

چند شکلی های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ژنوم

دکتر محمدرضا نصیری

عضو هیئت علمی دانشگاه فردوسی مشهد

سرشناسه: نصیری، محمدرضا، ۱۳۴۶-
 عنوان و نام پدیدآور: چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ژنوم/ محمدرضا نصیری؛ ویراستار علمی منصور مشرقی.
 مشخصات نشر: مشهد: دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۹۶.
 مشخصات ظاهری: ۲۳۶ ص. مصور، جدول، نمودار.
 فروست: انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد؛ شماره ۶۸۶.
 شابک: ISBN: 978-964-386-361-6
 وضعیت فهرست نویسی: فیپا.
 یادداشت: واژه نامه.
 یادداشت: کتاب نامه.
 یادداشت: نمایه.
 موضوع: چندشکلی های تک نوکلئوتیدی
 موضوع: Single nucleotide polymorphisms
 شناسه افزوده: مشرقی، منصور، ویراستار
 شناسه افزوده: دانشگاه فردوسی مشهد.
 شناسه افزوده: Ferdowsi University of Mashhad
 رده بندی کنگره: ۱۳۹۶ ع ۹۶۳ / ۴۴۷ QH
 رده بندی دیویی: ۵۷۲/۸۸
 شماره کتابشناسی ملی: ۵۰۷۲۳۲۷

چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ژنوم



پدیدآورنده: دکتر محمدرضا نصیری
 ویراستار علمی: دکتر منصور مشرقی
 مشخصات: وزیری، ۵۰۰ نسخه، چاپ اول، زمستان ۹۶
 چاپ و صحافی: چاپخانه دانشگاه فردوسی مشهد
 بها: ۱۳۰/۰۰۰ ریال

مراکز پخش:

فروشگاه و نمایشگاه کتاب پردیس: مشهد، میدان آزادی، دانشگاه فردوسی مشهد، سازمان مرکزی،
 جنب سلف یاس تلفن: ۳۸۸۳۳۷۲۷ (۰۵۱)
 مؤسسه کتابیران: تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان لبافی نژاد، بین خیابان فروردین و اردیبهشت،
 شماره ۲۳۸ تلفن: ۶۶۴۹۴۴۰۹-۶۶۴۸۴۷۱۵ (۰۲۱)
 مؤسسه دانشسیران: تهران، خیابان انقلاب، خیابان منیری جاوید (اردیبهشت) نبش خیابان نظری،
 شماره ۱۴۲ تلفکس: ۶۶۴۰۰۲۲۰-۶۶۴۰۰۱۴۴ (۰۲۱)

<http://press.um.ac.ir>

Email: press@um.ac.ir

تقدیم به تمام کسانی که در تعلیم و تربیت این حقیر نقش داشته اند

Press.um.ac.ir

Press.um.ac.ir

فهرست

پیشگفتار.....	۱۱
فصل ۱. چندشکلی های ژنتیکی.....	۱۳
۱-۱ مقدمه.....	۱۳
۲-۱ جهش ژنتیکی.....	۱۸
۳-۱ تقسیم بندی جهش ها.....	۱۸
۱-۳-۱ جهش ژنومی.....	۱۹
۱-۲-۳ جهش کروموزومی.....	۱۹
۳-۳-۱ جهش ژنی.....	۱۹
۴-۱ تقسیم بندی جهش ها بر اساس اثر آن ها بر پروتئین سازی.....	۲۰
۱-۴-۱ جهش مترادف.....	۲۱
۲-۴-۱ جهش بد معنی.....	۲۱
۳-۴-۱ جهش بی معنی.....	۲۱
۵-۱ چندشکلی های تک نوکلئوتیدی.....	۲۲
۶-۱ مناطق وقوع چندشکلی های تک نوکلئوتیدی.....	۲۵
۷-۱ ضرورت و اهمیت مطالعه SNP ها.....	۲۷
۱-۷-۱ آسان بودن تعیین ژنوتیپ.....	۲۷
۲-۷-۱ جهش پذیری کم.....	۲۷
۳-۷-۱ پوشش دهی بالای سطوح ژنوم.....	۲۸
۸-۱ نامگذاری SNP ها.....	۲۸
۹-۱ تحقیقات بر روی SNP ها.....	۲۹
منابع.....	۳۱

