



# ژنومیک آماری

(با تاکید بر نقشه‌یابی پیوستگی و تجزیه QTL)

## Statistical Genomics

(Linkage Mapping and QTL Analysis)

تالیف

دکتر رضا درویش زاده

دکتر حیدر عزیزی

مهندس پرویز گودرزی مگری

دکتر حمید حاتمی ملکی



عنوان و نام پدیدآور: ژنومیک آماری (با تاکید بر نقشه یابی پیوستگی و تجزیه QTL) = **Statistical (Linkage mapping and QTL analysis) /** تالیف رضا درویش زاده... [و دیگران]:

ویراستار علمی بابک عبدالمهی؛ ویراستار ادبی بهمن نزهت.	
مشخصات نشر :	ارومیه: دانشگاه ارومیه، انتشارات، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری :	۲۳۴ص: مصور، جدول، نمودار.
فروست :	انتشارات دانشگاه ارومیه: ۲۹۱.
شابک :	978-600-8681-80-9
یادداشت :	تالیف رضا درویش زاده، حیدر عزیزی، پرویز گودرزی مگری و حمید حاتمی ملکی
یادداشت :	کتابنامه: ص. [۲۲۳] - ۲۳۴.
موضوع :	ژنومیکس -- روش های آماری (Genomics -- Statistical methods)
موضوع :	ژن نگاشت (Gene mapping)
شناسه افزوده :	درویش زاده، رضا، ۱۳۵۸ -
شناسه افزوده :	عبدالمهی، بابک، ۱۳۶۱ -، ویراستار
شناسه افزوده :	انتشارات دانشگاه ارومیه.
رده بندی کنگره :	۴/۴۳۸QH
رده بندی دیویی :	۸۶۳۳۰۷۲۷/۵۷۲
شماره کتابشناسی ملی:	۷۵۴۲۵۴۶
وضعیت رکورد :	فیبا
کد پیگیری :	۷۵۴۱۸۵۵

مرکز انتشارات دانشگاه ارومیه

ارومیه، کیلومتر ۱۱ جاده سرو، صندوق تلفن: ۳۱۹۴۲۲۷۴ - ۳۲۷۷۹۹۳۰ - ۰۴۴ - دورنگار ۳۲۷۷۹۹۳۰

عنوان: ژنومیک آماری (با تاکید بر نقشه یابی پیوستگی و تجزیه QTL)

تالیف: رضا درویش زاده، حیدر عزیزی، پرویز گودرزی مگری و حمید حاتمی ملکی

ناشر: انتشارات دانشگاه ارومیه

لیتوگرافی، چاپ و صحافی: قم، نشر هم میهن ۰۹۱۰۲۸۰۷۰۲۱

نوبت چاپ: اول

سال چاپ: ۱۴۰۰

شمارگان: ۲۰۰ نسخه

قیمت پشت جلد: ۷۰۰۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۸۶۸۱-۸۰-۹

مراکز پخش:

موسسه کتابیران: تهران، خیابان لبافی نژاد، بین فروردین و اردیبهشت، پلاک ۲۳۸

تلفن: ۶-۶۶۴۸۴۷۱۵ و ۶۶۴۱۴۴۷۴ و ۶۶۴۹۴۴۰۹

مرکز انتشارات دانشگاه ارومیه: ارومیه، کیلومتر ۱۱ جاده سرو، صندوق تلفن: ۳۱۹۴۲۲۷۴ - ۳۲۷۷۹۹۳۰ - ۰۴۴



## «فهرست مطالب»

صفحه

عنوان

### فصل اول: مقدمه‌ای بر ژنومیکس و نشانگرهای مولکولی

- ۱-۱- مقدمه‌ای بر مفهوم و اهمیت علم ژنومیکس ..... ۱
- ۲-۱- تعاریف و طبقه‌بندی‌های علم ژنومیکس ..... ۳
- ۳-۱- نقشه‌یابی ژنوم و انواع روش‌های آن ..... ۶
- ۴-۱- نشانگرهای مولکولی ..... ۹
- ۱-۴-۱- ویژگی‌های یک نشانگر ایده‌آل ..... ۱۳
- ۲-۴-۱- طبقه‌بندی انواع مختلف نشانگرها ..... ۱۴
- ۳-۴-۱- کاربرد نشانگرهای مولکولی در علوم گیاهی ..... ۱۸
- ۱-۳-۴-۱- تکامل و فیلوژنی ..... ۱۸
- ۲-۳-۴-۱- بررسی و ارزیابی هتروزیس ..... ۱۸
- ۳-۳-۴-۱- شناسایی گیاهان هاپلوئید/دپلوئید و تعیین ژنوتیپ ارقام ..... ۱۹
- ۴-۳-۴-۱- ارزیابی تنوع ژنتیکی ..... ۱۹
- ۵-۳-۴-۱- نقشه‌یابی ژنتیکی ..... ۲۰
- ۶-۳-۴-۱- نقشه‌یابی مکان‌های کنترل کننده صفات کمی (QTL) ..... ۲۰

