

ژنومیک و رزنتی

لیندا اس. پسکاتلو، استیون ام. راث

دکتر بختیار ترتیبیان استاد تمام دانشگاه علامه طباطبائی
دکتر رسول اسلامی دانشیار دانشگاه علامه طباطبائی
دکتر سید مرتضی طیبی دانشیار دانشگاه علامه طباطبائی
داود صبور، نسرین رفیع زاده، امیر حسین جعفری هرنندی
اشرف سادات انوری منشادی، الناز صفی خانی
(دانشجویان دکتری دانشگاه علامه طباطبائی)

تألیف: لیندا اس. پسکاتلو، استیون ام. راث
ترجمه: دکتر بختیار ترتیبیان، دکتر رسول اسلامی، دکتر سیدمرتضی طیبی و دیگر همکاران
| مدیر گرافیک/راضیه امیری
| مدیر هنری و طراح جلد/ محمودرضا لطیفی
| نوبت چاپ/ اول ۱۴۰۴
| شمارگان/ ۵۰ نسخه
| شابک / ۹۷۸-۶۲۲-۴۲۷-۱۱۹-۸

قیمت: ۳۴۹۰۰۰۰ ریال

عنوان و نام پدیدآور: ژنومیک ورزشی/ تألیف [صحیح: ویراستاران] لیندا اس. پسکاتلو، استیون ام. راث؛ ترجمه بختیار ترتیبیان... [و دیگران].
مشخصات نشر: تهران: انتشارات حتمی، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری: ۲۲۸ ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۲۷-۱۱۹-۸
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
یادداشت: عنوان اصلی: Exercise genomics, c۲۰۱۱.
یادداشت: ترجمه بختیار ترتیبیان، رسول اسلامی، سیدمرتضی طیبی، داود صبور، نسربین رفیعزاده، امیرحسین جعفری‌هرندی، اشرف‌سادات انوری‌منشادی، الناز صفی‌خانی.
موضوع: ژنگان‌شناسی Genomics
تمرین‌های ورزشی Exercise
شناسه افزوده: پسکاتلو، لیندا اس.، ویراستار
شناسه افزوده: Pescatello, Linda S.
شناسه افزوده: راث، استیون ام.، ۱۹۷۳ - م.، ویراستار
شناسه افزوده: Roth, Stephen M.
شناسه افزوده: ترتیبیان، بختیار، ۱۳۴۰ -، مترجم
رده بندی کنگره: QH۴۴۷
رده بندی دیویی: ۵۷۲/۸۶
شماره کتابشناسی ملی: ۱۰۱۵۲۵۹۲
اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیپا
تاریخ درخواست: ۱۴۰۴/۰۵/۰۱
کد پیگیری: ۱۰۱۵۱۰۶۰



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب، بین خیابان ۱۲ فروردین و اردیبهشت، ساختمان ۱۳۶۰، طبقه پنجم، واحد ۲۳

۶۶۴۰۳۱۶۲ | ۶۶۴۰۳۱۷۰

hatmipg.com | hatmipg

توجه:

به موجب ماده ۵ قانون حمایت، از حقوق مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۰/۱۱ کلیه حقوق این کتاب برای انتشارات حتمی محفوظ می‌باشد و هیچ شخص حقیقی یا حقوقی حق استفاده از آن را ندارد و متخلفین به موجب این قانون تحت پیگرد قانونی قرار می‌گیرند.



