

به ژنوم خوش آمدید

بِهٗ ڏنوم خوش آمدید

راهنمای گذشته، حال و آینده ڙنتیک

راب دو سال

بخش بی مهرگان موزه تاریخ طبیعی آمریکا
نیویورک

مایکل یودل

آزمایشگاه‌های ملکولی
موزه تاریخ طبیعی آمریکا
نیویورک

با همکاری موزه تاریخ طبیعی آمریکا
ترجمه دکتر محمد رضا توکلی صابری

انتشارات مازیار

فهرست مطالب

پیشگفتار ۷
مقدمه: به ژنوم خوش آمدید ۱۱

بخش ۱: کشف

- ۱ از مندل تامکول ۲۵
- ۲ واحدهای ساختمانی ردیف یا بی ژن ها ۵۴
- ۳ ردیف یابی ژنوم ۷۲

بخش ۲: اطلاعات

- ۴ پیشگیری از امکان سوء استفاده از ژنوم ۹۳
- ۵ ۹۹/۹ درصد ۱۱۹
- ۶ درخت حیات ۱۳۷

بخش ۳: پیشرفت

- ۷ دنیای آینده: پژوهشی ۱۶۱
- ۸ دنیای آینده: کشاورزی ۱۹۱

نتیجه

- ۹ احتیاط: خوش آمدگویی به ژنوم ۲۱۷
- ۱۰ ضمیمه ۱ دیدن DNA خودتان ۲۲۵
- ۱۱ واژه‌نامه ۲۲۷
- ۱۲ منابع ۲۳۷
- ۱۳ نمایه ۲۶۵

پیش‌گفتار

طب پیشگیری، بهداشت فردی و بهداشت عمومی روز به روز بیشتر به داشت ژنتیک ملکولی انسان و ژنومیک، که به سرعت در حال پیشرفت است، وابسته می‌شود. سال‌های زیادی است که ما از چندین بیماری ویرانگر «تکژنی» مانند کم خونی سلول داسی شکل (sickle-cell) و فیبروز کیستیک (cystic fibrosis) آگاهی داشته‌ایم. با این حال، اکنون روش‌شده است که در مورد بسیاری از بیماری‌ها و نارسایی‌ها علل ژنتیکی به ندرت به این سادگی بوده است. در بعضی موارد ژنتیک یا در آسیب‌پذیری نسبت به ابتلاء یک بیماری ویژه و یا حفاظت بدن در برابر ابتلاء به بیماری نقش عمده‌ای را بازی می‌کند. نیز روزبه روز آشکارتر می‌شود که واکنش‌های بین ژن و محیط زیست بر روی نطفه اثر می‌گذارد. دانشمندان اکنون می‌دانند که ترکیب ژنتیکی ما از پیش تعیین شده و مقدار نیست، بلکه صحنه را برای واکنش متقابل بین ژن‌ها و عوامل گوناگونی در خود ما و محیط زیست ما آماده می‌سازد. این ارتباط می‌تواند بر روی خطر ابتلاء به هر بیماری یا نارسایی تأثیر بگذارد. در زمینه مهم دیگری منبع غذایی جهانی ما به طور فزاینده‌ای به توانایی ما در دستکاری ژن‌های گیاهان و جانوران گوناگون وابسته می‌شود که از بسیاری جهات مطلوب و از جهات دیگری جنجال‌برانگیز است.

دانش جدید ژنومیک تأثیر روزافروزی بر زندگی ما می‌گذارد. با این وجود، دانش جامعه در مورد ژن‌ها، ژنتیک ملکولی، و ژنومیک انسانی هم در آمریکا و هم در سراسر جهان به طور شگفت‌آوری محدود است. این شکاف معرفتی تعجب‌آور نیست، هم به علت ماهیت فنی ژنومیک و هم به علت این که بسیاری از پیشرفت‌های بنیادین در این زمینه فقط در همین اوآخر حاصل شده است، یعنی پس از گذشت سال‌ها از آموزش رسمی اکثریت زیادی از مردم. حتی برای کسانی که امکان آموختن جنبه‌های اساسی زیست‌شناسی ملکولی، ژنتیک ملکولی یا ژنومیک را در دیبرستان یا دانشگاه داشته‌اند، آگاهی از حجم عظیم اطلاعات

جدید و کاربردها و استفاده‌های آن بسیار مشکل است. بنابراین کتابی مانند، به ژنوم خوش آمدید: راهنمای گذشت، حال و آینده ژنتیک یک خوش آمد اولیه را برای افرادی با سن‌ها، زمینه‌های تحصیلی و علاقمندی‌های گوناگون فراهم می‌آورد.

داستانی که در این کتاب گفته می‌شود، یعنی سرگذشت ژنتیک ملکولی و ژنومیک، بیش از صد سال دارد. در سال ۱۸۶۹ فردیریخ میشر اسیدهای نوکلئیک را کشف و ساختمان شیمیابی آن‌ها را تعیین کرد که اولین گام تعیین‌کننده در این داستان بود. با این وجود، پس از کارهای خارق‌العاده اسوال‌آوری، مک‌لین مک کارتی و کولین مک لئود (که به طور مختصری در این کتاب به آن‌ها پرداخته خواهد شد) در دهه هزار و نهصد و چهل میلادی در دانشگاه راکفلر بود که اولین دلیل بر این‌که اسیدهای نوکلئیک مرکز انتقال «خصایص بین نسل‌ها» هستند به دست آمد و معلوم شد که اسیدهای نوکلئیک «عناصر اساسی حیات» هستند.

(دکتر مک‌لین مک کارتی به تازگی نودوسومین زادروزش را جشن گرفت. او خوش‌بینیه است و به طور فعالی در فعالیت‌های روشنفکری دانشگاه راکفلر شرکت دارد. بسیاری از اعضاء این دانشگاه به پژوهش در زمینه زیست‌شناسی ملکولی و یا ژنتیک ملکولی، از جمله پژوهش در زمینه ژنوم انسان و کاربردهای جهانی آن اشتغال دارند). در سال ۱۹۵۳ پژوهش‌های بنیادین جیمز واتسون و فرانسیس کریک همراه با همکارانش در انگلستان و آمریکا ساختمان و کارکرد DNA را روشن ساخت. از آن زمان تاکنون تمام علوم زیست‌شناسی به طور عمده‌ای تغییر یافته است و تحول سریعی می‌یابد، فرآیندی که بی‌شک تا سال‌های آینده ادامه خواهد یافت.