### فصل دوم: پیوستگی و نوترکیبی بین ژنی

- ۱-۲- پیوستگی ژن‌ها و برخی مفاهیم مرتبط با آن ..... ۲۵
- ۱-۱-۲- مقدمه ..... ۲۵
- ۲-۱-۲- پیوستگی کامل ..... ۲۶
- ۳-۱-۲- پیوستگی ناقص ..... ۲۷
- ۴-۱-۲- تشخیص پیوستگی ژن‌ها ..... ۲۹
- ۵-۱-۲- تداخل و انطباق ..... ۲۹
- ۲-۲- نوترکیبی و ارتباط آن با پیوستگی ژن‌ها ..... ۳۰
- ۱-۲-۲- انواع طرح‌های تلاقی والدین ..... ۳۱

- ۲-۲-۲- برآورد حداکثر درست‌نمایی فراوانی نوترکیبی ..... ۳۵
- ۲-۲-۳- خطای استاندارد و آزمون معنی دار بودن ..... ۳۷
- ۲-۲-۴- برآورد نوترکیبی با استفاده از الگوریتم عددی فیشر ..... ۴۲
- ۲-۲-۵- برآورد نوترکیبی با استفاده از الگوریتم EM ..... ۴۸

### فصل سوم: نقشه‌های پیوستگی

- ۱-۳- نقشه‌های مولکولی ..... ۵۳
- ۲-۳- تئوری کروموزومی و پیوستگی ..... ۵۳
- ۳-۳- نقشه‌یابی پیوستگی ژنتیکی ..... ۵۴
- ۴-۳- توسعه جمعیت‌های نقشه‌یابی ..... ۵۵
- ۳-۴-۱- انتخاب لاین‌های والدینی ..... ۵۶
- ۳-۴-۱-۱- چند شکلی DNA ..... ۵۶
- ۳-۴-۲- خلوص والدین ..... ۵۷
- ۳-۴-۳- باروری ..... ۵۷
- ۳-۴-۴- خصوصیات سیتولوژیکی ..... ۵۸
- ۳-۴-۲- انتخاب نوع جمعیت ..... ۵۸
- ۳-۴-۳- اندازه جمعیت ..... ۶۱
- ۳-۵- تداخل و توابع نقشه‌یابی ..... ۶۴
- ۳-۶- شکل کلی و عمومی توابع نقشه‌یابی ..... ۶۶
- ۳-۷- توابع نقشه‌یابی خاص ..... ۶۸
- ۳-۷-۱- تابع نقشه‌یابی هالدین ..... ۶۸
- ۳-۷-۲- تابع نقشه‌یابی کوزامبی ..... ۶۹
- ۳-۷-۳- تابع نقشه‌یابی کارتر-فالكونر ..... ۶۹
- ۳-۷-۴- تابع نقشه‌یابی فلسنستین ..... ۷۰
- ۳-۸- تفرق و آزمون پیوستگی ..... ۷۲
- ۳-۹- برآورد حداکثر درست‌نمایی (MLE) فراوانی نوترکیبی ..... ۷۷
- ۳-۱۰- نسبت درست‌نمایی و آزمون پیوستگی ..... ۸۲
- ۳-۱۱- تجزیه چند نقطه‌ای و منظم کردن گروهی از نشانگرها ..... ۸۳
- ۳-۱۲- نقشه‌یابی پیوستگی با در نظر گرفتن خطای تعیین ژنوتیپ ..... ۸۵

- ۱۳-۳- نقشه‌های پیوستگی ژنتیکی در گیاهان ..... ۸۵
- ۱۴-۳- ادغام نقشه‌های پیوستگی ژنتیکی ..... ۸۶