فهرست

فصل ۱

مفاهیم بنیادی در ژنومیک ورزش ۱۰

فصل ۲

ملاحظات آماری و روش شناختی در ژنومیک ورزش ۳۰

فصل ۳

آیا می توان ذاتاً تنبل بود؟ تنظیم ژنومی فعالیت بدنی ۵۲

فصل ۴

تعامل بین ورزش و ژنتیک در دیابت نوع ۲: از دیدگاه اپیدمیولوژیک ۷۵

فصل ۵

تعامل بین تنوع ژنتیکی و ورزش و فعالیت بدنی در تعیین ترکیب بدن و وضعیت چاقی

۹۹

فصل ۶

اثرهای تعاملی ژنتیک و ورزش حاد و تمرینات ورزشی بر فنوتیپ های لیپوپروتئین-چربی

پلاسما و فشار خون ۱۲۳

فصل ۷

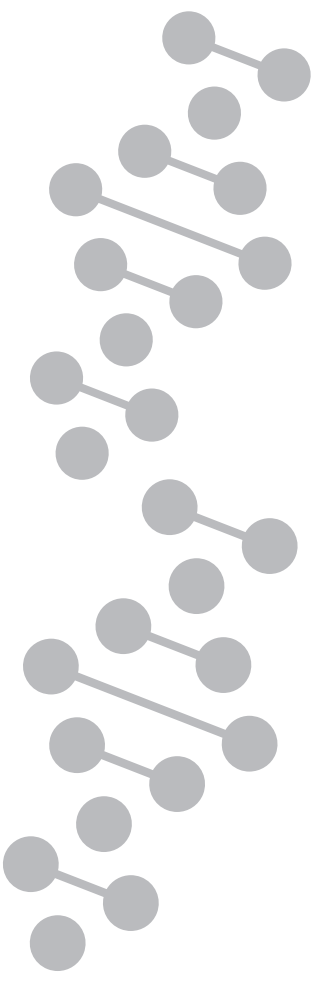
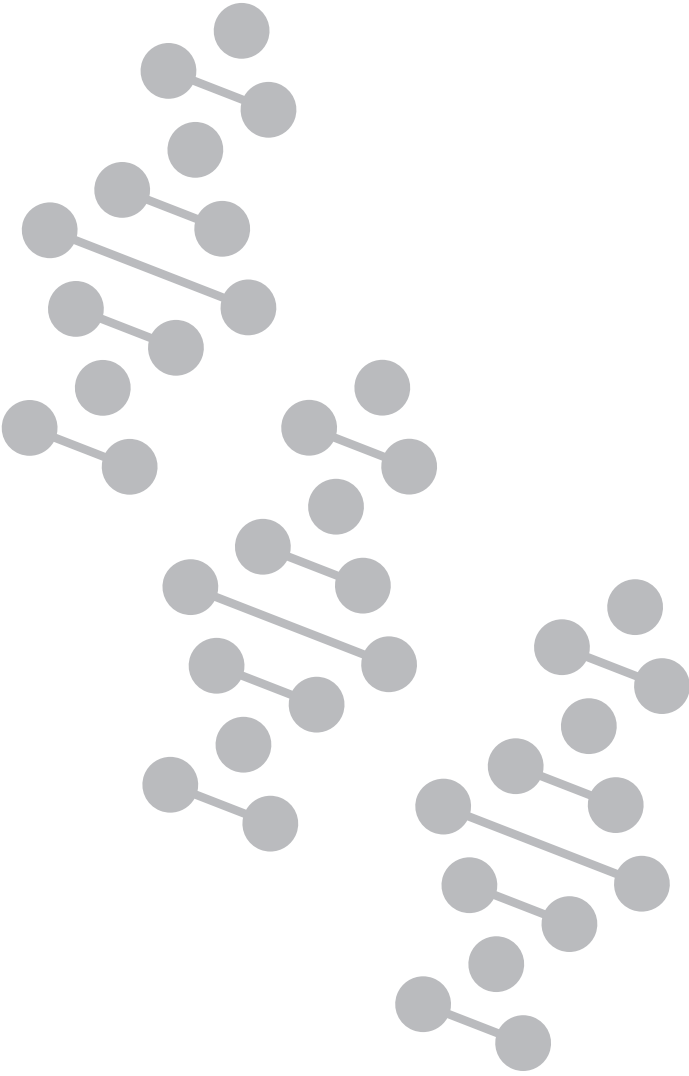
وضعیت ژنتیکی اندازه و قدرت عضلانی ۱۵۰