اکنون می‌دانیم که ژنوم انسانی همه‌ی انسان‌های امروزی به نحو خارق‌العاده‌ای شبیه هم هستند. در سطح افرادی ژنوم عظیم ما فقط ۰/۱ درصد با هم تفاوت دارد. یا به عبارت دیگر از نظر ژنتیکی ما ۹۹/۹ درصد شبیه هم‌دیگر هستیم. با این وجود گونه‌های ژن‌های ویژه‌ای که نقش مهمی در زیست‌شناسی ما بازی می‌کنند نه «خوب» هستند و نه «بد»، بلکه فقط گونه‌هایی در ژنوم انسانی هستند. اگرچه این تفاوت‌ها منعکس‌کننده روش‌هایی نیستند که با آن از نظر تاریخی، انسان را تقسیم‌بندی کرده‌ایم، اما از نظر علمی و پژوهشی اهمیت دارند. مثلاً، ژن گیرنده اوپیوئید مو (mu opioid receptor) در انسان که بسیاری از «اندورفین»‌های ما به آن پیوند می‌شود، و هم‌چنین بر داروهای ضددرد (مانند مورفین) و داروهای مخدر (مانند هروئین) اثر می‌گذارند به ما امکان می‌دهند تا یک گونه ژنتیکی را

شناسایی کنیم که در بسیاری از جنبه‌های فیزیولوژی انسان نقش مهمی را بازی می‌کنند. تغییرات فیزیولوژیکی را که ممکن است از یک نسخه از یک گونه حاصل شود می‌توان به طور عینی اندازه گرفت، از نظر مقدار اساسی است و ممکن است نشانه‌ای از پیشامد بیماری‌های ویژه‌ای باشد. با وجود «یکسانی» نژاد انسان، تنوع آشکاری وجود دارد. به طور فزاینده‌ای درمی‌یابیم که این تنوع ممکن است نتایجی را دربر داشته باشد، نه تنها از نظر ابتلاء به بیماری‌ها بلکه پاسخ به داروها و احتمالاً فهم فیزیولوژی خودمان.

بسیاری از خوانندگان ممکن است در مورد مسایل اخلاقی مربوط به علوم زنومیک نگرانی‌هایی داشته باشند. همچنان که خواننده از زمینه‌های متعددی که ژنتیک و زنومیک در زندگی ما نقش بازی می‌کنند آگاهی می‌یابد این دلنگرانی‌ها ممکن است بیشتر شود. از نظر شخصی و با توجه به هر یک از اطلاعات ژنتیکی مربوط به خودمان، بسیاری از ما و یا همه ما دوست داریم از ژنوم خودمان، اگر بتواند ما را سلامت نگهدارد مطلع شویم. در عین حال بسیاری از ما نیز می‌خواهیم مطمئن شویم که هیچ نتیجه منفی از این اطلاع حاصل نمی‌شود. مطلقاً ضروری است که هیچ گونه «تلافی» یا عمل منفی نااگاهانه بر مبنای اطلاعات ژنتیکی انجام نگیرد، مانند وجود گونه ژنتیکی که ممکن است به سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی، افسردگی یا بیماری‌های اعتیادی کمک کند. لازم است که قوانین ملی و بین‌المللی و استانداردهای بین‌المللی و محدودیت‌های اخلاقی وضع شود تا کسی بر پایه ساختار ژنتیکی اش از بیمه محروم نشود، نرخ بیمه‌اش بسی جهت افزایش نیابد و از تحصیل، استخدام و یا پیشرفت بازداشتne نشود. همان‌طور که در این کتاب خواهید خواند، در اکثر ایالات آمریکا در برابر تبعیض ژنتیکی حمایت‌های متفاوتی ارائه می‌شود، و در سال ۲۰۰۳ سنای آمریکا قانونی را تصویب کرد که تبعیض ژنتیکی را در بیمه پزشکی و استخدام غیرقانونی ساخت. هر فرد بالغی ناچار است تا مبنای علمی و نیز نتایج کلینیکی حاصل از دانش ژنتیک را بفهمد. همین طور هر فردی باید از یک سو «مطلع شدن» از وضعیت خویش را و نیز «نیاز به دانستن» پزشک و دیگر ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی را در نظر بگیرد و از سوی دیگر این پرسش که چه کسی «حق دانستن» را دارد. همین طور بحث مربوط به استفاده از غذاهایی که از نظر ژنتیکی دستکاری شده‌اند هم در آمریکا و هم در کشورهای دیگر در جریان است. وجود این بحث‌ها اهمیت دارد. با این وجود، این بحث‌ها باید بر مبنای دانش و آگاهی باشد. بار دیگر

می‌گوئیم که این کتاب یک دیدگاه کلی را ارائه کرده و ارکان بحث‌های اخلاقی و بحث‌های دیگری را که در اثر پیشرفت سریع در این رشتہ پیش آمده است، بر جسته می‌سازد. به ژنوم خوش آمدید منبع اطلاعات بسیار خوبی است. با این که مطمئن هستیم در این زمینه برای عموم مردم در سال‌های آینده کتاب‌های متعددی منتشر خواهد شد، اما در این کتاب دوسال و یودل دورنمای آگاهی بخش بی‌نظیری را در مورد انقلاب ژنومیک ارائه می‌دهند.

مری جین کریک MD

پروفسور پاتریک ای و بناتریس م. هگرتی

رئیس آزمایشگاه

آزمایشگاه زیست‌شناسی بیماری‌های اعتیاد‌آور

دانشگاه راکفلر

پزشک ارشد

بیمارستان دانشگاه راکفلر

مقدمه: به ژنوم خوش آمدید

هر یک از تریلیون‌ها سلول بدن ما حاوی DNA است — از گلوبول‌های خون که در وریدها جاری هستند تا سلول‌های عصبی در مغز و سلول‌های پیاز مو در پوست سر. مارپیچ درهم فشرده DNA در یک سلول یک متر و هشتاد سانت طول دارد و به عرض یک ملکول است و حاوی بیش از سه میلیارد بیت اطلاعات است. این رشته‌ی کامل اطلاعات، ژنوم شما را تشکیل می‌دهد. تقریباً ۳۰ هزار ژن موجود در ژنوم، رشد یک انسان تازه را برنامه‌ریزی کرده و پیوسته در حال کارند و به بدن ما دستور می‌دهند تا سلول‌های جدید درست کنند، خدا را گوارش کنند، بیماری‌ها را دور کنند، و معلومات را در خاطره نگهدارند. ژن‌ها و DNA به علت تأثیرشان بر سرشت ما پندار ما را تسخیر کرده‌اند. ژن‌ها و DNA واقعاً چقدر کنترل دارند؟ و تا چه اندازه‌ای فهم روزافروزن ما از ژنوم انسان، این موضوع را که ما کیستیم و جهان را چگونه می‌بینیم تغییر خواهد داد؟ آیا ژن‌های ما سرنوشت ما هستند؟ آیا ژنوم ما تقدیر ما هستند؟