## فصل چهارم: تجزیه آماری صفات پیچیده کمی

- ۱-۴- مقدمه‌ای بر ژنتیک کمی ..... ۹۱
- ۲-۴- تجزیه بر پایه صفت ..... ۹۸
- ۳-۴- تجزیه بر پایه نشانگر ..... ۹۹
- ۴-۴- روش‌های تجزیه بر پایه نشانگر منفرد ..... ۱۰۰
- ۱-۴-۴- فرضیه‌ها ..... ۱۰۱
- ۲-۴-۴- مقایسه میانگین نشانگرها ..... ۱۰۳
- ۳-۴-۴- تجزیه واریانس ..... ۱۰۸
- ۴-۴-۴- روش رگرسیون ..... ۱۱۰
- ۵-۴-۴- روش حداکثر درستنمایی ..... ۱۱۲
- ۵-۴- نقشه‌یابی فاصله‌ای ..... ۱۱۳
- ۱-۵-۴- فرض‌ها ..... ۱۱۳
- ۲-۵-۴- روش حداکثر درستنمایی ..... ۱۱۶
- ۶-۴- نقشه فاصله‌ای مرکب (CIM) ..... ۱۲۲
- ۱-۶-۴- اصول تهیه نقشه به روش فاصله‌ای مرکب ..... ۱۲۳
- ۲-۶-۴- مدل ..... ۱۲۴
- ۳-۶-۴- تجزیه درستنمایی ..... ۱۲۴
- ۴-۶-۴- آزمون فرضیه‌ها ..... ۱۲۶
- ۵-۶-۴- انتخاب نشانگرها به عنوان کوفاکتور ..... ۱۲۸
- ۶-۶-۴- نقشه‌یابی فاصله‌ای مرکب فراگیر (ICIM) ..... ۱۲۹
- ۷-۴- نقشه‌یابی فاصله‌ای چندگانه (MIM) ..... ۱۳۰
- ۱-۷-۴- نقشه‌یابی فاصله‌ای چندگانه و تجزیه درستنمایی ..... ۱۳۱
- ۲-۷-۴- انتخاب مدل ..... ۱۳۵
- ۳-۷-۴- برآورد ارزش‌های ژنوتیپی و اجزای واریانس اثر QTLها ..... ۱۳۹
- ۸-۴- جمعیت‌های چندگانه ..... ۱۴۲
- ۱-۸-۴- طرح‌های تلاقی ..... ۱۴۲

- ۱۴۵ ..... ۲-۸-۴ تجزیه QTL در جمعیت‌های حاصل از تلاقی‌های چندگانه
- ۱۴۷ ..... ۳-۸-۴ تجزیه ادغام شده
- ۱۴۸ ..... ۹-۴ QTL چندگانه
- ۱۴۸ ..... ۱-۹-۴ واقعیت QTL چندگانه
- ۱۴۹ ..... ۲-۹-۴ انتخاب یک گروه از مدل‌های QTL
- ۱۵۲ ..... ۳-۹-۴ QTL چندگانه با اپیستازی
- ۱۵۴ ..... ۱۰-۴ نقشه‌یابی ژنی به روش بیزین
- ۱۵۴ ..... ۱-۱۰-۴ مزایای روش نقشه‌یابی بیزین
- ۱۵۵ ..... ۲-۱۰-۴ مروری بر روش‌های آماری در نقشه‌یابی بیزین
- ۱۵۸ ..... ۳-۱۰-۴ روش‌های نقشه‌یابی بیزین
- ۱۵۸ ..... ۴-۱۰-۴ روش برآورد کاهش بیزین (BSE)
- ۱۶۱ ..... ۵-۱۰-۴ انتخاب مدل
- ۱۶۱ ..... ۶-۱۰-۴ روش حداکثر درست‌نمایی تاوانیده (PML)
- ۱۶۳ ..... ۱۱-۴ مکان‌یابی ژنی بر اساس عدم تعادل پیوستگی ژنی
- ۱۶۴ ..... ۱-۱۱-۴ چرا از نقشه‌یابی عدم تعادل پیوستگی استفاده کنیم؟
- ۱۶۷ ..... ۲-۱۱-۴ اندازه‌گیری عدم تعادل پیوستگی
- ۱۷۱ ..... ۳-۱۱-۴ عوامل مؤثر بر عدم تعادل پیوستگی
- ۱۷۵ ..... ۴-۱۱-۴ روش‌های نقشه‌یابی عدم تعادل پیوستگی
- ۱۸۰ ..... ۱۲-۴ فراتحلیل
- ۱۸۱ ..... ۱-۱۲-۴ فراتحلیل در مکان‌یابی QTLها
- ۱۸۳ ..... ۲-۱۲-۴ فراتحلیل نقشه‌های پیوستگی ژنتیکی
- ۱۸۴ ..... ۳-۱۲-۴ فراتحلیل اثرات QTL
- ۱۸۵ ..... ۱۳-۴ نقشه‌یابی به روش *in silico*
- ۱۸۶ ..... ۱-۱۳-۴ مزایا و معایب روش *IN SILICO*
- ۱۸۸ ..... ۲-۱۳-۴ روش مدل مخلوط
- ۱۸۹ ..... ۳-۱۳-۴ قدرت آماری
- ۱۹۱ ..... ۱۴-۴ اندازه نمونه، قدرت آزمون و آستانه معنی‌داری
- ۱۹۱ ..... ۱-۱۴-۴ قدرت و اندازه نمونه
- ۱۹۳ ..... ۱-۱-۱۴-۴ عوامل تعیین‌کننده اندازه نمونه مورد نیاز