فصل ۲. کاربردهای چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی.....	۳۳
۱-۲ مقدمه.....	۳۳
۲-۲ تشخیص حاملان بیماری‌های ژنتیکی.....	۳۶
۱-۲-۲ نقص چسبندگی گلبول‌های سفید گاو.....	۳۶
۲-۲-۲ نقص در آنزیم اوریدین مونوفسفات سنتاز.....	۳۸
۳-۲-۲ ناهنجاری پیچیدگی ستون فقرات.....	۴۰
۴-۲-۲ سندرم بره عنکبوتی.....	۴۱
۵-۲-۲ چسبندگی انگشتان.....	۴۲
۶-۲-۲ نقص در ساخت آنزیم آرژنینو سوکسینات سنتاز.....	۴۳
۷-۲-۲ کوتولگی.....	۴۴
۸-۲-۲ بیماری ژنتیکی انباشتگی عمومی گلیکوژن.....	۴۴
۳-۲ نقش چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در بروز یا ایجاد برخی دیگر از بیماری‌ها.....	۴۵
۴-۲ تشخیص احتمال ابتلا به بیماری‌های سرطانی.....	۴۷
۱-۴-۲ چندشکلی ژنتیکی در ژن‌های BRCA و BRCA2.....	۴۸
۲-۴-۲ چندشکلی ژنتیکی در ژن BRAF.....	۵۰
۳-۴-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن VEGF.....	۵۱
۵-۲ ژنتیک داروها (فارماکوژنتیک).....	۵۲
۱-۵-۲ SNP ها و مقاومت دارویی.....	۵۴
۲-۵-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در مطالعات اعتیاد به مواد مخدر.....	۶۷
۳-۵-۲ فارماکوژنتیک مرتبط با درمان معتادان.....	۷۴
۶-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در صفات مختلف.....	۷۵
۱-۶-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن کاپاکازین.....	۷۵
۲-۶-۲ چندشکلی در ژن کالین.....	۷۶
۳-۶-۲ چندشکلی در ژن کالپاستاتین.....	۷۸
۴-۶-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن بتالاکتوگلوبولین.....	۷۹
۵-۶-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن لپتین.....	۸۰
۶-۶-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن پرولاکتین.....	۸۱
۷-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در تشخیص اختصاصی گونه‌ها.....	۸۳
۸-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در تشخیص تقلب‌ها.....	۸۴

۸۵	۱-۸-۲ تشخیص تقلب در پودر ماهی.....
۸۶	۲-۸-۲ تشخیص تقلب در مواد غذایی انسانی.....
۸۶	۳-۸-۲ تشخیص افتراقی گونه‌ها.....
۸۹	۹-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در تشخیص انساب.....
۸۹	۱۰-۲ چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی در تشخیص هویت.....
۹۳	منابع.....

فصل ۳. روش‌های تشخیص چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی..... ۹۹