این چنین پرسش‌هایی ذهن ما را در میانه انقلاب ژنومیک — کوشش بین‌المللی چند میلیارد دلاری برای ردیف‌یابی، تفسیر و بهره‌وری از رمز ژنتیک انسان — تسخیر کرده است. یک نقشه از ژنوم ما امکانات بیشمایر را در اختیار دانشمندان می‌گذارد. بیش از همه چشم‌انداز بهداشت است، که از تشخیص استعداد ابتلاء به بیماری‌ها تا کشف درمان سرطان متفاوت است. ما می‌توانیم دانش ژنومیک را برای تغذیه جمعیت در حال افزایش جهان به کار گیریم، مجھولات طب قانونی را حل کنیم. و گونه‌های در معرض انقراض را حفاظت کنیم. تقریباً همه روزه رسانه‌ها اکتشافات تازه‌ای را از مرزهای زیست‌شناسی گزارش می‌کنند. عنوان مقالاتی مانند «بررسی ژنوم جدید انسان، باورهای کهنه را به چالش فرا می‌خواند»، «ژنوم نشان می‌دهد که تکامل مبالغه را تشخیص می‌دهد» و «مارپیچ

دوگانه دارد نشان خود را بر پیشکی می‌گذارد»، بر پیچیدگی ژنوم، جاذبه، و نویدهای آن تاکید می‌کند.^(۱) علیرغم محبوبیت کلونی ژنتیک، دانستن این مفهوم که یک ژن، مجموعه ساده و ظریفی از اسیدهای نوکلئیک، که «عامل» و راثت زیست‌شناختی است، این اندازه کنترل و تأثیر بر زندگانی ما دارد بسیار ترسناک است. ماهیت آن کنترل و مقایم پیشکی، علمی و اجتماعی آن موضوع بحث‌های شدیدی است که در آزمایشگاه‌ها، اطاق مدیران شرکت‌ها، در جشن‌ها و در راهروهای کنگره و عبادتگاه‌ها در جریان است. تا پیش از پیدایش ژنتیک جدید در مورد معنی و طرز کار توارث هزاران سال است که اندیشه‌ید و گفتگو شده است. در قرن پنجم پیش از میلاد، نمایشنامه‌نویس یونانی اوریپیدس با پیچیدگی‌های رابطه بین پدر و مادر و فرزند در نمایشنامه الکترا درگیر شده است:

بارها دیده‌ام،

فرد بی ارزشی مایه شرمندگی پدر شریفی بوده است،
و از والدین فرومایه، فرزندان گرامی بار آمده‌اند،
پستی غالباً در ذهن مرد ثروتمند وجود دارد،
و روحیه عالی در تهیستان.^(۲)

متکران باستانی در مورد ماهیت توارث نظرات متعددی داشتند که بعضی از آن‌ها به نحو شکفت‌آوری پیچیده و دقیق بودند. از نظر اوریپیدس توارث باید یک فرآیند رازگونه و به ظاهر اتفاقی بوده باشد. و گرنه چه گونه او و معاصرانش می‌توانستند ناپیوستگی موجود بین خصایص موروثی درون خانواده‌ها را توضیح دهند؟ دیگر متکران باستانی پرسش‌های مشابهی را به دقت بررسی کرده بودند. لوکرتیوس فیلسوف رومی نوشته است که در وراثت خصایص ممکن است چند نسل فاصله بیفتند، همچنان که فرزندان گاهی به پدر و مادر بزرگ‌هایشان شباهت پیدا می‌کنند.^(۳) در سراسر جهان کشاورزان دوران‌های قدیم شیوه‌های پرورش پیچیده‌ای را ابداع کرده بودند که تا حدودی بر پایه شناخت ابتدایی از وراثت بود. مثلاً می‌دانیم که آسوری‌ها و بابلی‌های عهد باستان به طور مصنوعی درختان خرم را با گرده تلقیح می‌کردند و حیوانات زیادی، از جمله گوسفند، شتر، و اسب در دوران باستان اهلی شدند.^(۴) اهلی کردن و پرورش گیاهان و حیوانات نشانه آن است که متکران قدیمی می‌دانستند که خصایص از نسلی به نسل دیگر انتقال می‌یابد.

شاید پیش فته ترین متفکر عهد باستان در زمینه وراثت ارسسطو ۲۸۴-۳۲۲^(۵) پیش از میلاد باشد. ارسسطو بیشتر آثارش را به مسایل مربوط به مکانیسم‌های اختصاصی توارث اختصاص داد. او معتقد بود که خصایص موروثی توسط ایدوس (eidos) یا الگو که به ارگانیسم در حال رشد شکل می‌دهد، از نسلی به نسل دیگر انتقال می‌یابد. ایدوس ارسسطو کاملاً فرضی بود – اونمی توانست این الگوی نامرتب را بسیند – حقیقتی که تئوری او را بیشتر قابل ملاحظه می‌سازد. ارسسطو مکانیسم‌های وراثت را فقط در معنای وسیعی می‌فهمید و به علت تکنولوژی محدود زمانش، فهم ابتدایی زیست‌شناسی و محدودیت‌های فرهنگی جهان‌بینی اش ناتوان ماند. با این وجود، درک هوشمندانه همراه با تأکید بر مشاهده و توصیف او را به یک مفسر بر جسته جهان طبیعی تبدیل کرد. مفهوم ایدوس تا دوران جدید ژنتیک هم چنان به عنوان کامل ترین نظریه وراثت باقی ماند. بیش از دو هزار سال پس از او دانشمندان زبانی را در ژنتیک به کار می‌برند که بسیار شبیه زبان ارسسطو است. ایدوس از بسیاری جهات همانند مفهوم جدید ژنوم است و دانشمندان امروزین نیز همانند ارسسطو غالباً به ژنوم به عنوان الگوی حیات نگاه می‌کنند.^(۶)

فهم امروزه وراثت همچون یک سفر بوده است. دانش ژنتیک و اکتشاف وراثت از ارسسطو تا ردیف‌یابی ژنوم، که در طی قرن‌ها انجام شده است، اطلاعاتی را فراهم می‌آورد که می‌تواند در زمینه تئوری علمی و پزشکی به کار گرفته شود. علم در قرن بیستم فلسفه و نظریه وراثت را به زیست‌شناسی ملکولی تبدیل کرد که ردیف‌یابی DNA انسان را ممکن ساخت. پروژه ژنوم انسان و سایر ابتكارهای بیوتکنولوژی دارند تغییرات بنیادینی را در پزشکی، کشاورزی و مطالعه میراث تکاملی ما فراهم می‌آورند و نیز مسایل اجتماعی، اخلاقی، و سیاسی جدیدی را ایجاد می‌کنند. در ژوئن سال ۲۰۰۰ میلادی دانشمندان پیروزمندانه اعلام داشتند که ژنوم انسان را که نقشه دقیق حیات انسانی است، ردیف‌یابی کرده‌اند.^(۷) با ردیف‌یابی ۳۰۲ میلیارد واحد DNA انسان، پژوهشگران طوفانی از آتش اکتشافات را برپا کردند و عصر جدیدی آغاز شد.