۱۹۵	۴-۱۴-۱-۲- اثرات غالبیت
۱۹۵	۴-۱۴-۱-۳- اثرات پیوستگی: QTL های پیوسته چندگانه
	۴-۱۴-۱-۴- شناسایی QTL و قدرت محاسباتی در طی مراحل تجزیه مکان‌یابی
۱۹۷	
۱۹۷	۴-۱۴-۲- ارزیابی تلاقی‌ها و اندازه نمونه
۲۰۱	۴-۱۴-۳- فواصل اطمینان در مکان‌یابی QTL
۲۰۳	۴-۱۴-۴- آستانه QTL
۲۰۳	۴-۱۴-۱-۴- آستانه QTL در نقشه‌یابی فاصله‌ای
۲۰۴	۴-۱۴-۲-۴- آستانه ژنومی
۲۰۵	۴-۱۴-۳-۴- جایگشت و آستانه‌ها
۲۰۷	۴-۱۴-۵- نرخ کشف خطاها (FDR)
۲۱۱	۴-۱۵- خلاصه و دورنما

### فصل پنجم: تجزیه ارتباط نشانگر- فنوتیپ

۲۱۵	۵-۱- مقدمه
۲۱۶	۵-۲- مدل رگرسیون برای شناسایی QTL
۲۲۰	۵-۳- تجزیه تک نشانگری
۲۲۰	۵-۳-۱- آزمون T
۲۲۴	۵-۳-۲- تجزیه واریانس
۲۲۸	۵-۳-۳- تجزیه ژنتیکی
۲۳۱	۵-۴- دور شدن از نشانگر
۲۳۲	۵-۴-۱- درستنمایی
۲۳۴	۵-۴-۱-۱- آزمون نسبت درستنمایی
۲۳۹	۵-۵- محاسبه قدرت شناسایی
۲۴۳	۵-۶- تجزیه اثرات متقابل بین نشانگرها
۲۴۳	۵-۶-۱- تجزیه واریانس
۲۵۱	۵-۶-۲- تجزیه ژنتیکی
۲۵۷	۵-۶-۳- تجزیه نشانگری در سطح کل ژنوم

## فصل ششم: کلون کردن ژن‌ها بر پایه نقشه‌های پیوستگی ژنتیکی

- ۱-۶- مقدمه ..... ۲۶۳
- ۲-۶- ویژگی‌های آزمایشات موفق کلون کردن QTL های گیاهی ..... ۲۶۴
- ۳-۶- آیا تنها موجودات گیاهی برای کلون کردن QTL بر پایه نقشه مناسب‌اند؟ ..... ۲۶۸
- ۴-۶- استراتژی‌های کمکی جایگزین برای کلون کردن بر پایه نقشه ..... ۲۶۹
- ۵-۶- انتخاب ابزار مناسب ..... ۲۷۱

## فصل هفتم: گزینش به کمک نشانگر و گزینش ژنومی

- ۱-۷- مقدمه ..... ۲۷۴
- ۲-۷- مروری بر نشانگرهای DNA، نقشه‌یابی QTL ها و گزینش به کمک نشانگر ..... ۲۷۶
- ۱-۲-۷- جنبه‌های به‌نژادی غلات ..... ۲۷۶
- ۲-۲-۷- نشانگرهای DNA مورد استفاده در گزینش به کمک نشانگر ..... ۲۷۷
- ۳-۲-۷- نقشه‌یابی QTL و گزینش به کمک نشانگر ..... ۲۷۹
- ۳-۷- کاربردهای گزینش به کمک نشانگر در به‌نژادی گیاهی ..... ۲۸۵
- ۱-۳-۷- ارزیابی مواد اصلاحی به کمک نشانگر ..... ۲۸۵
- ۱-۱-۳-۷- ارزیابی خلوص گیاه زراعی ..... ۲۸۵
- ۲-۱-۳-۷- ارزیابی تنوع ژنتیکی و گزینش والدین ..... ۲۸۶
- ۳-۱-۳-۷- مطالعه هتروزیس ..... ۲۸۶
- ۴-۱-۳-۷- تعیین نواحی ژنومی تحت گزینش ..... ۲۸۷
- ۲-۳-۷- تلاقی برگشتی به کمک نشانگر ..... ۲۸۷
- ۳-۳-۷- هر می کردن ژن‌ها به کمک نشانگر ..... ۲۹۰
- ۴-۳-۷- گزینش به کمک نشانگر در نسل‌های اولیه ..... ۲۹۴
- ۵-۳-۷- گزینش به کمک نشانگر مرکب ..... ۲۹۴
- ۴-۷- دلایل کم بودن تأثیر تکنیک گزینش به کمک نشانگر در به‌نژادی گیاهان ..... ۲۹۵
- ۱-۴-۷- کندی توسعه فن‌آوری نشانگرهای DNA در مراحل اولیه پیدایش تکنیک گزینش به کمک نشانگر ..... ۲۹۵
- ۲-۴-۷- ممکن است نتایج گزینش به کمک نشانگر چاپ نشده باشد ..... ۲۹۶
- ۳-۴-۷- قابلیت اعتماد و صحت مطالعات مربوط به نقشه‌یابی مکان‌های کنترل‌کننده صفات کمی ..... ۲۹۷

