آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صـــادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براســـاس آئین-نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **توحید جعفری‌کُشکی** دانشجوی رشته **آماررزیستی** ورودی سال تحصیلی **۸۶** مقطع **کارشناسی ارشد** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضا

تاریخ

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته **آمارزیستی** است که در سال **۱۳۸۸** در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر **ابراهیم حاجی‌زاده** ، مشاوره دکتر **فاطمه رهبری‌زاده** از آن دفاع شده است.

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶ : اینجانب **توحید جعفری کشکی** دانشجوی رشته **آمارزیستی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته آمارزیستی

عنوان

تعیین مارکرژن‌ها از طریق ترکیب رتبه‌بندی و خوشه‌بندی ژن‌ها

نگارش

توحید جعفری‌کُشکی

استاد راهنما

دکتر ابراهیم حاجی‌زاده

استاد مشاور

دکتر فاطمه رهبری‌زاده

بهار ۱۳۸۹

ANA,

zaman olur mən gedərəm, sevdiklərim uzun yaşar, ancaq gəlir bir gün ki sevdiklərimizi sevdiyimiz durumda görmerik. Zaman olur sümüklərim toprağa yaxin olar, bədənim çox öncə toprağa qovuşub, varlığım yoxluğu bağrına basmakda olar, AMMA yalqız toprağa qovuşmadığım, yaşamlı bir varlığım haraylamakda olar, oda səni ilk dəfə ANA çağırdığım, sen örgətdiyin ANA DİLİm dir. Onu səndən alıb sənin'lə dünya yaşayacax qədər yaşatacağam.

این ثمره‌ی ناقابل با عشق و احترام،

تقدیم به

پدرم و مادرم

آنان که دعا دارم بر محبت و عشق بسیارم نسبت به ایشان هر روز افزوده شود.

تقدیم به برادرانم ، خواهرانم و سایر اعضای خانواده‌ام که دوستم دارند و من همیشه شرمنده محبت، اشتیاق و حمایت‌های بیکران آنانم.

تقدیم به آموزگارانم، دوستان قدیم و جدیدم، آشنایان و همه‌ی آنان که در پیشرفت-های زندگی‌ام سهمی داشته‌اند.

تشکر و قدردانی

به مصداق آیه شریفه‌ی "من لم یشکر المخلوق لم یشکر الخالق" از همه افرادی که هدفشان پیشرفت و تعالی من بوده است، چه آنهایی که می‌شناسم و چه آنهایی که حقی برگردنم دارند و و من آنها را نمی‌شناسم کمال تشکر و امتنان را دارم: از معلمان دوران تحصیلم، اساتید عزیزم در دانشگاه تبریز خصوصا دکتر حسین جباری‌خامنه، اساتید محترم دوران ارشدم، دکتر کاظم‌نژاد، دکتر فقیه‌زاده و استاد راهنمای محترم دکتر ابراهیم حاجیزاده و سایر اساتیدی که به هر نحوی از محضرشان بهره برده‌ام. از خانم دکتر رهبری‌زاده بخاطر همراهی‌شان کمال سپاس را دارم.

با تشکر از هم‌اتاقی‌ها ، هم‌واحدی‌ها و هم‌خوابگاهی‌های دوران تحصیلم که مرا در برگ‌هایی از زندگی‌شان شریک کردند. امید دارم این برگ‌ها رونق‌بخش سرفصل‌های زندگی‌ام باشند: دوستان عزیزم آقایان حجت قاسمی، رضا الله‌وردی‌زاده، حبیب ضیغمی، محمدرضا آخوند، علی مطاع، بهزاد قربانزاده، سعید سلالی، مجید اسلامی، مهدی اکبرزاده، مجید مقدس‌زاده، احد روحی.

از همکلاسی‌های محترم خانم‌ها شهدوست، ساکی، دیباج، گیلانی، زارع، فرهمند و خانم نبوی بخاطر همراهی و کمک‌های بی‌دریغشان از صمیم قلب تشکر می کنم.