در مراسم کاخ سفید برای اعلام تکمیل ردیف‌یابی ژنوم انسان، پرزیدنت بیل کلینتون ژنوم را کار دستی خداوند نامید و گفت: «امروزه ما داریم زبانی را که با آن خداوند حیات را خلق کرد یاد می‌گیریم.»^(۸) دیدگاه کلینتون از ژنوم مخلوطی بود از استعاره پیشرفت علمی و روحیه الهی. این تصویر از رمز ژنتیکی تصویری عمومی است. ژنوم را کتاب حیات، سنگ روزتای زیست‌شناسی کتابچه راهنمای



کرگ ونتر (سمت چپ)، پرزیدنت بیل کلینتون و فرانسیس کالینز (سمت راست) در ۲۶ ژوئن سال ۲۰۰۰ در کاخ سفید تکمیل ردیف یابی ژنوم انسانی را اعلام داشتند. ونتر و کالینز به شدت با همیگر رقابت می‌کردند تا اولین نفری باشند که ردیف یابی را تکمیل می‌کنند. در آخرین ساعات بین آن‌ها مصالحه برقرار شد و تصمیم گرفتند تا مسابقه برای کشف ژنوم انسان را مساوی اعلام کنند.

انسان، و جام مقدس زیست‌شناسی نیز نامیده‌اند. هر یک از این استعاره‌ها معنی کمی متفاوت را القاء می‌کند و هر کدام جنبه‌های مختلفی از ژنوم را به شیوه‌های زیرکانه بیان می‌دارد. آن چه که در این استعاره پنهان نیست، امیدی است که زیست‌شناسی پاسخ‌های روشنی را به پرسش‌های همیشگی مربوط به طبیعت روح انسان، قدرت علم در شفابخشی و بازسازی بدن انسان و نقش طبیعت در رفتار اجتماعی انسان ارائه خواهد داد. ژنوم واقعاً می‌تواند به این پرسش‌ها پاسخ دهد، ولی نه پاسخ‌های ساده‌ای که بسیاری از این استعاره‌ها ارائه می‌دهند. [شکل ۱] ژنومیک مجموعه‌ای از رشته‌های مجزای متعددی مانند زیست‌شناسی، بهداشت عمومی، مهندسی، علوم کامپیوتر و ریاضیات است. آن چه که ژنومیک را مشخص‌تر می‌کند این است که علوم اجتماعی و علوم انسانی بخش لازم انقلاب ژنومیک است. فلاسفه، متخصصین اخلاق و تاریخ‌نویسان درصدند تا با

درخواست و دخالت در ایجاد مقررات و قوانینی که ادغام و پیوستگی ژنومیک را در پژوهش‌های علمی و مراقبت‌های بهداشتی ممکن می‌سازد، پایه‌های انقلاب ژنومیک را بریزند. شرکت‌کنندگان در انقلاب ژنومیک، و همچنین زیست‌شناسان و کسان دیگری که پیش از آن‌ها بوده‌اند، همانند نیوتون، به خاطر ابداع حساب دیفرانسیل و انتگرال و فیزیک، و داروین به عنوان آغازگر زیست‌شناسی جدید در یادها خواهند ماند. با این حال از آن جایی که ژنومیک دانش در حال رشدی است که در برگیرنده رشته‌های بسیار متفاوتی است پیدا کردن شخصی که نماد همه این حوزه هم باشد بسیار مشکل است.

فرا رسیدن عصر ژنومیک اوج کوشش‌های بیش از یک قرن است. از کارهای گرگور مندل در اواسط قرن بیستم (این مندل بود که به قوانین وراثت رسمیت بخشید و این فرضیه را ارائه داد که چیزی شبیه ژن‌ها بنیاد وراثت را تشکیل می‌دهند) تا اعلام کشف ساختمان DNA در سال ۱۹۵۳ توسط جیمز واتسون و فرانسیس کریک تا تکنولوژی‌های مربوط به ردیف‌یابی ژنتیک که توسط زیست‌شناسانی مانند فردیک سنگر و لروی هود در سال‌های پایانی قرن بیستم ابداع شد، راه ژنومیک بسیار دشوار و غنی‌ترین منبع اطلاعات زیست‌شناسی بوده است که تاکنون داشته‌ایم. این عصر اکتشافات جایی است که سفر ما در این کتاب آغاز می‌شود — در چند فصل اول به لحظات تاریخی زیست‌شناسی در صد سال گذشته می‌نگریم که ردیف‌یابی ژنوم را ممکن ساختند. این فصل‌ها به ویژه برای خوانندگانی که به دانشی که در پس ژنوم است علاقمندند جالب است، ولی لازم نیست که تمام مطالب این فصل را بفهمید تا بقیه مطالب کتاب قابل درک باشد. خواندن بعضی از مفاهیم اولیه علم را ره نکنید. از شکل‌ها برای روشن شدن مفاهیم مشکل بهره بگیرید و از واژه‌نامه پایان کتاب پیوسته استفاده کنید. و سرانجام در انتظار رسیدن به فصل‌های باقیمانده کتاب بمانید. این فصل‌ها از نظر علمی آن قدرها مشکل نیستند.