- ۲۹۷ ..... ۴-۴-۷ پیوستگی جزئی نشانگر با ژن یا QTL مورد نظر
- ۲۹۸ ..... ۵-۴-۷ تعداد کم نشانگرها و چند شکلی پایین نشانگرها در مواد اصلاحی
- ۲۹۸ ..... ۶-۴-۷ اثرات پس زمینه ژنتیکی
- ۲۹۹ ..... ۷-۴-۷ اثرات متقابل QTL × محیط
- ۲۹۹ ..... ۸-۴-۷ هزینه بالای گزینش به کمک نشانگر
- ۳۰۰ ..... ۹-۴-۷ فاصله بین آزمایشگاه های تحقیقاتی و مراکز به نژادی گیاهی
- ۳۰۱ ..... ۱۰-۴-۷ فاصله علمی بین زیست‌شناسان ملکولی، به‌نژادگران گیاهی و دیگر علوم
- ۳۰۱ ..... ۵-۷ به‌نژادی در آینده: رواج روش گزینش به کمک نشانگر
- ۳۰۱ ..... ۶-۷ از بالقوه به بالفعل نمودن قابلیت‌های گزینش به کمک نشانگر در بهبود محصولات زراعی
- ۳۰۴ ..... ۷-۷ گزینش ژنومی (GS)
- ۳۰۷ ..... ۱-۷-۷ مقدمه
- ۳۰۹ ..... ۲-۷-۷ مفهوم گزینش ژنومی
- ۳۱۳ ..... ۳-۷-۷ نکاتی که قبل از انجام گزینش ژنومی باید به آن توجه کرد:
- ۳۱۴ ..... ۴-۷-۷ مراحل انجام گزینش ژنومی
- ۳۱۴ ..... ۵-۷-۷ معایب روش گزینش ژنومی
- ۳۱۵ ..... ۸-۷ نتیجه‌گیری
- ۳۱۷ ..... منابع مورد استفاده

## پیشگفتار مؤلفان

حمد و سپاس بیکران خداوند متعال را که توفیق فراهم آوردن این مجموعه را به ما ارزانی داشت. به عقیده بسیاری از صاحب نظران، قرن بیست و یکم که قرن حاکمیت و شکوفایی زیست‌فن‌آوری است که می‌تواند عامل انقلاب سبزی دیگر باشد. به مدد این فن‌آوری نوین، پتانسیل قابل توجهی در علوم پایه زیست‌شناسی و کشاورزی پدید آمده است. کاربرد زیست‌فن‌آوری در کشاورزی به خصوص برای کشورهای در حال توسعه، چشم‌انداز روشن و بسیار امیدوار کننده‌ای ترسیم نموده است. طبق گزارش سازمان همکاری و توسعه اقتصادی (OECD)، در دو دهه اخیر میزان اکتشاف و بهره‌برداری از این علوم نو ظهور سریع‌تر از آن بود که تصور می‌رفت زیست‌فن‌آوری امکاناتی را فراهم آورده است که از طریق روش‌های سنتی قابل دسترس نبودند. اما به کارگیری این فن‌آوری در کشاورزی می‌تواند با هدف بهره‌وری بیشتر از منابع موجود، برای کمک به روش‌های سنتی به نژادی گیاهی مؤثر واقع شود. به‌طور کلی استفاده از زیست‌فن‌آوری در کنار روش‌های سنتی (کلاسیک) باعث تسریع در دستیابی به اهداف به نژادی گیاهی و تأمین احتیاجات کمی و کیفی بشر در حال و آینده خواهد شد. در عین حال، هیچ‌گاه نباید این فن‌آوری را به‌عنوان جایگزین روش‌های سنتی و معمول به نژادی قلمداد نمود، بلکه بایستی این دو را مکمل یکدیگر دانست.