فصل ۸

ژنومیک ظرفیت هوازی عملکرد استقامتی: نتایج بالینی ۱۶۹

فصل ۹

خلاصه ای از تحقیقات ژنومی ورزشی و چشم اندازی برای انتقال آن به آینده در عمل ۲۰۷



در سال‌های اخیر، شاهد افزایش چشمگیری در تعداد مقالات علمی و داوری‌شده‌ای بوده‌ایم که به بررسی مبانی ژنتیکی و مولکولی سطح فعالیت بدنی و شاخص‌های تناسب اندام مرتبط با سلامت و عملکرد فیزیکی پرداخته‌اند. این انفجار اطلاعات با تعدادی ابتکار که هدفشان یکپارچه‌سازی داده‌ها و روندها در فناوری‌ها و حوزه‌های مختلف علوم ورزشی و پزشکی ورزشی بوده است، تکمیل شده است. اولین مثال از این ابتکارات کتابی در سال ۱۹۹۷ با عنوان «ژنتیک تناسب اندام و عملکرد فیزیکی» [۱] بود. بدنبال آن، از سال ۲۰۰۰، مجموعه‌ای از بررسی‌ها در مجله «Medicine and Science in Sports and Exercise» منتشر شد که بر تکامل نقشه ژن‌های تناسب اندام و عملکرد تمرکز داشت [۲، ۳]. این خلاصه سالانه و دایره‌المعارفی از تحقیقات منتشر شده اکنون به یک بررسی سالانه جدید تبدیل شده است که به انتشارهای برجسته‌تر با بحث‌هایی در مورد پیامدهای آن‌ها می‌پردازد [۴]. سومین اقدام بزرگ در قالب یک جلد از سری «Encyclopaedia of Sports Medicine» کمیته بین‌المللی المپیک منتشر شد که به طور اختصاصی به ژنتیک و مبانی مولکولی تناسب اندام و عملکرد پرداخته است [۵]. نویسندگان این اثر که شامل ۴۸ آزمایشگاه از ۱۳ کشور بودند، ۳۳ فصل از این تلاش بزرگ را ارائه داده‌اند. جدیدترین افزوده به این ابتکارات، این جلد از «Exercise Genomics» است که در سری «Molecular and Translational Medicine» منتشر شده و هدف آن ارائه دیدگاه‌های یکپارچه و افقی از وضعیت فعلی این حوزه و نحوه درک آینده آن است [۶].

ویراستاران، دکترها پسکاتلو و راث، از من خواسته‌اند که یک نظر مقدماتی در مورد این جلد بنویسم و تمرکز را بر یافته‌های کلیدی مطالعه خانواده «HEHealth, RiSk factors, exercise Training and Genetics» یا «HERITAGE» قرار دهم. هدف اصلی مطالعه خانواده HERITAGE بررسی پاسخ‌های تناسب اندام مرتبط با سلامت به ۲۰ هفته تمرین هوازی در ۷۴۲ فرد سالم و نشسته بدون بیماری مزمن از حدود ۲۰۰ خانواده بوده است [۷].

امروزه این واقعیت به خوبی شناخته شده است که تغییرات ژنتیکی نقش مهمی در تفاوت‌های جهانی انسان‌ها در ویژگی‌های مرتبط با تمرین ایفا می‌کند. این پیشرفت برای بسیاری از اندوفنوتایپ‌ها و فنوتایپ‌های مرتبط با تناسب اندام و عملکرد مستند شده است، بویژه در گروه‌های قومی مختلف، اما شاید چشمگیرتر در مطالعه خانواده HERITAGE باشد. مطالعه HERITAGE شواهد قوی ارائه داد که ظرفیت اکسیژن حداکثری ($VO_2 \max$) دارای مؤلفه ژنتیکی قابل توجهی در بزرگسالان، با وراثت حداقل ۵۰٪ نشسته است [۸]. یکی از مفروضات اصلی HERITAGE این بود که شناسایی و تجزیه و تحلیل مؤلفه ژنتیکی پاسخ به یک برنامه تمرینی استاندارد آسان‌تر از تلاش برای انجام همان کار با ویژگی‌های اندازه‌گیری شده در یک گروه مقطعی است. بنظر می‌رسد که این فرضیه در گذشته صحیح بوده است. در مطالعه HERITAGE، پس از ۲۰ هفته تمرین، در ۴۷۳ بزرگسال از ۱۰۰ خانواده از نژاد سفید،