توحید

بهار ۱۳۸۹

چکیده

ریزآرایه تکنولوژی پیچیده و مرکبی است که در زیست‌شناسی و طب کاربرد دارد. این تکنولوژی برای بررسی سطح بیان هزاران ژن بصورت همزمان کاربرد دارد. یک تراشه‌ی ریزآرایه شامل هزاران نقطه‌ی بسیار ریز از الیگونوکلئوتیدها به نام ویژگی‌ها می‌باشد. الیگونوکلئوتیدها توسط روبات در سطرها وستون‌ها آرایش‌یافته نصب می‌شوند. انتخاب تعداد کمتری از ویژگی‌ها یا ژن‌ها برای تشخیص و پیش‌بینی نتیجه‌ی یک بیماری در این راستا حایز اهمیت است.

روش‌های مختلفی در متون ریزآرایه برای رسیدن به این هدف مورد استفاده قرار گرفته‌اند که خوشه‌بندی و کلاس‌بندی از پرکاربرد روش‌های مورد استفاده‌اند. ماشین بردارهای حمایتی، بیز خام و درخت تصمیم از جمله روش‌های کلاس‌بندی هستند که برای تخصیص بیمار به کلاس‌های مختلف بر اساس سطح بیان ژنی بکار می‌روند. خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی متداول‌ترین روش برای تشخیص موارد مشابه مانند ژن‌هاست. در تحقیق حاضر از ترکیب این روش‌ها برای تعیین زیرکلاس‌های بیماری با تعداد ژن کمتر استفاده نمودیم. این ژن‌ها را "ژن‌های مارکر" می‌نامند. قبل از این‌کار از روش‌های فیلترینگ اطلاع حاصله، کای‌اسکوئر و Relief-F برای انتخاب آگاهی‌بخش‌ترین ژن‌ها استفاده نمودیم. سپس این ژن‌ها در مراحل بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

مطالعه‌ی ما نشان داد که استفاده از روش ترکیبی برای انتخاب تعداد کمی از ژن‌ها بعنوان مارکرهای یک بیماری یا زیرگروه‌های آن و کلاس‌بندی بر اساس این ژن‌ها منجر به دقت بالاتر این کلاس‌بندی می‌شود.

کلمات کلیدی: خوشه‌بندی، کلاس‌بندی، داده‌کاوی، ریزآرایه، مارکرژن.

فهرست مطالب

فصل اول: تعاریف و بیان مساله **۱**

۱-۱. مقدمه و تعاریف ۲

۱-۱-۱. DNA ، ژن، RNA، mRNA، cDNA و PCR ۲

۱-۱-۱-۱. DNA ۲

۱-۱-۱-۲. ژن ۳

۱-۱-۱-۳. RNA ۳

۱-۱-۱-۴. mRNA ۴

۱-۱-۱-۵. cDNA ۴

۱-۱-۱-۶. PCR ۴

۱-۱-۲. فرآیند بیان ژن و تولید پروتئین ۵

۱-۱-۳. ریزآرایه و مارکرژن ۷

۱-۱-۳-۱. ریزآرایه ۷

۱-۱-۳-۲. مارکرژن ۸

۱-۲. تارگت و پروب ۸

۱-۲-۱. پروب ۸

۱-۲-۲. تارگت ۹

۱-۳. طرح‌های تک‌مجرا و دومجرا ۱۰

۱-۳-۱. طرح تک‌مجرا ۱۰

۱-۳-۲. طرح دومجرا ۱۱

۱-۴. تکنولوژی پیچیده و روزنه‌های خطا ۱۴

۱-۵. بیان مساله و مروری بر مطالعات گذشته ۱۴

۱-۵-۱. خوشه‌بندی..... ۱۴
۱-۵-۲. کلاس‌بندی..... ۱۵
۱-۶. اهمیت موضوع..... ۱۵
۱-۷. اهداف تحقیق..... ۱۶