این کتاب شامل هفت فصل است. از آنجایی که در این کتاب روش‌های مختلف تجزیه QTL با استفاده از نشانگرهای DNA توضیح داده شده است به این لحاظ در فصل اول کتاب مطالبی در زمینه نشانگرهای مولکولی ارائه شده است. اگرچه این فصل بسیار مختصر بوده و نشانگرهای مختلف تنها معرفی و طبقه‌بندی شده‌اند، اما برای درک مباحث مربوطه کفایت می‌کند. از آنجایی که قدم اول برای مکان‌یابی QTL‌های کنترل کننده یک صفت کمی، آشنایی با مفاهیم مربوط به نوترکیبی و تهیه نقشه‌های پیوستگی است، بنابراین فصل دوم و سوم به این مفاهیم پرداخته است. در فصل چهارم و پنجم، اصول تجزیه QTL، جمعیت‌های نقشه‌یابی، انتخاب آستانه معنی‌دار مناسب و روش‌های آماری مختلف برای تجزیه QTL ارائه شده و در دو فصل آخر (فصل‌های ششم و هفتم) به ترتیب به کلون

کردن ژن‌ها بر پایه نقشه‌های پیوستگی تهیه شده و همچنین گزینش به کمک نشانگر که از اهداف اصلی در فرآیند به‌نژادی گیاهان مختلف می‌باشد، پرداخته شده است. تمامی تلاش مؤلفان کتاب بر این بوده است که امانتداری را رعایت کرده و برای حفظ حقوق محققین و نویسندگان، تمامی مراجع و منابع استفاده شده در انتهای کتاب ذکر شوند. با همه دقت انجام شده در تهیه، تدوین و حروف‌چینی کتاب، شکی نیست که این اثر خالی از نقص نیست، از این روی از صاحب نظران، همکاران دانشگاهی و تحقیقاتی و همچنین دانشجویان عزیز استعدا دارد، انتقادات و پیشنهادات خود را به مؤلفان این اثر منتقل نموده و ما را در ارائه بهتر مطالب در چاپ‌های بعدی یاری فرمایند. همچنین مؤلفین وظیفه خود می‌دانند از شورای انتشارات و کلیه کارکنان انتشارات و چاپ دانشگاه ارومیه که در چاپ کتاب مساعدت فرموداند، سپاسگزاری نمایند.

## مؤلفان

مقدمه‌ای بر ژنومیکس و نشانگرهای مولکولی

## ۱-۱- مقدمه‌ای بر مفهوم و اهمیت علم ژنومیکس

حیات یکی از پیچیده‌ترین پدیده‌ها در جهان است که در قرون گذشته در قالب علوم زیستی مانند پزشکی، کشاورزی، گیاه‌شناسی، جانورشناسی، اکولوژی و ... و اخیراً با روش‌های مولکولی مورد تحقیق قرار گرفته است. سال‌های متمادی است که محققان تلاش می‌کنند تا نحوه فعالیت بخش‌های مختلف سلول را کشف نمایند. به همین منظور، مطالعات بیوشیمیایی زیادی روی مولکول‌های بزرگ و کوچک زیستی انجام گرفته است. این مولکول‌های بزرگ شامل پروتئین‌ها، RNA و DNA می‌شوند. همچنین مطالعات زیادی در مورد همانندسازی، رونویسی، ترجمه، ساختار و عملکرد غشاء و واکنش‌های متابولیسمی صورت گرفته است.

یکی از شاخه‌های علمی شناخته شده در حوزه زیست‌شناسی، ژنتیک است، که در واقع علم مطالعه توارث یا انتقال صفات از نسلی به نسل دیگر است. ژن‌ها حامل دستورالعمل‌های لازم برای ساختن پروتئین‌ها هستند که به نوبه خود فعالیت‌های سلول و اعمال مختلف جاندار را تعیین می‌کنند و به این ترتیب در بروز صفات گوناگون نقش دارند. دانشمندان در قالب حوزه جدیدی از علم به‌عنوان ژنومیکس به مطالعه این دستورالعمل‌های ژنتیکی می‌پردازند. در حقیقت علم ژنومیکس به مطالعه همه ژن‌های موجود در یک جاندار (ژنوم) و تعامل آن‌ها با یکدیگر و با محیط اطراف آن‌ها می‌پردازد و به عبارتی، توالی، ساختار و عملکرد ژنوم را مطالعه می‌نماید. در واقع تمرکز این شاخه علمی نوین، بر مطالعه و تفسیر اطلاعات ژنتیکی یا همان ژنوم جاندار است. این اطلاعات شامل اعمال هر یک از

ژن‌ها به تنهایی، شیوه تنظیم فعالیت آن‌ها و چگونگی تأثیرپذیری این ژن‌ها از ژن‌های دیگر و محیط اطرافشان می‌شود.