میانگین افزایش $VO_{2\max}$ حدود ۴۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه بود، اما انحراف معیار این افزایش به ۲۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه رسید. افرادی بودند که هیچ گونه افزایشی نداشتند و بخش بزرگی از آن‌ها به عنوان پاسخ‌دهندگان کم شناخته شدند. از طرف دیگر، تعدادی از افراد افزایش حداقل ۶۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه ثبت کردند و برخی حتی تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه بهبود یافتند. این تفاوت‌های فردی در قابلیت تمرین تصادفی نبودند، زیرا به وضوح مشاهده شد که واریانس $VO_{2\max}$ در میان خانواده‌ها ۲.۵ برابر واریانس پاسخ‌های مشاهده شده در میان اعضای خانواده‌ها بود. ضرایب وراثت افزایش‌های $VO_{2\max}$ پس از تعدیل برای سن، جنسیت، وزن اولیه بدن و $VO_{2\max}$ اولیه به ۴۷٪ رسید [۹]. همان روندها برای تغییرات القا شده توسط تمرین در انسولین ناشتا، حساسیت به انسولین، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)، فشار خون و ضربان قلب در حین تمرین، حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلب، شاخص‌های چاقی و دیگر فوتوتایپ‌ها مشاهده شد [۱۰-۲۰]. شواهدی از مطالعات دیگر وجود دارد که نشان می‌دهد الگوهای مشابهی از تنوع انسانی و تجمع خانوادگی برای قابلیت تمرین قدرت عضلانی و قدرت، و همچنین عملکرد کوتاه‌مدت عمدتاً بی‌هوازی نیز وجود دارد [۲۱-۲۳].

بیشتر از دو دهه گذشته، تمرکز ژنتیک ورزشی بر آزمایش یک یا تعداد کمی از نشانگرها در ژن‌های کاندیدا بوده است. چنین مطالعاتی معمولاً بر روی تعداد کمی از افراد، اغلب کمتر از ۱۰۰ نفر، و بر اساس مشاهدات مقطعی یک‌باره انجام می‌شد. نه تنها این گزارش‌ها قدرت آماری کافی نداشتند، بلکه ممکن بود تحت تاثیر اثرات متغیرهای مزاحم کنترل‌نشده قرار گیرند [۴]. اخیراً، شاهد روندی در استفاده از اندازه‌گیری‌های نمونه بزرگ‌تر بوده‌ایم، اما هنوز هم این اندازه‌ها کوچک هستند و با توصیه‌های پژوهش‌های ژنتیک انسانی معاصر فاصله دارند [۲۴، ۲۵]. پیشرفت در ژنتیک ورزشی نیازمند طراحی‌های مطالعاتی بیشتر به صورت آینده‌نگرانه است، اما به‌ویژه مطالعات تجربی با اندازه نمونه‌های بزرگ و مداخلات تعریف‌شده به خوبی است.