دو بخش آخر کتاب به این می‌پردازد که چه‌گونه دانشمندان دارند معنی اطلاعات ژنومیک را در می‌یابند و چه‌گونه این اطلاعات را در تکنولوژی‌های ژنومیک در مراقبت‌های بهداشتی و کشاورزی به کار می‌گیرند. بخش دوم با عنوان «اطلاعات» نگاهی می‌اندازد به این که چه‌گونه کشف و تحقیق بر روی ژنوم انسان، جای خود را به کار عملی تر بررسی معنی علمی و اجتماعی همه این اطلاعاتی که توسط ژنومیک تولید شده است می‌دهد. انتخاب‌ها و ممنوعیت‌های اجتماعی و

قوانینی را که اکنون در اطراف تکنولوژی‌های ژنومیک وضع می‌کنیم بخش عده م Soficیت تکنولوژی‌های ژنومیک در آینده است. چالش‌ها شامل اعمال سیاست‌هایی است که به پیوستگی تکنولوژی‌های ژنومیک به پزشکی معاصر و بهداشت عمومی کمک کرده و نقش و مسئولیت‌های دانشمندان، دست‌اندرکاران مراقبت‌های بهداشتی، متخصصین اخلاق، روحاشنیون و قانون‌گذاران را در توسعه این سیاست‌ها تعیین می‌کند. هم‌چنین چگونه می‌توانیم به بهترین وجهی این‌می‌توانیم تکنولوژی‌های ژنومیک را تأمین کنیم؟ در بخش سوم، «پیشرفت»، نگاهی می‌اندازیم به این که چگونه ژنومیک دارد بخشی از زندگی ما می‌شود. مثلاً تکنولوژی‌های تشخیص برای آزمایش انواع بیماری‌های ژنتیک هم اکنون در دسترس است، و اولین داروهای هدف‌گیر ملکولی مانند گلیوک (Gleevec)، که برای درمان یک نوع سرطان خون به کار می‌رود، تازه دارد به بازار می‌آید.^(۹) با این وجود هنوز سال‌ها و احتمالاً چندین دهه طول می‌کشد تا این که داروهای ژنومیک به طور چشمگیری به تقویت جریان کنونی پردازد، چه برسد به این که جانشین آن شود.

ما تصمیم داشتیم تا کتابی بنویسیم تا خواننده‌ای که هیچ اطلاع قبلی از زیست‌شناسی ندارد، بتواند آن را در دست گرفته و از آن لذت ببرد و در ضمن خواندن کتاب از پدیده‌ای که به ژنومیک مشهور شده است فهم دقیق‌تری به دست آورد. در هر حال ژنومیک را باید آسان‌گرفت و ما امیدواریم علاقمندی شما را با چیزی بیش از بررسی سطحی این علم در حال جوانه زدن پاداش دهیم. راستش هر کسی می‌تواند مقالات هر مجله یا روزنامه‌ای را در این مورد بخواند. این کتاب چیزی بیشتر عرضه می‌دارد — چیزی مفید برای شما که مصرف‌کننده هستید، با روش ساختن اطلاعات ژنومیک امروزی و داروها و تکنولوژی‌های ژنومیک فردا. این مورد اخیر است که به شیوه‌های گوناگون تأثیر زیادی بر زندگی ما خواهد داشت. اگرچه ممکن است که از اکتشافات باورنکردنی ژنتیک به طور مستقیم بهره‌مند نشویم، کوکانی که در این قرن زاده می‌شوند به دنیا بی وارد می‌شوند با این نوید که ژنومیک تأثیر زیادی بر زندگی‌شان خواهد داشت، و برای فرزندانشان این تأثیر به مراتب بیشتر خواهد بود و به همین ترتیب در نسل‌های بعدی ادامه خواهد یافت.

با این حال برای نسل ما نتایج ژنومیک اهمیت خود را خواهد داشت. هر چند از اولین فرآورده‌های درمانی حاصل از ژنومیک بهره‌مند خواهیم شد، اما با کار

مهم درگیری با این تکنولوژی‌های مختلط‌کننده نیز مواجه هستیم. ما مسئولیت داریم تا کاربردهای اجتماعی، فرهنگی و اقتصادی ژنوم را دریابیم و تکنولوژی‌های ژنوم را با موقوفیت به کار گیریم. اگرچه زندگی بسیاری توسط داروهای ژنومیک بهبود یافته و حتی نجات خواهد یافت، میراث نسل ما است که بیش از اکتشافات علمی و پژوهشی برای قرن بیست و یکم به جا ماند. — میراث ما اجتماعی نیز خواهد بود — پذیرفتن چالش ممکن‌ساختن ژنومیک از نظر تکنولوژیک و در عین حال انسانی، عادلانه و اخلاقی کردن آن. این کار آسانی نخواهد بود، به ویژه از دیدگاه جاری ما: در حال حاضر ما به عنوان یک جامعه برای فراسیدن انقلاب ژنومیک عموماً آماده نیستیم. این کتاب با در نظر گرفتن این چالش‌ها نوشته شده است و ما امیدواریم تا بخشی از کوشش‌های مداوم برای معرفی کردن ژنوم به عموم مردم باشیم.

ما در موزه تاریخ طبیعی آمریکا سعی داشته‌ایم تا ژنومیک را در فعالیت‌های علمی موزه و در نمایشگاه‌های خود وارد کنیم. در پاییز سال ۲۰۰۰ به عنوان بخشی از ماموریت مداوم ما در معرفی آخرین دستاوردهای دانش به جامعه، این موزه یک همایش دو روزه برای بررسی کاربردهای اجتماعی و علمی ژنوم برگزار کرد. ردیف‌یابی ژنوم انسان: مژه‌های جدید در علم و تکنولوژی اولین همایش عمومی برای بررسی کاربردهای ژنومیک پس از انتشار ردیف‌یابی اولیه انسان بود. دانشمندان بر جسته، از جمله دو برنده جایزه نوبل، متخصصین اخلاق زیستی، تاریخ‌نویسان، شرکت‌های بیوتکنولوژی و دیگران در سخنرانی‌های مختلف و گروه‌های بحث و گفتگو شرکت کردند. این کوشش‌ها آغاز نمایشگاه انقلاب ژنومیک را در بهار سال ۲۰۰۱ به دنبال داشت که بزرگترین و جامع‌ترین بررسی عام ژنوم تاکنون بوده است. این کوشش‌ها از طریق برنامه‌های آموزشی موزه و گسترش دسترسی به نمایشگاه انقلاب ژنومیک که به شهرهای مختلف آمریکا سفر می‌کند، ادامه پیدا کرده است.