ژنومیکس شناخت ما از موجودات زنده را از سطح مولکولی تا سلول، همه موجود و بالاخره در سطح جمعیت متحول نموده، و درک و فهم ما را از تکامل و روابط بین گونه‌ها بهبود می‌بخشد. یکی از مراحل بررسی‌های ژنومیکس، بکارگیری روش‌های سریع برای توالی‌یابی ژن‌هاست که اکنون در بیشتر آزمایشگاه‌های پیشرفته، بخش اعظم آن به کمک ربات‌ها و رایانه‌ها انجام می‌گیرد. مرحله بعد، شامل بکارگیری اطلاعات است. یک ژنوم مشخص، حاوی میلیون‌ها قطعه کد ژنتیکی است. محققان در حال حاضر از یک کیت (بسته آزمایشگاهی برای یک منظور خاص) رایانه‌ای و روش‌های ریاضی که در مجموع بیوانفورماتیک گفته می‌شود، برای تفسیر، دستکاری و تجزیه این اطلاعات استفاده می‌کنند.

از دیگر مراحل مهم ژنومیکس، می‌توان به تهیه عکس‌های فوری ژنتیکی اشاره کرد. به دلیل آنکه در یک زمان خاص، همه ژن‌های یک موجود فعال نیستند و ردیابی عملکرد ژن‌ها در حالی که فعال هستند، میسر است. ژن‌های منفرد و محل آن‌ها در طول کروموزوم ممکن است در گونه‌های مختلف، تشابه زیادی داشته باشند، بنابراین مطالعات ژنومیکس در تعدادی گونه مدل، اطلاعاتی فراهم می‌کند که برای دیگر گونه‌ها نیز قابل استفاده است. برای مثال، نتایج به دست آمده از مطالعه روی مگس سرکه (میوه) یا مخمر در مورد انسان نیز کاربرد دارد.

همه این موفقیت‌ها و پیشرفت‌ها در سایه بهره‌مندی از علم ژنومیکس صورت می‌پذیرد و



تکنیک‌های مولکولی مورد استفاده در ژنومیکس، امکان مطالعه سیستم‌های بیولوژیک را با دقت و حساسیت بسیار بالا که پیش از این قابل دستیابی نبود، فراهم می‌آورند.

### ۱-۲- تعاریف و طبقه‌بندی‌های علم ژنومیکس

ژنومیکس اصطلاحی است که به شکل گسترده در جوامع علمی بکار برده شده و برای نخستین بار توسط توماس رودریک<sup>۱</sup> در سال ۱۹۸۸ به‌عنوان دانشی جدید توصیف شد، که در ابتدا تنها در ارتباط با نقشه‌یابی<sup>۲</sup>، توالی‌یابی<sup>۳</sup> و تجزیه ژنومی بیان می‌شد و از سال ۱۹۹۵ به بعد، از تجزیه ژنوم به کارکرد ژن‌ها گسترش پیدا کرد.

ژنومیکس از کلمه ژنوم که به مجموعه کامل همه ژن‌ها و کروموزوم‌های یک موجود گفته می‌شود، به‌دست آمد. اصطلاح ژنوم برای اولین بار توسط وینکلر<sup>۴</sup> در سال ۱۹۲۰ استفاده شد و از ترکیب دو کلمه ژن و کروموزوم حاصل شده است. ژنومیکس در معنای گسترده، به معنای درک سطح ژنومی پایه‌های مولکولی ساختار، کارکرد و تکامل سیستم‌های بیولوژیک با استفاده از داده‌های حاصل از توالی‌یابی کل ژنوم و فن‌آوری‌های ژنومی با کارایی بالا است.

برخلاف پژوهش‌هایی که روش‌های زیست‌شناسی مولکولی سنتی را بکار می‌گیرند، مطالعات بر پایه ژنومیکس، سیستم‌های بیولوژیک را در مقیاس کل ژنوم بکار می‌برد. سیستم‌های بیولوژیک، سیستم‌های پیچیده و پایداری هستند که شامل سیستم‌های سلولی، محدودتر از سلول (مانند مسیرهای بیوشیمیایی) و سیستم‌های بالاتر از سطح سلول

---

1. Thomas H. Roderick  
2. Mapping  
3. Sequencing  
4. H. Winkler

مانند جمعیت و اکوسیستم می‌باشند.