در ۱۵ سال گذشته، تغییراتی در نحوه شناسایی یا اولویت‌بندی ژن‌های کاندیدا مشاهده شده است. یکی از روش‌های اولیه بر اساس اسکن‌های سراسری ژنوم با استفاده از پنل‌های نشانگرهای میکروساتلایت پلی‌مورفیک بسیار متنوع بود که در اعضای خانواده مورد بررسی قرار گرفت. این روش کاندیداهای موقعیتی را شناسایی کرد، اما بسیاری از آن‌ها در مطالعاتی که به‌طور مستقیم آن‌ها را آزمایش کردند، تایید نشدند. این تکنولوژی به‌ویژه زمانی که به ژن‌هایی با اندازه اثر کوچک مربوط می‌شود، بسیار قوی نیست. اکنون شروع به مشاهده مطالعات ارتباطی سراسری ژنوم (GWAS) با پنل‌های بزرگ‌تری از پلی‌مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ویژگی‌های مرتبط با تمرین می‌کنیم [۲۶]. این پیشرفت باید موجب معرفی تعداد زیادی از ژن‌های کاندیدای جدید برای بررسی‌های عمیق‌تر شود. پیشرفت مهم دیگری که اخیراً مشاهده شده است، استفاده از پروفایل‌سازی بیان ژن به عنوان ابزاری برای شناسایی ژن‌های کلیدی است که می‌توان آن‌ها را برای بررسی ژنتیکی بیشتر مورد آزمایش قرار داد [۲۷، ۲۸]. تمامی این پیشرفت‌های روش‌شناختی در تلاش برای شناسایی SNPs و ژن‌های مرتبط با ویژگی‌ها و

اندوفنوتایپ‌های ورزشی مفید خواهند بود.

در چند سال گذشته متوجه شده‌ایم که اندازه اثر ژن‌هایی که معمولاً از طریق GWAS^۱ شناسایی می‌شوند، کاملاً کوچک بوده است. اندازه اثرات کوچک GWAS به طور مکرر برای انتهای بیماری‌هایی مانند دیابت نوع ۲، چاقی بسیار زیاد، فشار خون بالا، بیماری قلبی ایسکمیک (آنژین صدری، سکته قلبی و نارسایی قلب) و ویژگی‌های فیزیکی مانند تمام قد از سر تا نوک پا مشاهده شده است.

در زمینه اندازه اثر ژنی^۲، GWAS برای شناسایی تفاوت‌های ژنتیکی (SNPها) که با صفات خاص یا بیماری‌ها مرتبط هستند، استفاده می‌شود. این مطالعات معمولاً اثرات ژنی کوچکی را شناسایی می‌کنند که در کنار هم بر یک صفت یا بیماری تأثیر می‌گذارند.

با این حال، برخی شواهد نشان می‌دهند که یافتن ژن‌ها و واریانت‌های مرتبط با ویژگی‌های ورزشی می‌تواند آسان‌تر باشد، زیرا اندازه اثر برخی از آن‌ها بزرگ‌تر است [۲۸]. این موضوع مسئله ساده‌ای نیست. چند دلیل برای چرایی این موضوع وجود دارد. به عنوان مثال، در مورد GWASهایی که بر کشف ژن بیماری‌ها متمرکز هستند، توانایی شناسایی یک SNP معنادار به شدت تحت تأثیر این واقعیت قرار دارد که بخش ناشناخته‌ای از افراد گروه کنترل هنوز تحت تأثیر بیماری قرار نگرفته‌اند، اما استعداد ژنتیکی آن را دارند.

در ژنومیک ورزشی، اگر از یک فنوتیپ واضح و روشن که به دقت اندازه‌گیری شده مانند VO_{2max} یا حداکثر قدرت ایزومتریک استفاده شود، این ضعف می‌تواند تقریباً به طور کامل حذف شود. مطالعات متمرکز بر ورزش حتی در شرایطی که تغییرات در قدرت عضلانی یا سازگاری قلبی-تنفسی پس از قرارگیری در معرض یک برنامه تمرینی استاندارد شده و کاملاً کنترل‌شده بررسی می‌شود، فنوتیپ‌های واضح‌تری را ارائه می‌دهند. در چنین شرایط آزمایشی، احتمال اینکه واریانس در پاسخ به تمرین به طور عمده، تحت تأثیر متغیرهای مخدوش‌کننده قرار گیرد کم است، بنابراین توانایی شناسایی نشانگرها و ژن‌هایی با اثرات نسبتاً کوچک در مقایسه با مطالعات مقطعی افزایش می‌یابد.