بیش از یک قرن است که تالارهای موزه تاریخ طبیعی مملو از فسیل‌ها، مدل‌ها و تصویرهایی است که جایگاه نمایشگاه‌های متعددی بوده که به جز چند استثناء، بر روی اشیاء یعنی دقیقاً فسیل‌ها و تصویرهایی که تالارهای موزه را پر کرده است تمرکز یافته است. این گونه نمایشگاه‌ها که بر پایه اشیاء برپا شده‌اند از جاذبه یک نمونه برای جلب توجه بازدیدکننده استفاده می‌کنند. یک باروزاروس (Barosaurus) بسیار قدیمی که بر پاهای عقبی خود ایستاده است و دوازده متر

ارتفاع دارد در تالار ورودی موزه همه روزه دقیقاً همین وضعیت را دارد. پس از این که ارتباط بصری با نمونه برقرار شد، جنبه‌های تصویری یک نمایشگاه را می‌توان عرضه داشت. مثلاً در مورد باروزاروس، موزه می‌تواند طیف وسیعی از موضوعات مربوط به این دایناسور مانند تغذیه، تکامل و انقراض آن را توضیح دهد. فسیل این دایناسور بازدیدکنندگان را جلب می‌کند، ولی دقیقاً به خاطر همین جلب توجه، بازدیدکننده موزه را با درک عمیق تری از دایناسورها ترک می‌کند.

انقلاب ژنومیک به هنر نمایشگاه‌سازی و آموزش در موزه‌ها با دیدی متفاوت می‌نگرد. به جای تکیه بر جاذبه یک شیء، خود انقلاب ژنومیک، باشکوه انتزاعی و پیچیده خود است که بازدیدکننده را جلب می‌کند. نمونه‌های ساخته شده فرع بر تئوری‌ها، ایده‌ها، و اصول علمی هستند. چالش برای گروه برگزارکننده نمایشگاه در برگرداندن این مفاهیم مشکل به اشیاء پویا و قابل فهمی است که ژنوم را نمایش می‌دهند. برای انجام این وظیفه گروهی از دانشمندان موزه، کارشناسان این زمینه، و متخصصین نمایشگاه بیش از یک سال از شروع نمایشگاه ژنومیک درگیر این مسأله بودند. موقفيت چشمگیر این نمایشگاه به ما نشان داد که جالب بودن فقط بر پایه اشیاء نمایش داده شده نیست، و این موضوع برای ما بسیار دلگرم‌کننده بود.

دایناسور مثال خوبی برای این کتاب است. وقتی به اسکلت پترادون (pterodon) نگاه می‌کنیم که با سیم‌هایی از سقف موزه آویزان است و بال‌هایش به حالت پرواز گسترش‌هادن، قدرت تخیل ما را به دوران پیش از تاریخ می‌برد که دایناسورها فرم اروایی داشتند. اما برای ژنوم قدرت تخیل ما به شیوه بسیار متفاوتی به کار گرفته می‌شود. ژن‌ها اصولاً برای ما نامری هستند. تصور فرآیندهای ملکولی ممکن است برای یک متخصص ژنتیک یا بیوشیمی مفید باشد، ولی برای بقیه ما تجسم فعالیت‌های اسیدهای نوکلئیک، DNA و ژن‌ها کاری چالش‌برانگیز، اگر نه بیهوده است. در عوض، جذبه ژنوم در امکانات آن نهفته است، نه فقط در آنچه یک ملکول DNA می‌تواند انجام دهد، بلکه در آنچه DNA می‌تواند برای ما انجام دهد – توانایی آن در تغییر انسانیت و محیط زیست ما به شیوه‌هایی که روزگاری رویای آن را می‌دیدند. علت شیفتگی جامعه به ژنوم و سایر بیوتکنولوژی‌ها نیز همین است. [شکل ۲]

این کتاب که نه خلاصه آن نمایشگاه است و نه متن راهنمای مربوط به آن امید دارد که این علاقمندی‌ها را جلب کند. برای کمک به این مقصود، ما از تصاویر نمایشگاه استفاده می‌کنیم تا بسیاری از نظراتمان را نمایش دهیم و تخیل ملکولی

شما را تحریک کنیم تا درباره چیزهای شکفتی به اندیشه پردازید که بدن ما و ملکول‌هایی که ما از آن‌ها تشکیل شده‌ایم می‌تواند انجام دهد. تصاویر زیبایی که در این کتاب می‌بینید گواه بر کوشش‌های زیاد گروه نمایشگاه موزه است که به خاطر این که کار ما را آسان‌تر کردند بسیار مدیون و سپاسگزار آن‌ها هستیم.

برخلاف عقیده عمومی و گاهی علمی، ژن‌ها نیروی مخربی نیستند که بسیاری مایلند یا امیدوارند که چنین باشد. ادعاهای مربوط به کنترل ژنتیک بر هوش، جنسیت، و خشونت آمده و رفته‌اند و خواهند آمد و رفت. با این وجود، اگرچه بدون شک ژن‌ها بر مسائل رفتاری و پژوهشی ما اثر می‌گذارند، ولی عموماً رفتار ما را و یا این که به چه بیماری دچار می‌شویم تعیین نمی‌کنند. غالباً گرایشی در به اشتباه گرفتن سرنوشت ژنتیکی و امکانات ژنتیکی وجود دارد. به مدت تقریباً یک قرن نظریه غالب در فرضیه‌های وراثت انسان این بود که خصایص از طریق ژن‌های افرادی (یا جایگاه)، انجام می‌گیرد. در واقع پشتیبانی علمی از نظریه تک-ژن، تک - خصیصه در ژنتیک در واقع از بین بسیاری از اکتشافات ژنتیک قرن بیست حاصل شد. مثلاً نشان دادن این که بعضی خصیصه‌ها به طور مستقیم از طریق مکانیسم یک ژن به ارث می‌رسند بسیار آسان بود. بیماری‌های تباکننده‌ای مانند کم‌خونی سلول داسی شکل (sickle-cell) (بیماری هانتینگتون، و بیماری تی-ساکس (Tay-sachs) را می‌توان به یک جایگاه نسبت داد. در نهایت، این دیدگاه فقط در موارد ساده وراثت مفید بوده است. وراثت این گونه بیماری‌ها بسیار نادر است، و احتمالاً «کمتر از ۵ درصد» بیماری‌های شناخته شده را تشکیل می‌دهد.^(۱۰) با این وجود این نظریه تک-ژن، تک - خصیصه هنوز در بعضی از محافل علمی و در میان عموم جامعه رواج دارد. علیرغم این که ناتوانی دانش در فهم بیماری‌های شایع و مهلکی نظیر سرطان، بیماری‌های قلبی و دیابت از نظر ژنتیکی که همه آن‌ها ممکن است همه ساله زندگی بسیاری را پایان دهند و همه آن‌ها علل پیچیده‌ای دارند که هم مربوط به ژنتیک است و هم مربوط به محیط انسان است. اگر ژنتیک در قرن بیستم ژن به ژن در جستجوی منشاء خصایص ارشی تکنولوژی‌های ژنومیک دارند راه‌های نوین اندیشیدن درباره مکانیسم وراثت را می‌گشایند.