فصل دوم: مروری بر منابع..... ۱۷
۲-۱. مقدمه..... ۱۸
۲-۲. داده‌های ریزآرایه..... ۱۸
۲-۳. خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی تجمعی..... ۱۹
۲-۴. کلاس‌بندی..... ۱۹
۲-۵. فیلترینگ و رتبه‌بندی ژن‌ها..... ۲۱
۲-۶. گسسته‌سازی داده‌های پیوسته..... ۲۲
۲-۷. داده‌های مورد استفاده..... ۲۳

فصل سوم: مواد و روش‌ها..... **۲۵**
۳-۱. مقدمه..... ۲۶
۳-۲. خوشه‌بندی..... ۲۶
۳-۳. روش‌های کلاس‌بندی..... ۲۷
۳-۳-۱. کلاسبند SVM..... ۲۷
۳-۳-۲. کلاسبند نایوبیز..... ۳۳
۳-۳-۳. درخت تصمیم C4.5..... ۳۵
۳-۳-۴. انتروپی شانون یا معیار عدم قطعیت..... ۳۶

۳-۳-۵. میزان اطلاع حاصله..... ۳۷
۳-۴. فیلتر کردن ویژگی‌ها..... ۳۸
۳-۴-۱. اطلاع حاصله..... ۳۹
۳-۴-۲. روش کای‌اسکوئر برای انتخاب بهترین ژن‌ها..... ۳۹
۳-۴-۳. الگوریتم Relief-F..... ۴۰
۳-۵. روش گسسته‌سازی مبتنی بر انتروپی..... ۴۲
۳-۶. ارزیابی متقاطع..... ۴۳
۳-۷. محیط تحلیل WEKA و ماشین HykGene..... ۴۴

فصل چهارم: نتایج تحقیق..... ۴۸
۴-۱. نتایج تحقیق..... ۴۹

فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها..... **۵۶**
۵-۱. مقدمه ۵۷
۵-۲بررسی سازگاری یافته‌های تحقیق با یافته‌های بالینی..... ۵۷
۵-۳. بحث و نتیجه‌گیری ۶۴
۵-۴. پیشنهادات..... ۶۵

فهرست منابع..... **۶۷**
چکیده انگلیسی..... **۷۲**

فهرست جداول

جدول ۴-۱. ژن‌های مارکر منتخب از روش‌های کلاس‌بندی و رتبه‌بندی مختلف برای ۵۰ ژن با بالاترین رتبه..... ۵۰

جدول ۴-۲. ژن‌های مارکر منتخب از روش‌های کلاس‌بندی و رتبه‌بندی مختلف برای ۲۰ ژن بابالاترین رتبه..... ۵۱

جدول ۴-۳.یافته‌های بالینی برای ژن مارکرGATA3..... ۵۲

جدول ۴-۴. یافته‌های بالینی برای ژن‌مارکر AR..... ۵۳

جدول ۴-۵. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر FOXA1..... ۵۳

جدول ۴-۶. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر BCAS1..... ۵۴

جدول ۴-۷. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر NBR1..... ۵۴

جدول ۴-۸. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر ESR1..... ۵۴

جدول ۴-۹. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر ERBB4..... ۵۵

جدول ۴-۱۰. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر SPTLC2..... ۵۵

جدول ۴-۱۱. یافته‌های بالینی برای ژن مارکر GHR..... ۵۵

فهرست اشکال

شکل ۱-۱. الگوی نموداری از فرآیند بیان ژن و تولید پروتئین.....۶
شکل ۱-۲. الگوی تصویری از فرآیند بیان ژن و تولید پروتئین.....۶
شکل ۱-۳. فرآیند تولید و اجرای ریزآرایه‌های تک‌کاناله.....۱۱
شکل ۱-۴. فرآیند طراحی و اجرای ریزآرایه‌های دوکاناله.....۱۳
شکل ۳-۱. الگوی تصویری از کلاس‌بند SVM ۳۰
شکل ۳-۲. نمودار فرضی خوشه‌بندی سلسله مراتبی با خط افقی.....۴۶
شکل ۳-۳. الگوریتم انتخاب مارکرژن ۴۷

