

تجزیه و تحلیل QTL (مکان صفات کمی) (بخش دوم) Quantitative trait locus (QTL) analysis

شرایط و محدودیت‌ها

- تعداد ژن‌های کنترل‌کننده صفات هدف و موقعیت ژنوم آن‌ها
- پراکندگی تأثیرات ژنتیکی و وجود برهمکنش‌های ژنتیکی
- تعداد ژن‌های ناپیوسته در نقشه پیوستگی جمعیت
- نوع و سائز نقشه پیوستگی جمعیت
- تراکم و پوشش مارکرها در نقشه پیوستگی
- روش‌های آماری مورد استفاده برای نقشه‌برداری QTL

مانند اکثر روش‌ها، تجزیه و تحلیل QTL نیز بدون محدودیت نیست. به‌عنوان مثال، مطالعات QTL به اندازه نمونه‌های بسیار بزرگی احتیاج دارد و فقط می‌تواند تفاوت‌هایی را که در بین والدین اولیه یافت می‌شود را ترسیم کنند. از آنجا که بعید است این والدین حاوی آلل‌های جداکننده با اثر زیاد در هر مکان باشند که به تغییر در جمعیت‌های طبیعی کمک می‌کند، برخی از مکان‌ها کشف نشده باقی می‌مانند. علاوه بر این، آلل‌های خاصی که از هم جدا می‌شوند، به‌ویژه در لاین‌های اصلاح شده، ممکن است مربوط به جمعیت‌های طبیعی نباشند. بنابراین، هدف بسیاری از مطالعات شناسایی مکان ژنی به جای یک آلل خاص است. تعداد دفعات شناسایی ژن‌های ناپیوسته پس از مطالعه نقشه‌برداری QTL اندک است. در واقع، نمونه‌های اندکی از صفات کمی وجود دارد که در آن ژن‌های منفرد دارای اثرات عمده‌ای بوده و مبنای مولکولی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از دلایل آن این است که بسیاری از نقشه‌های QTL برای مناطقی از ژنوم که احتمالاً ۲۰ سانتیمورگان (cM) طول دارند، می‌باشد و این مناطق اغلب حاوی مکان‌های چندگانه‌ای هستند که بر صفت یکسانی تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، شناسایی مکان‌های واقعی که بر یک ویژگی کمی تأثیر می‌گذارند، نیازمند استفاده از تکنیک‌هایی مانند کلونینگ موقعیتی است (کلی و همکاران ، ۲۰۰۶) که با جایگزینی ژنی مشخص دنبال می‌شود. غالباً، تلاش برای شناسایی ژن‌های فردی در QTL با شناسایی ژن‌های در نظر گرفته شده از قبل با استفاده از ژنتیک معکوس کلاسیک یا بیوانفورماتیک انجام می‌شود. تکنیک‌های دیگری مانند نقشه‌برداری کمبود (نقشه‌برداری حذف) برای ارگانسیم‌های خاصی در دسترس هستند. تکرار آنالیز پروژنی، ژنوتایپ انتخابی، ادغام نمونه و نمونه‌برداری تریبی روش‌های پیشنهادی برای بهینه کردن طرح‌های آزمایشی هستند که قدرت تشخیص QTL را بالا می‌برند.

آینده نقشه‌برداری QTL

دگرگونی جدید در نقشه‌برداری QTL بر پایه‌ی کاربرد فرضیه اصلی بنا شده است: کشف مکان ژنی با تفکیک صفات به کمک نشانگرها. با این حال، تعریف یک صفت می‌تواند از فنوتیپ کل موجود به فنوتیپ‌هایی مانند مقدار رونوشت RNA از یک ژن خاص یا میزان پروتئین تولید شده از ژن خاص فراتر رود. نقشه‌برداری QTL در این زمینه‌ها کار می‌کند، زیرا این فنوتیپ‌ها پلی‌ژنیک هستند. به‌عنوان مثال، فراوانی رونوشت نه تنها توسط توالی‌های تنظیمی سیس مانند پروموتور کنترل می‌شود، بلکه توسط فاکتورهای رونویسی تنظیمی ترانس نیز قابل کنترل است. از نظر تاریخی، در دسترس بودن نشانگرهای متراکم (ژنوتیپ‌ها) قدم محدودکننده‌ای برای تجزیه و تحلیل QTL بوده است. با این حال، تکنولوژی‌های توان بالا غلبه بر این موانع را آغاز کرده‌اند. بنابراین، محدودیت‌های باقیمانده در تجزیه و تحلیل QTL اکنون به‌طور عمده در سطح فنوتیپی وجود دارد، اگرچه استفاده از داده‌های ژنومی و پروتئومیک به‌عنوان فنوتیپ این چالش را تا حدی حل می‌کند. مطالعات گسترده ارتباط ژنومی (GWAS) به‌طور فزاینده‌ای در تحقیقات ژنتیکی در حال به‌کارگیری است، که یک مکمل عالی برای نقشه‌برداری QTL هستند. در حالی که QTL حاوی بسیاری از ژن‌های پیوسته است که جداسازی آن‌ها دشوار است، GWAS بسیاری از ژن‌ها یا حتی نوکلئوتیدهای غیر پیوسته را تولید می‌کند. اگرچه GWAS محدود به ارگانسیم‌هایی با منابع ژنومی است، اما ترکیب این دو روش می‌تواند از هر دو روش بیشترین بهره را ببرد و به نتیجه نهایی کمک کند: ژن‌ها یا حتی نوکلئوتیدهای تکی که به فنوتیپ مورد نظر مرتبط هستند. در واقع، ترکیب تکنیک‌ها و فناوری‌های مختلف QTL نویدبخش است. مطالعات QTL دارای سابقه‌ای طولانی و غنی است و نقش مهمی در کلون‌سازی و توصیف ژن‌ها دارند. داده‌های موجود در مورد ارگانسیم‌های مدل باید تا جایی که متاآنالیز امکان‌پذیر است، گسترش یابد. داده‌های حاصل از مطالعات آزمایشگاهی QTL نیز می‌توانند برای هدایت و آگاهی مطالعات دیگر، مانند ژنومیک جمعیت، که در آن تعداد زیادی از نشانگرهای مولکولی در تلاش برای شناسایی اهداف انتخاب و در نتیجه ژن‌های دارای صفات مهم زیست محیطی مورد استفاده قرار می‌گیرند، استفاده شوند. علاوه بر این، مطالعات QTL می‌توانند به ژنومیک کاربردی کمک کنند، که در آن هدف مشخص کردن تنوع آللی و چگونگی تأثیر آن بر پیکره و عملکرد کل موجودات زنده است. بنابراین، اگرچه خواندن نقشه بین ژنوتیپ و فنوتیپ دشوار است، تجزیه و تحلیل QTL و انواع نوآوری‌های مرتبط به ارائه نقاط برجسته کلیدی ادامه می‌دهند.

منابع:

- Clee, S. M. Yandell, B.S. Schueler, K.M. Rabaglia, M.E. (2006). Positional cloning Sorcs1, a type 2 diabetes quantitative trait locus. *Nature Genetics* 38, 688–693.
- Liu, B.H. (2002). *Statistical Genomics: Linkage, Mapping and QTL Analysis*. CRC Press, Boca Raton.
- Miles, C. & Wayne, M. (2008) Quantitative trait locus (QTL) analysis. *Nature Education* 1(1):208.