«ژنوم‌شناسی ورزش» به مطالعه و تحقیق در مورد تأثیرات ژن‌ها بر ورزش و عملکرد بدنی اشاره دارد.

برای توضیح و بسط پاراگراف قبلی، مجموعه‌ای از تحقیقات دوقلوها و خانواده‌ها نشان می‌دهد که افراد با ژنوتایپ یکسان در مقایسه با افرادی که ژنوتایپ‌های متفاوتی دارند، نسبت به تمرین، پاسخ مشابه‌تری می‌دهند [۳۸، ۳۹]. به این ترتیب، واریانس پاسخ به تمرین به همراه تعیین‌کننده ژنتیکی قوی آن، یکی از برجسته‌ترین نمونه‌های اثر ژنوتایپ-محیطی، که در این مورد اثر تعامل ژنوتایپ و تمرین است، را نشان می‌دهد. جستجو برای نشانگرهای ژنتیکی آموزش‌پذیری، حوزه‌ای از تحقیقات است که احتمالاً سود هنگفتی به همراه خواهد داشت، زیرا پیشرفت‌های تمرینی یک ویژگی قوی است که به طور بسیار قابل اعتماد اندازه‌گیری می‌شود.

در گزارشی جدید، نشان دادیم که امکان شناسایی نشانگرهای DNA مربوط به پاسخ $VO_{2\max}$ به برنامه‌های تمرینی استاندارد شده وجود داشت [۲۸]. ابتدا از پروفایل‌سازی بیان RNA عضلات اسکلتی استفاده کردیم تا پنبلی از ۲۹ ژن را تولید کنیم که سطوح بیان پایه آن‌ها (یعنی در وضعیت بی‌حرکی) پاسخ تمرینی $VO_{2\max}$ را پیش‌بینی می‌کرد. این ۲۹ هدف را با دیگر کاندیداهای شناسایی شده در مطالعه HERITAGE Family ترکیب کردیم و فرض کردیم که واریانت‌های DNA در ۳۵ ژن می‌توانند پاسخ‌های متفاوت به تمرینات ورزشی در انسان‌ها را توضیح دهند. SNP‌های این ژن‌ها را در ۴۷۳ نفر از شرکت‌کنندگان سفیدپوست در مطالعه HERITAGE ژنوتایپ کردیم.

در نهایت، ما توانستیم نشان دهیم که پنبل تعداد ۱۱ SNP می‌تواند ۲۳٪ از واریانس پیشرفت‌های $VO_{2\max}$ را توضیح دهد، که معادل تقریباً ۵۰٪ از واریانس ژنتیکی برآورد شده برای پاسخ $VO_{2\max}$ در مطالعه HERITAGE است. مطالعات بیوانفورماتیکی در حالت سیلیکویی نشان داد که چندین ژن مرتبط با این ۱۱ SNP در مسیرهای بیولوژی توسعه‌ای از جمله آنژیوژنز نقش دارند.

مثال دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد تغییرات متابولیکی است که در پاسخ به تمرینات ورزشی مشاهده می‌شود. در مطالعه HERITAGE Family از پروفایل‌سازی بیان ژن جهانی برای شناسایی ژن‌های مرتبط با پاسخ تمرینی حساسیت به انسولین بر اساس روش مدل‌سازی ساده کامپیوتری (MINMOD) برای تعیین ویژگی‌های مربوط به حساسیت به انسولین استفاده شد. [۲۷]

RNA کل از نمونه‌های بیوپسی عضله پهن خارجی (vastus lateralis) ۱۶ نفر از شرکت‌کنندگان استخراج شد: هشت نفر از آن‌ها که واکنش دهی قوی داشتند حساسیت به انسولین را ۱۰۰٪ بهبود دادند. در حالی که هشت نفر باقی‌مانده که از نظر سن، جنسیت و شاخص توده بدنی (BMI) با گروه قبلی هماهنگ بودند، واکنش‌دهنده نبودند (یعنی هیچ‌گونه پیشرفتی نداشتند).