فصل اول

تعاریف و بیان مساله

۱-۱. مقدمه و تعاریف

۱-۱-۱. DNA [۱]، ژن [۲]، RNA [۳]، mRNA [۴]، cDNA [۵] و PCR [۶] [۱، ۲ و ۳]

۱-۱-۱-۱. DNA

DNA مهمترین بخش تشکیل دهنده‌ی سلول هاست که منبع اطلاعات ژنتیکی هر ارگانیسم بوده و عملکرد آنرا را مشخص می‌کند. هر نوکلوئیک‌اسید [۷] از دِاُکسی‌ریبونوکلئوتیدهایی [۸] تشکیل می‌شود که هر کدام عموما شامل یکی از چهار باز (A [۹])، گوانین(G [۱۰])، سیتوزین(C [۱۱])، تیمین(T [۱۲]) است. این نوکلئوتیدها علاوه بر این بازها شامل یک گروه فسفات نیز می‌باشد. در سلول بسیاری از ارگانیسم‌ها، DNA معمولا بصورت دورشته‌ای مارپیچ [۱۳] است که این دو رشته بصورت جفت بازهای واتسون-کریک [۱۴] روی رشته های متقابل قرار گرفته اند. این ارتباط با یک پیوند هیدروژنی ضعیف برقرار شده است. هر ستون از مارپیچ مکمل ستون دیگر است یعنی یک باز نمی‌تواند با هر بازی پیوند

[1] Deoxyribonucleic Acid
[2] Gene
[3] Ribonucleic Acid
[4] messenger RNA
[5] complementary DNA or copy DNA
[6] Polymerase Chain Reaction
[7] Nucleic Acid
[8] DeoxyriboNuncleotide
[9] Adenine
[10] Guanine
[11] Cytosine
[12] Thymine
[13] Double Helix or duplex DNA
[14] Watson–Crick base-pairing

متقابل داشته باشد. باز A منحصرا با باز T و باز G منحصرا با باز C می‌تواند جفت شود. پس توالی DNA از روی یک رشته کاملا معلوم می‌شود. از این خصوصیت بعنوان قاعده زیربنایی برای طراحی و تولید ریزآرایه‌ها محسوب می‌شود.

۱-۱-۱-۲. ژن

یک توالی از نوکلئوتیدها در یک نوکلئیک اسید که یک نوع از مولکول‌های RNA و نیز یک زنجیره‌ی پلی‌پپتیدی را رمزدهی می کند، ژن نام دارد. می‌توان DNA را بصورت کتابخانه‌ای در نظر گرفت که هر زوج ردیف از قفسه‌ها حاوی اطلاعات ژنتیکی است. توالی‌های مختلف از کتاب‌ها نشانگر ژن‌ها هستند که فعالیت ژنتیکی سلول را از طریق فعالیت‌شان کنترل می‌کنند. در حقیقت ژن‌ها توالی‌های مختلف از زوج‌نوکلئوتیدها است. ممکن است برخی از ژن ها دارای توالی هایی باشند که هیچ چیزی را رمزدهی نمی‌کنند که اگزون[1] نام دارند.

۱-۱-۱-۳. RNA

RNA نوکلئیک اسیدی است که از ریبونوکلئوتیدها[2] تشکیل شده است که هر ریبونوکلئوتید شامل یکی از بازهای A، G ، C ، یا اوراسیل (U[3]) است. RNA ها معمولا تک رشته ای هستند ولی می‌توانند با استفاده از یک رشته مکمل از RNA یا DNA دیگر، مولکول دورشته ای تشکیل دهند. RNA ها در رونویسی و ترجمه ژن‌ها نقش داشته و تفاوت آن با DNA به لحاظ ساختاری، حضور اوراسیل(U) بجای تیمین است. انواع مختلفی از RNA ها وجود دارد که کارکردهای مختلفی در داخل سلول به عهده دارند. ولی هدف و کارکرد کلی آنها انتقال پیام‌های ژنتیکی است.