۹۹	۱-۳ مقدمه.....
۱۰۰	۱-۱-۳ روش‌های مبتنی بر دورگه‌سازی (هیبریداسیون).....
۱۰۴	۲-۲-۳ روش‌های مبتنی بر واکنش‌های آنزیمی.....
۱۰۵	۱-۲-۳ تفاوت طول قطعه‌های حاصل از هضم (RFLP).....
۱۱۰	۲-۲-۳ سیستم بازتاب تکثیر جهشی (ARMS).....
۱۱۳	۳-۲-۳ گسستگی تهاجم.....
۱۱۵	۴-۲-۳ بسط آغازگر.....
۱۱۸	۵-۲-۳ روش Taq Man Probe.....
۱۱۹	۶-۲-۳ SNIPlex™.....
۱۲۰	۷-۲-۳ آزمایش اتصال الیگونوکلئوتید (OLA).....
۱۲۲	۳-۳ روش‌های مبتنی بر خصوصیات فیزیکی مولکول DNA.....
۱۲۲	۱-۳-۳ چندشکلی فرم فضایی رشته‌های منفرد.....
۱۲۷	۲-۳-۳ الکتروفورز ژل شیب دمایی.....
۱۳۰	۳-۳-۳ کروماتوگرافی واسرشت ساز مایع با عملکرد بالا.....
۱۳۰	۴-۳-۳ ذوب با تفکیک بالا آمپلیکون کامل.....
۱۳۶	۴-۳ توالی‌یابی.....
۱۳۶	۱-۴-۳ روش ماکسیم گیلبرت.....
۱۳۸	۲-۴-۳ روش سانگر.....
۱۳۸	۳-۴-۳ روش خودکار.....
۱۴۲	۴-۴-۳ روش‌های توالی‌یابی نسل آینده.....
۱۵۸	۵-۳ کاربردهای توالی‌یابی نسل جدید.....

۱۵۸.....	۳-۵-۱ شناسایی RNAهای غیر کدکننده.....
۱۵۹.....	۳-۵-۲ مطالعات متاژنومیکس.....
۱۵۹.....	۳-۵-۳ مطالعات اپی ژنتیک.....
۱۵۹.....	۳-۵-۴ بیان ژن: توالی‌یابی ترانس کریپتوم.....
۱۶۰.....	۳-۵-۵ شناسایی جهش‌ها.....
۱۶۰.....	منابع.....

فصل ۴. SNPها و کاربرد آن‌ها در مطالعات ژنوم..... ۱۶۳

۱۶۳.....	۴-۱ مقدمه.....
۱۶۴.....	۴-۲ تراشه تعیین ژنوتیپ DNA.....
۱۶۵.....	۴-۲-۱ مقایسه SNP با میکروستلایت در اسکن ژنومی بیماری‌های پیچیده.....
۱۶۷.....	۴-۳ SNPهای ژنوم انسان.....
۱۶۸.....	۴-۳-۱ برخی تراشه‌های تعیین ژنوتیپ نشانگرهای انسانی.....
۱۷۰.....	۴-۴ SNP و ژنوم حیوانات اهلی.....
۱۷۰.....	۴-۴-۱ SNPهای ژنوم گاو.....
۱۷۷.....	۴-۴-۲ SNPهای ژنوم گوسفند.....
۱۷۸.....	۴-۵ اهمیت SNP در مطالعات ژنومی.....
۱۷۸.....	۴-۵-۱ بررسی ژنتیکی صفات کمی.....
۱۷۹.....	۴-۵-۲ روش ژن کاندید.....
۱۷۹.....	۴-۵-۳ روش نقشه‌یابی QTL.....
۱۸۰.....	۴-۶ نقشه‌یابی QTL.....
۱۸۰.....	۴-۶-۱ طرح‌های آزمایشی نقشه‌یابی QTL.....
۱۸۰.....	۴-۶-۲ تقسیم‌بندی QTL ها.....
۱۸۱.....	۴-۶-۳ روش‌های آماری مکان‌یابی QTL.....
۱۸۳.....	۴-۷ انتخاب ژنومی (ارزیابی ژنومی).....
۱۸۳.....	۴-۸ مطالعات پیوستگی.....
۱۸۴.....	۴-۸-۱ مطالعات ژن کاندید.....
۱۸۴.....	۴-۸-۲ مطالعات ناحیه کاندید.....
۱۸۵.....	۴-۸-۳ مطالعات GWAS.....
۱۸۶.....	منابع.....