ژن‌ها سرنوشت ما نیستند، و چنین ادعایی پیچیدگی شکفت‌انگیز و امکانات ژن‌های ما را دست کم می‌گیرد. اگر نقش ژن‌ها در زندگی ما به این سادگی‌ها



باروزاروس چهل فوتی همه روزه به بازدیدکنندگان موزه تاریخ طبیعی در نیویورک خوش آمد می‌گوید. این نمونه شگفتانگیز بی‌درنگ توجه بازدیدکنندگان را به زندگی دایناسورها جلب می‌کند.

نیست، پس چرا به خواندن این کتاب ادامه دهیم؟ مگر نه این است که شما دارید «راهنمای کاربران» را در مورد زن‌هایتان می‌خواهید و ممکن است از ما انتظار داشته باشید تا شگفتی‌های رمز ژنتیک را آشکار سازیم. ما از ژنوم و امکان تغییر زندگی مان به شیوه‌های متعدد بسیار خرسندیم، اما زن‌ها و انقلاب ژنومیک چیزی بیشتر از کنترل خداگونه و داروی همگانی همه دردهاست که غالباً به آن‌ها نسبت می‌دهند. با خواندن این کتاب درباره افسانه‌ها و واقعیت‌های ژنوم آگاهی می‌یابید و با این کار خود را آماده می‌سازید تا یک شرکت‌کننده آگاه در تغییرات باورنکردنی آینده باشید. در صفحات آینده از جمله چیزهایی که یاد خواهید گرفت فارماکوژنومیک و پزشکی اختصاصی، مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی کشاورزی، و نقش ژنومیک در یاری به فهم بهتر میراث تکاملی مان است. باید به یاد داشته باشیم که ردیف یابی ژنوم انسانی فقط اولین گام است، و علیرغم نویدهای آینده، ژنومیک هنوز در دوران کودکی خود است. احتمالاً ما حتی نمی‌توانیم بعضی از چیزهای آینده را به تصور درآوریم، قدرت تخیل ما فاقد مهارت‌های تکنولوژیکی و بیولوژیکی است تا بتواند آینده را ورای افسانه‌های علمی ببیند. اگر خود را در زمینه ژنوم آموزش بدھیم بدون شک مهارت‌های تخیلی مان را بهبود داده و ما را قادر می‌سازد تا در این دوران شگفت‌انگیز یک شرکت‌کننده باشیم. به کار گرفتن ژنوم پرسش‌ها و دورراهی‌هایی را در پیش ما به عنوان یک فرد، خانواده، ملت و حتی یک گونه می‌گذارد. ما مجبوریم تا در مورد سلامتی، غذا، استفاده از جهان طبیعی خود، و مسئولیت نسبت به نسل آینده تصمیم‌هایی بگیریم.

به ژنوم خوش آمدید.

کشف

بخش

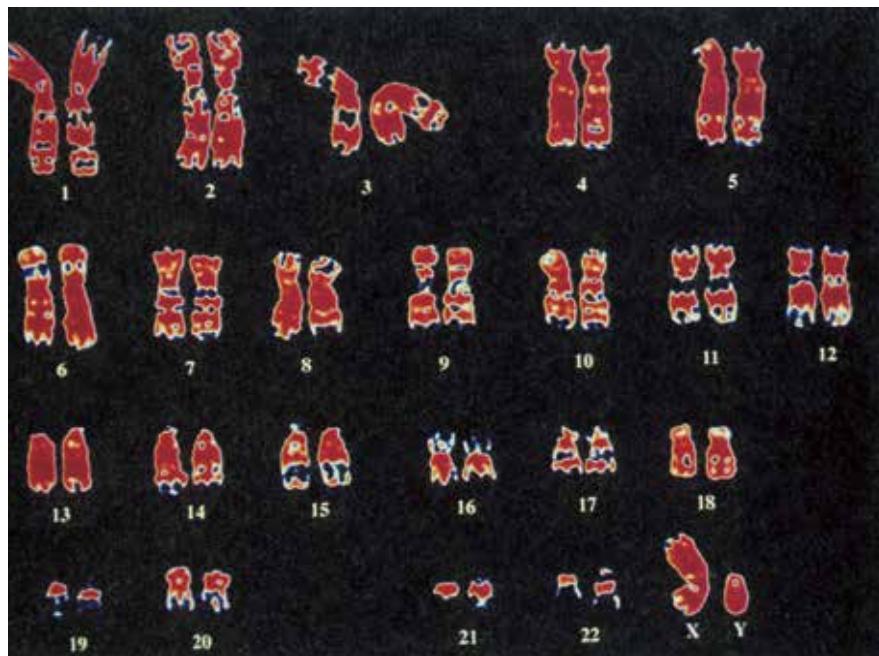
در بیشتر قرن نوزدهم و تمام مدت قرن بیستم دانشمندان کوشش داشتند تا پایه‌های زیست‌شناسی و راثت را کشف کنند. با کشف مکانیسم‌های اصلی و راثت در اواسط قرن نوزدهم توسط گرگور مندل، ژنتیک زاده شد و بشریت اولین گام کوچک خویش را به سوی گشودن رمز ژنتیک برداشت. و راثت دیگر فقط در حوزه کار فیلسوافان و کشاورزان بود. در واقع، اکتشافات مندل صحنه را برای پیشرفت‌های عمدۀ ژنتیک در قرن بیستم آراست و به آغاز یک سلسله از اکتشافاتی یاری رساند که به ردیف یابی ژنوم انسان منجر شد. این عصر اکتشافات، از مندل تا ردیف یابی ژنوم انسان، موضوع این بخش از کتاب است. فصل ۱ درباره اصول زیست‌شناسی است و داستان تکامل ژنتیک را با بررسی بعضی از مهم‌ترین اکتشافات این رشته باز می‌گوید — اکتشافاتی که پیدایش ژنتیک را ممکن ساخت. فصل ۲ اختصاصاً به پیدایش تکنولوژی‌های ردیف یابی ژنتیک و ژنومیک می‌پردازد. سرانجام فصل ۳ ژنوم خود انسان و شیوه‌هایی را که با آن‌ها، ژنوم را کاویده و در حال و آینده چگونه از آن‌ها بهره‌برداری کنیم را بررسی می‌کند.

۱

فصل

از مندل تا ملکوں

بدون هیچ جار و جنجالی می خواهیم ژنوم انسانی را به شما نشان دهیم!