[1] Exon
[2] RiboNucleotides
[3] Uracil

۱-۱-۱-۴. mRNA

mRNA یکی از انواع RNA ها است که میانجی اطلاعات صادره از ژن‌ها (DNA) و تولید پروتئین است. mRNA اطلاعات را از نوکلئوس[۱] که محل استقرار DNA است به سیتوپلاسم[۲] که محل سنتز پروتئین است انتقال می‌دهد. پس میزان و نوع پروتئین های تولید شده در یک سلول به میزان mRNA تولید شده بستگی دارد. این موضوع، منطق اساسی و پایه اصلی پیدایش تکنولوژی ریزآرایه[۳] و پیشرفت‌های آن در سال‌های اخیر است.

۱-۱-۱-۵. cDNA

cDNA مولکول تک‌رشته‌ای[۴] است که از رونویسی معکوس[۵] یک mRNA حاصل می‌شود. cDNA حاصل از mRNA کامل[۶] برای کلونینگ و بیان ژن‌های حاوی اگزون‌ها مفید هستند.

۱-۱-۱-۶. PCR

PCR فرآیندی است که در آن تعداد محدودی از ژن های موجود در DNA انتخاب و در حجم بالا کپی و تکثیر می‌شوند. از این تکنیک برای بررسی فعالیت یک ژن در روشهای آزمایشگاهی استفاده می‌شود. این روش جهت مطالعه وجود بیماری از طریق مارکرژن‌های شناخته شده مورد استفاده فراوان دارد. این فرآیند برای تکثیر توالی‌های موجود در cDNA و به عبارتی RNA استفاده می‌شود.

---

[1] Nucleus
[2] Cytoplasm
[3] Microarray
[4] Single-strand
[5] Reverse Transcription
[6] mature

۱-۱-۲. فرآیند بیان ژن[۱] و تولید پروتئین[۲]

فرآیندی که توسط آن اطلاعات ژنتیکی موجود در DNA به پروتئین تبدیل می‌شود بیان ژن نام دارد. این فرآیند شامل سه مرحله است (هر مرحله در شکل با شماره مربوطه نشان داده شده است):

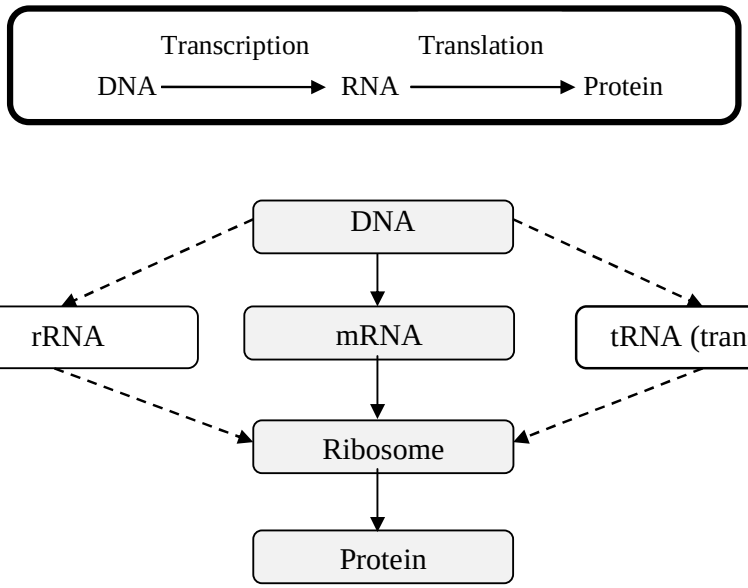
۱- رونویسی[۳] : سنتز mRNA تک‌شاخه‌ای از DNA، رونویسی نام دارد. (شکل ۱-۱، مرحله ۱)

۲- اسپلایسینگ یا فرآوری[۴] mRNA: در این مرحله توالی‌های خاصی از mRNA خام[۵] که حاوی حاوی اطلاعات پروتئینی نیستند از آن حذف می‌شوند. این توالی‌ها اگزون نام دارند. سپس توالی‌های حاوی اطلاعات پروتئینی که اینترون[۶] نام دارند به یکدیگر چسبیده و به سمت ریبوزوم‌ها حرکت داده می‌شوند (شکل۱-۱، مرحله ۲).