فصل ۵. چندشکلی های تک نوکلئوتیدی و چگونگی استفاده از پایگاه داده ها	۱۸۷
۱-۵ مقدمه	۱۸۷
۲-۵ بیوانفورماتیک، کشف و آنالیز SNP	۱۸۸
۳-۵ بانک های اطلاعاتی SNP (SNPdb)	۱۹۰
۴-۵ معرفی تعدادی از سایت های مرتبط با SNP	۱۹۰
۵-۵ ساختار بانک های اطلاعاتی SNP	۲۰۸
۶-۵ آنالیز SNP در پایگاه NCBI	۲۰۹
۷-۵ شناسایی SNP	۲۱۳
۸-۵ تفسیر SNP	۲۱۴
۹-۵ تجزیه و تحلیل SNP های ناحیه کد کننده	۲۱۵
۱۰-۵ بررسی SNP های غیر مترادف	۲۱۷
۱۱-۵ ثبت توالی در بانک جهانی ژن	۲۱۷
۱۲-۵ شماری از توالی های ثبت شده توسط نصیری و همکاران در NCBI GenBank	۲۲۱
منابع	۲۲۹
واژه نامه	۲۳۱
نمابه	۲۳۵

Press.um.ac.ir

پیشگفتار

مطالعه چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (که در اصطلاح single nucleotide polymorphism (SNP) یا Snip خوانده می‌شوند) یکی از مباحث جالب و مفید در حوزه ژنتیک مولکولی است. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین حالت تنوع ژنتیکی در ژنوم انسان‌اند و بیش از ۹۰ درصد تنوع ژنتیکی را پوشش می‌دهند؛ لذا، مطالعه آن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. حدود ۱۰ میلیون SNP در ژنوم انسان وجود دارد که بین ۵۰ تا ۲۵۰ هزار از آن‌ها دارای تأثیرات بیولوژیکی هستند. فراوانی و پراکندگی این گونه چندشکلی‌ها در ژنوم، موجب کارایی بالای آن‌ها در تمام سطوح شده است. SNP‌ها در نواحی مختلف یک ژن همچون اگزون، اینترون، نواحی بین ژنی، 5'-UTR، 3'-UTR و پروموتور یافت می‌شوند. وجود SNP ممکن است منجر به تغییر در اسیدآمین‌ها ترجمه شونده توسط ژن و یا فقط باعث ایجاد چندشکلی ژنتیکی و نهایتاً تنوع ژنتیکی شود. حضور SNP در نواحی کدکننده می‌تواند سبب تغییر در ساختار و عملکرد بیولوژیکی پروتئین‌ها شود. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی موجود در پروموتور ژن یا نواحی اینترونی، رونویسی ژن، پایداری RNA و در نهایت بیان پروتئین مربوطه را ممکن است تحت تأثیر قرار دهند. SNP‌ها به عنوان نشانگرهای ژنتیکی مؤثر در مطالعات ژنومی شناخته شده‌اند و امروزه با استفاده از روش‌های آماری به خوبی ارتباط مؤثر SNP‌ها با احتمال ابتلا به بیماری‌ها، تشخیص هویت، بیماری‌های ژنتیکی، مطالعات فارماکوژنتیک و مطالعات QTL (quantitative trait locus) واکاوی شده است. با مطالعه SNP‌ها می‌توان به اطلاعاتی در مورد استعداد ژنتیکی افراد برای ابتلا به یک بیماری خاص دست یافت و یا تشخیص یک بیماری ژنتیکی را تأیید نمود. با توجه به گستردگی زیاد SNP‌ها در سراسر ژنوم، احتمال اینکه حداقل یکی از این نشانگرها با تنوع موجود در جایگاه مؤثر بر صفات مختلف و از جمله صفت کمی پیوسته باشند بسیار زیاد است. بنابراین، تنوع موجود در جایگاه صفت کمی به کمک تنوع موجود در جایگاه SNP‌ها قابل ردیابی است. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی پایه مطالعات فارماکوژنومیک قرار گرفته‌اند. بعضی داروها از تأثیرات قابل توجهی روی برخی بیماران برخوردارند، در حالی که بر روی جمعیت دیگری از افراد، فاقد چنین اثری‌اند. در مطالعات فارماکوژنومیک، SNP‌ها به دلیل وراثت پایدار، دو آللی بودن و در نتیجه آسان بودن تخمین میزان نسبت جمعیت، به یک نشانگر انتخابی مناسب تبدیل شده‌اند.