این شکل که کاریوتیپ... [شکل ۳ رنگی را بینید]

در این عکس [شکل ۳] که به کاریوتیپ مشهور است، ۴۶ کروموزوم انسان دیده می شود که سازه های فیزیکی در هسته سلول هستند و تقریباً تمام مواد ژنتیکی ما

را که ژنوم نامیده می‌شود، در بر دارند. تقریباً در تمام سلول‌های بدن انسان ۲۲ جفت کروموزوم و دو کروموزوم تعیین‌کننده جنسیت وجود دارد. مارپیچ‌های دوگانه‌ای که کروموزوم‌های ما را می‌سازند از اسید دزوکسی ریبونوکلئیک، که DNA نیز نامیده می‌شود تشکیل شده‌اند که تقریباً در آن‌ها ۳۰ هزار ژن وجود دارد. این سلول‌ها به سلول‌های سوماتیک معروف هستند و تقریباً در تمام سلول‌ها به جز سلول‌های تولیدمثل وجود دارند.

انسان‌ها نیز سلول‌هایی با ۲۳ کروموزوم غیرجفت دارند. در این سلول‌ها کروموزوم از یک مارپیچ دوگانه DNA تشکیل شده که حاوی تقریباً ۳۰ هزار ژن است. این سلول‌ها را سلول‌های جنسی (grem cells) می‌نامند که اسپرم و تخمک هستند و برای تولیدمثل ساخته می‌شوند. این سلول‌های جنسی می‌توانند یک ژنوم و یا بیش از ۳ میلیارد جفت باز اسیدهای نوکلئیک را در خود جای دهند.

کروموزوم‌ها تا حدودی مانند داریست‌های ژنتیک هستند – آن‌ها ردیف طولانی و خطی نوکلئوتیدها یا جفت‌های باز را که رمز ژنتیکی ما را می‌سازند در محل نگاه می‌دارند. چهار نوکلئوتید متفاوت این رمز را می‌سازند. آذنین (adenine)، تیمین (thymine)، گوانین (guanine) و سیتوزین (cytosine). این چهار نوکلئوتید را با چهار حرف C,G,T,A نمایش می‌دهند. در طول این داریست ژن‌های ما قرار دارند که از DNA تشکیل شده‌اند که بنیادی ترین واحد (بلوک) ساختمانی حیات است. در پروژه ژنوم انسان دانشمندان فقط ترتیب ردیف‌های DNA را پیدا نمی‌کنند، بلکه در ابتدای پیدا کردن و بررسی ژن‌هایی هستند که بر روی کروموزوم‌های ما قرار دارند. اما همه DNA‌ها دارای ژن نیستند. قطعات دراز بین ژن‌ها به نام ناحیه بین ژنی یا بدون رمز مشهورند. و حتی در درون ژن‌ها که بعضی از DNA‌ها کاربردی ندارند DNAی «بیفا یده» محسوب می‌شوند. این نواحی که اینtron (intron) نامیده می‌شود در بین بخش‌های مفید ژن یا اگزون‌ها (exons) قرار دارند. اصطلاح DNA بیفا یده ممکن است نام نادرستی باشد. بعضی از دانشمندان معتقدند که این بخش‌های بدون رمز DNA ممکن است در تنظیم کار ژن‌ها نقش داشته باشند.^(۱) برخلاف ژنوم انسان و همه ژنوم‌های یوکاریوت دیگر، ژنوم باکتری‌ها حاوی اینtron نیست و نواحی بین ژنی بسیار کوتاهی دارند.

بگذارید بازدید از ژنوم انسان را با یک درس ابتدایی از اصطلاحات ژنوم

شروع کنیم. این که ژنتیک واقعاً چیست و با ژنومیک چه تفاوتی دارد؟ ژنتیک مطالعه مکانیسم وراثت است. تفاوت بین ژنتیک و ژنومیک در میزان آن است. متخصصین ژنتیک ممکن است یک یا چند خصیصه انسان را مطالعه کنند. در ژنومیک تمام مجموعه ژن‌ها، یا دست کم بسیاری از آن‌ها بررسی می‌شود تا بینند چه گونه تمامی شبکه ژن‌ها بر روی خصایص مختلف تأثیر می‌گذارند. هدف اساسی پروژه ژنوم انسان ردیف‌یابی تمام DNA‌ی موجود در ژنوم انسان بود. ردیف‌یابی ژنوم به زبان ساده یعنی رمزگشایی ترتیب خطی DNA که ژنوم را می‌سازد.

در جانوران بخش اعظم مواد ژنتیک در هسته سلول یافت می‌شود. در پروژه ژنوم انسان بر روی بیش از ۳ میلیارد جفت باز DNA‌های هسته مطالعه می‌شود. مقدار ناچیزی از DNA نیز در میتوکندریا، که یک سازه سلولی که مسئول تولید انرژی درون سلول است یافت می‌شود. در حالی که در ژنوم هسته‌ای انسان بیش از ۳ میلیارد جفت باز DNA و حداقل ۳۰ هزار ژن وجود دارد، در ژنوم میتوکندریای انسان ۱۶۵۶۸ باز و ۳۷ ژن وجود دارد.^(۲) DNA میتوکندریا (mtDNA) همانند باکتری‌ها، نواحی بین ژنی کوتاهی دارد و ژن‌های آن اینtron ندارد. یکی دیگر از مشخصات جالب DNA میتوکندریا این است که همیشه از سوی مادر به ارث می‌رسد. از این‌رو موضوع DNA میتوکندریا، مطالعه و بی‌گیری پدیده تکامل در جنس مؤنث را بسیار مفید ساخته است. این اکتشافات تا حدودی با ردیف‌یابی میتوکندریای DNA ممکن شده است. [شکل ۴]

اما در مورد وراثت چطور؟ در اساسی ترین مفهوم آن باید این طور فکر کنیم که وراثت انتقال یک خصیصه از یک نسل به نسل بعدی است. موقعی که در این کتاب در مورد وراثت صحبت می‌کنیم، به شیوه‌هایی اشاره داریم که از آن طریق خصایص توسط ژن‌ها از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شوند. وراثت گاهی برای توصیف انتقال خصایص فرهنگی نیز به کار می‌رود. چنین خصایصی به شیوه‌های مختلفی اشتراک پیدا می‌کنند، از جمله قوانین، راهنمایی والدین و نهادهای فرهنگی. با این وجود، برخلاف ژنتیک، قوانین طبیعی بر ماهیت این گونه انتقال‌ها دخالتی ندارند. فقط ژن‌ها می‌توانند اطلاعات ژنتیکی را در بین نسل‌ها با خود حمل کنند.

ژن‌ها چیستند؟ ژن‌ها بخش‌هایی از DNA و واحدهای بنیادین وراثت در تمام ارگانیسم‌ها هستند. دو واژه ژن‌ها و DNA غالباً به جای همدیگر به کار می‌روند.