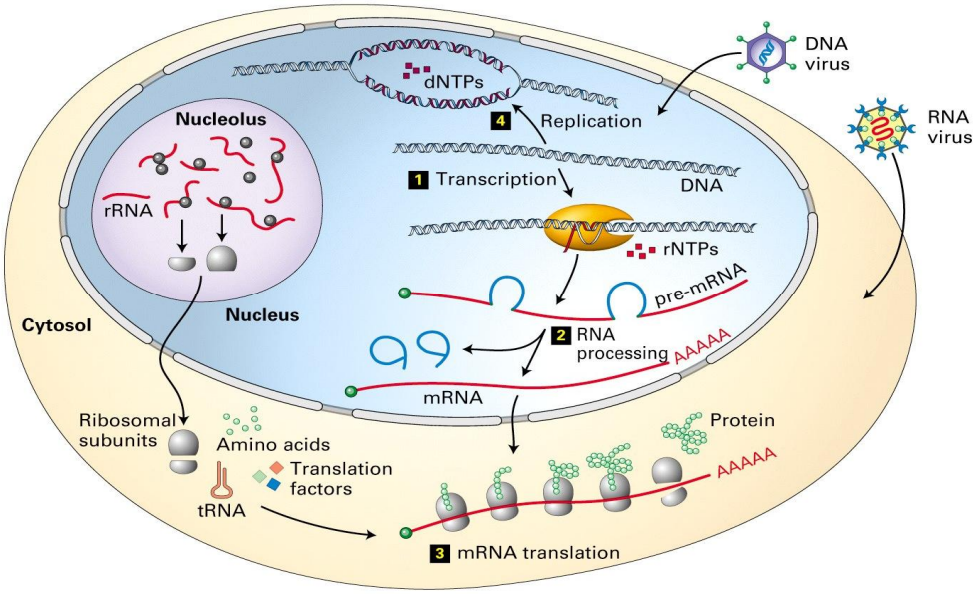
۳- ترجمه[۷]: تولید زنجیره پلی‌پپتید[۸] از mRNA فرآوری شده را ترجمه می‌گویند. این فرآیند توسط ریبوزوم‌ها[۹] صورت می‌گیرد (شکل۱-۱، مرحله ۳).

فرآیند بیان ژن در شکل (۱-۱) بطور خلاصه نشان داده شده است.

[1] Gene Expression Process
[2] Protein Synthesis
[3] Transcription
[4] Splicing or mRNA processing
[5] Mature
[6] Intron
[7] Translation
[8] Polypeptide
[9] Ribosome



شکل ۱-۱. الگوی نموداری از فرآیند بیان ژن و تولید پروتئین



شکل ۱-۲. الگوی تصویری از فرآیند بیان ژن و تولید پروتئین

۱-۱-۳. ریزآرایه[1] و مارکرژن[2]

۱-۱-۳-۱. ریزآرایه

ریزآرایه یک ابزار تحلیلی است که بررسی های سریع و دقیق ژنومیک را ممکن می‌سازد. ریزآرایه دارای تکنولوژی بسیار پیشرفته بوده و محل تلاقی علوم زیستی، کامپیوتر، فیزیک، شیمی، بیوشیمی، تکنولوژی پردازش تصویر و نهایتا علم آمار بعنوان شاه‌کلید تحلیل و استفاده از آن می‌باشد. چندین شرط بسیار حساس و حیاتی برای تولید این تراشه‌ها وجود دارد و کوچکترین انحراف از این شرایط نتیجه بدست آمده را بی‌ارزش و غیرقابل استفاده خواهد نمود [۲].