با توجه به اهمیت SNP‌ها، مطالعه و بررسی بیشتر آن‌ها یکی از وظایف مراکز تحقیقاتی و تشخیصی است. اینجانب در چند سال اخیر به کمک دیگر همکاران محترم، تجارب ارزشمندی در زمینه‌های مختلف

مباحث مرتبط با SNPها در دانشکده کشاورزی و پژوهشکده فناوری زیستی دانشگاه فردوسی مشهد به دست آوردیم که بسیاری از نتایج را به صورت پایان نامه دانشجویان تحصیلات تکمیلی و نیز مقالات در نشریات معتبر علمی منتشر نموده ایم. با توجه به تجارب ارزشمند به دست آمده، بر آن شدیم تا در جهت گسترش دانسته‌ها در زمینه ژنتیک مولکولی، SNPها مجموعه حاضر را تألیف و در اختیار پژوهشگران محترم این حوزه قرار دهیم.

کتاب حاضر مشتمل بر پنج فصل است که در فصل اول به مباحث کلی در مورد SNP پرداخته شده است. کاربردهای SNP و روش‌های تشخیص SNP از بحث‌های اصلی کتاب هستند و در دو فصل به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند. روش‌های توالی‌یابی نسل جدید از مباحث جذاب در بحث روش‌های تشخیص SNP می‌باشد که در فصل چهارم به آن پرداخته شده است. فصل پنجم کتاب به مباحث بیوانفورماتیک SNP اختصاص یافته است.

لازم به یادآوری است در تألیف حاضر سعی شده تا تمام مطالب لازم در حوزه ژنتیک مولکولی SNPها ارائه شود. ولی بی‌شک تألیف هر کتابی خالی از اشکال نخواهد بود که بدینوسیله از خوانندگان عزیزپوزش می‌طلبیم. مطالعه کتاب حاضر را به کلیه همکاران محترم دانشگاهی و مراکز تحقیقاتی و نیز دانشجویان محترم مقاطع مختلف تحصیلی رشته‌های کشاورزی، علوم پایه و پزشکی توصیه و آماده دریافت نظرها و پیشنهادهای ارزشمند همه این دوستان گرامی در راستای بهبود و ارتقاء در چاپ‌های بعد می‌باشم. در اینجا برخود واجب می‌دانم که از تلاش صادقانه و ویراستار علمی محترم جناب آقای دکتر مشرقی کمال تشکر را داشته باشم. همچنین تشکر ویژه از دوستان و همکاران خودم آقایان دکتر محسن دانش مسگران، دکتر مجتبی طهمورث پور، دکتر احمد رضا بهرامی، دکتر حسام دهقانی و خانم دکتر مریم مقدم متین دارم که همواره مشوق و راهنمای من بودند. یاد و خاطره دوست و همکار عزیزم مرحوم دکتر محمد رضا باسامی را نیز گرامی می‌دارم.

در پایان از تمام دانشجویان عزیزم چه در مقطع دکتری و چه در مقطع کارشناسی ارشد که برخی از آنها فارغ التحصیل شده‌اند و به نحوی در آماده‌سازی کتاب حاضر راقم این سطور را یاری رساندند، کمال تشکر را دارم. آقایان دکتر شاهرخ قوتی رودسری، دکتر علی جوادمنش، دکتر رضا پسندیده، مهندس حمید آریان نژاد، دکتر محمد دوستی، دکتر مرتضی بی طرف، دکتر مرتضی مهدوی، دکتر زهرا رودباری، دکتر خدیجه نصیری، دکتر آیه صدر، دکتر جعفر مسافر، دکتر غلامرضا داشاب، دکتر سیددخت و دکتر علی فروهر مهر و همچنین مهندس رضائی خراسانی، مهندس نوروزی، خانم مهندس قلی‌زاده و خانم مهندس معصومه و کیلی از غندی.

محمد رضا نصیری

تابستان ۹۶