بر پایه نظریه عمومی سیستم‌ها که نخستین بار توسط زیست‌شناسی به نام لودویگ فون برتالانفی<sup>۱</sup> در دهه ۱۹۴۰ مطرح گردید، ساختار و کارکرد، دو ویژگی اولیه هر سیستم به حساب می‌آیند و از دیدگاه این نظریه، ژنومیکس را می‌توان به دو گروه ژنومیکس ساختاری<sup>۲</sup> و کارکردی<sup>۳</sup> طبقه‌بندی نمود. ژنومیکس ساختاری، به صورت مطالعه گسترده ساختار ژنوم از نظر ژن‌ها، پروتئین‌ها و دیگر درشت مولکول‌ها تعریف می‌شود که شامل نقشه‌یابی، توالی‌یابی، تعیین ساختار دقیق ژنوم و همچنین شناسایی ساختمان و عملکرد پروتئین‌ها در سطح ژنوم است. ژنومیکس کارکردی، درک جنبه‌های کارکردی ژن‌ها در سیستم‌های بیولوژیک را سبب می‌شود. کارکرد ژن‌ها از جنبه‌های مختلف مانند کارکردهای بیولوژیک، کارکردهای شیمیایی مانند فسفریلایسیون پروتئین‌ها به وسیله کینازها، کارکردهای سلولی مانند نقش داشتن در تقسیم سلولی یا همانندسازی DNA، کارکردهای تکوینی مانند نقش داشتن در تمایز سلولی یا کارکردهای سازگاری مانند نقش داشتن محصول ژن‌ها در سازگار شدن یک موجود در ژنومیکس کارکردی مورد مطالعه و بررسی قرار می‌گیرد. در واقع، ژنومیکس کارکردی کمک می‌کند تا ارتباط دقیق توالی ژنوم با کارکرد بیولوژیک آن تعیین شود. برای درک درست کارکرد ژن، بایستی تجزیه کارکردی مقدار RNA (ترانسکریپتومیکس)<sup>۴</sup>، پروتئین (پروتئومیکس)<sup>۵</sup> و متابولیت‌ها

- 
1. Ludwig von Bertalanffy
  2. Structural genomics
  3. Functional genomics
  4. Transcriptomics
  5. Proteomics

(متابولومیکس)<sup>۱</sup> صورت گیرد، زیرا کارکرد ژن‌ها نیازمند تبدیل ژن به mRNA و سپس پروتئین‌ها و متابولیت‌های گوناگون است.

نوع دیگر طبقه‌بندی ژنومیکس، بر پایه پیوستگی و رابطه آن با دیگر شاخه‌های علم است. بر این اساس، دسته‌بندی انواع ژنومیکس شامل ژنومیکس پایه (از جمله ژنومیکس بیوشیمیایی، ژنتیکی، تکاملی، فیزیولوژیکی، محاسبه‌ای و اکولوژیکی) و کاربردی (از جمله ژنومیکس صنعتی، کشاورزی، محیطی، پزشکی، شیمیایی، دارویی، سرطان و ...) می‌باشند. در زیر تعاریف مختصر از هر کدام ارائه می‌گردد:

- ژنومیکس پایه

داده‌های حاصل از توالی‌یابی کل ژنوم، فن‌آوریهای ژنومیکس را به کار می‌برد، تا فرآیندهای سلولی پایه را از دیدگاه ژنومی اثبات نماید.

- ژنومیکس بیوشیمیایی

ژن‌های کد کننده و مسؤل فعالیت‌های بیوشیمیایی مانند کاتالیزها و کاتالیزورهای آنزیمی را مورد بررسی و مطالعه قرار می‌دهد.

- ژنومیکس ژنتیکی

روابط ژنتیکی شامل خویشاوندی، گوناگونی و چندشکلی به‌ویژه بین جمعیت‌های در حال تفرق را با استفاده از ابزارهای ژنومیکی تعیین می‌کند.

- ژنومیکس تکاملی

روابط تکاملی موجود بیم موجودات و ریزسازواره‌ها<sup>۱</sup> را با استفاده از ابزارهای ژنومی بررسی می‌نماید.

- ژنومیکس فیزیولوژیکی

داده‌های ژنتیکی و برهمکنش‌های پروتئینی مؤثر در پاسخ‌های فیزیولوژیک یک موجود را مورد شناسایی قرار می‌دهد.

- ژنومیکس محاسبه‌ای

پیشگویی ساختار و روابط پروتئین‌ها، شبکه‌های تنظیمی و فیلوژنیک و راه‌های متابولیک را با استفاده از فن‌آوری‌های کامپیوتری سبب می‌شود.

- ژنومیکس اکولوژیکی

سبب درک اساس ژنتیکی پدیده‌های اکولوژیکی تمایز یافته، استفاده از دانش ژنومیکس برای درک ساختار و عملکرد اکوسیستم‌ها و درک اساس مولکولی و مکانیسم‌های تعیین کننده ترکیب، ساختار، کارکرد و پویایی سیستم‌های بیولوژیک در زمینه اکولوژیکی مورد نظر و در سطح ژنوم می‌شود.

### ۱-۳- نقشه‌یابی ژنوم و انواع روش‌های آن

اولین گام در فهم ساختار ژنوم، نقشه‌یابی آن است. در اوایل، نقشه‌های ژنومی برای تعیین محل مکان‌های تعیین کننده صفاتی خاص یا نشانگرها (که در زیر بیشتر بحث خواهد شد) بکار می‌رفته‌اند. با آغاز پروژه‌های ژنوم، توجه پژوهشگران به استفاده از این