این تکنولوژی روی تراشه‌ها[3] از جنس های مختلف اجرا می‌شود که معمولا سیلیکون یا پلاستیک پلاستیک است. با استفاده از این نمونه‌های فلورسنت و رنگ شده می‌توان فعالیت هزاران mRNA از بافت‌های مختلف را بررسی نمود. روی ریزآرایه تعداد بسیار زیادی از تک شاخه ها از توالی‌های مشخص ژنی از DNA یا توالی‌های سنتز شده متصل شده‌اند. نمونه های mRNA به مکمل‌های تک رشته‌ای خود که روی تراشه به حالت‌های ردیفی جدا از هم و مشخص در سطرها و ستون ها بنام موضع یا نقطه[4] قرار گرفته‌اند چسبیده و نهایتا این واکنش منجر به رنگی شدن آن نقطه می‌شود. بدیهی است که میزان رنگ هر نقطه در روی تراشه به میزان mRNA نمونه‌ها و بعبارت ساده‌تر به فعالیت ژن مربوط به توالی الصاق شده به آن نقطه بستگی دارد. این الگوی بیان ژنی میزان فعالیت آنها در بیماری، مراحل مختلف آن یا میزان پاسخ به درمان را نشان می‌دهد. تکنولوژی ریزآرایه امکان بررسی سطح بیان هزاران ژن تحت شرایط مختلف بطور همزمان را فراهم می سازد [۳]. از تراشه‌ها می‌توان برای سطح mRNA داخل سلول‌ها و همچنین کشف انواع جهش‌ها[5] از جمله جهش‌هایی که منجر به ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند استفاده نمود [۱].

---

[1] Microarray
[2] Marker-Gene
[3] Chip
[4] Spot
[5] Mutation

ریزآرایه اولین بار توسط دکتر مارک شنا[1] و همکارانش در دانشگاه استنفورد در اوایل سال ۱۹۹۰ ابداع و بکار گرفته شد [۲].

۱-۱-۳-۲. مارکرژن

سوال عمده مورد بحث در ریزآرایه ها چگونگی انتخاب ژن‌های مرتبط با مسیرهای بیولوژیک، حالات فیزیولوژیک یا پارامترهای بالینی است. این ژن‌ها دارای بیان‌های متفاوت در زیرگونه‌های مختلف بیماری و حالت نرمال هستند و ژن‌های نشانگر (وضعیت بالینی یک بیماری شناخته شده) یا مارکرژن گفته می‌شوند. این ژن‌ها می‌توانند در تشخیص دو نمونه‌ی بافت از دو کلاس مختلف موثر و کارآمد باشند. تشخیص مارکرهای بالینی می‌تواند تشخیص زودتر، درمان و پیش‌بینی دقیق‌تر نتیجه بیماری را در پی داشته باشد و از این طریق باعث مداخله در مراحل ابتدایی بیماری و استفاده از درمان‌هایی مناسب و کاهش هزینه‌ها شود [۴].

۱-۲. تارگت[2] و پروب[3]

این دو عبارت اولین بار در مقاله‌ای توسط شنا در سال ۱۹۹۵ بکار گرفته شد [۲].

۱-۲-۱. پروب

به توالی‌های کوتاه تک‌رشته‌ای از DNA تک رشته‌ای که با یک mRNA خاص از سلول مطابقت دارد پروب گفته می شود. این پروب‌ها روی تراشه نصب می‌شوند. پروب‌ها را می‌توان از محصولات PCR یا سنتز توالی‌ها بدست آورد. اگر پروب‌های مختلف که هر کدام مکمل یک mRNA از سلول باشند روی ریزآرایه قرار گیرند، می‌توان به نمای کلی از mRNA های یک سلول یا بافت خاص دست یافت. بررسی همه‌ی mRNA های یک سلول را نمایه‌ی بیان[4] آن سلول می‌گویند.

[1] Mark Schena
[2] Targets
[3] Probes
[4] Expression Profile