایجاد شد. در آن زمان همچنین مشخص شده بود هر سلول حاوی یک هسته است که درون آن چندین ساختار نخ مانند به نام **کروموزوم (chromosomes)** وجود دارد و به دلیل تمایل آنها برای جذب رنگ‌های خاصی بود (کروم (chroma) به معنای رنگی و زوم (soma) به معنای جسم) که اصطلاحاً کروموزوم نامیده شدند. کروموزوم‌ها از نیمه دوم قرن نوزدهم پس از پیشرفت تکنیک‌های رنگ آمیزی سیتولوژیکی مشاهده شدند. اشکال میتوزی انسانی در اواخر دهه ۱۸۸۰ مشاهده شدند و در سال ۱۹۰۲ والتر ساتن (Walter Sutton) یک دانشجوی پزشکی آمریکایی و تئودور بووری (Theodor Boveri) یک بیولوژیست آلمانی به طور مستقل اعلام کردند کروموزوم‌ها می‌توانند حاملین توارث باشند (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱: توزیع کروموزوم‌ها بین دو سلول دختری در مراحل متفاوت تقسیم سلولی. (A) متافاز؛ (B) آنافاز؛ (C) تلوفاز. رفتار کروموزوم‌ها در تقسیم سلولی (میتوز) در فصل ۳ شرح داده شده است.

سپس توماس مورگان (Tomas Morgan) تئوری کروموزومی ساتن را به تئوری ژن تبدیل کرد (۱۹۱۷) و آلفونز جانسن (Alfons Janssens) تشکیل کیاسما را بین کروموزوم‌های همولوگ در میوز مشاهده کرد. طی اواخر دهه‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ سیریل دارلینگتون (Cyril Darlington) به آشکارسازی مکانیسم کروموزومی با استفاده از از لاله هائی که از سفرش به ایران جمع‌آوری کرده بود، کمک کرد. در طی دهه ۱۹۲۰ بود که اصطلاح **ژنوم (genome)** وارد فهرست مقالات علمی شد، که ترکیبی از کلمه genom (کلمه آلمانی برای ژن) و ome برگرفته از کروموزوم بود. هنگامی که اولین بار ارتباط بین توارث مندلی و کروموزوم‌ها برقرار شد، تصور می‌شد تعداد صحیح کروموزوم‌های انسانی ۴۸ باشد، اگرچه مقالات متفاوت، طیف مختلفی از اعداد را نشان داده بودند. تعداد ۴۸ در مقاله تئوفیلوس پینتر (Theophilus Painter) در سال ۱۹۲۱، که یک سیتولوژیست آمریکایی و دانشجوی بووری بود، مطرح شد. در واقع پینتر اسلایدهایی داشت که به وضوح ۴۶ کروموزوم را نشان می‌دادند، ولی با این وجود در نهایت عدد ۴۸ را پذیرفت. این اختلاف احتمالاً به دلیل کیفیت پایین مواد مصرفی آن زمان بوده است. حتی در اوایل دهه ۱۹۵۰ نیز سیتولوژیست‌ها ۴۸ کروموزوم را شمارش می‌کردند. در سال ۱۹۵۶ تعداد صحیح ۴۶ کروموزوم توسط تجیو و لوان