نمونه‌های RNA، در هر گروه واکنش‌دهنده، که با رنگدانه‌های فلورسنت برچسب‌گذاری شده و بر روی mRNA هیبریدی تولید شده در محل که شامل ۱۸/۸۶۱ ژن بودند، ترکیب شدند.

با استفاده از یک مقدار آستانه ۴۰٪، متوجه شدیم که در گروه پاسخ‌دهندگان قوی، ۴۲ رونوشت RNA در وضعیت پایه بیش از حد بیان شده و ۲۴۰ رونوشت RNA پس از تمرین در مقایسه با گروه غیرپاسخ‌دهنده‌ها افزایش بیان داشتند.

در مقابل، پنج رونوشت RNA در وضعیت پایه و ۱۲۱ رونوشت RNA پس از تمرین در گروه واکنش‌دهنده قوی نسبت به گروه غیرپاسخ‌دهنده کاهش بیان نشان دادند. در مجموع ۴۷ و ۳۶۱ رونوشت RNA به طور متفاوتی بین گروه‌های پاسخ‌دهنده قوی و غیرپاسخ‌دهنده بترتیب پیش و پس از برنامه تمرینی بیان شدند.

پنج ژن (پروتئین باند انتهایی C [CTBP1]، چهار و نیم دامنه [FHL1] LIM ۱، پرووات دهیدروژناز کیناز [PDK4]، همولوگ آنکوژن ویروس سارکوما اسکمی [SKI v] و تیتین [TTN]) که حداقل ۵۰٪ تفاوت در بیان بین گروه‌های واکنش‌دهنده قوی و غیر واکنش‌دهنده‌ها در وضعیت پایه یا پس از تمرین

نشان دادند، برای آزمایش‌های اعتبارسنجی انتخاب شدند.

ژن FHL۱، چون بر روی کروموزوم X قرار دارد و این امکان را فراهم می‌کند که اثر هر آلل در مردان به‌طور واضح آزمایش شود، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرد. SNPها در لوکوس FHL۱ طبقه بندی شدند و برای بررسی ارتباط آن‌ها با تغییرات ناشی از تمرینات ورزشی در فنوتیپ‌های متابولیسم انسولین (Xq۲۶) مورد آزمایش قرار گرفتند. SNP rs۲۱۸۰۰۶۲ با پاسخ‌های تمرینی شامل انسولین ناشتا ($p = ۰,۰۱۲$)، حساسیت به انسولین ($p = ۰,۰۴۶$)، شاخص وضعیت ($p = ۰,۰۰۶$) و شاخص ناپدید شدن گلوکز ($p = ۰,۰۳$) در مردان سفیدپوست مرتبط بود [۴۰].

در زنان سفیدپوست، SNP rs۹۰۱۸ با تغییرات شاخص وضعیت ($p = ۰,۰۱۶$) و شاخص ناپدید شدن گلوکز ($p = ۰,۰۰۸$) مرتبط بود؛ در مردان سفیدپوست، همان SNP ارتباطی مشهود با پاسخ تمرینی انسولین ناشتا ($p = ۰,۰۴$) نشان داد. از این دو مثال مشهود است که ترکیب ترانسکریپتومیکس و ژنومیکس یک روش قدرتمند است که احتمالاً می‌تواند درباره معماری مولکولی و ژنتیکی زیست‌شناسی ورزشی و ویژگی‌های رفتار ورزشی روشن‌گری به همراه داشته باشد.

ژنومیک ورزشی یک رشته تحصیلی است که می‌تواند از پیشرفت‌های اپی‌ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس در ترکیب با ترانسکریپتومیکس و ژنومیکس بهره‌برداری کند تا تصویری جامع و یکپارچه از تمام مکانیسم‌های بیولوژیکی که در تنظیم تنوع انسانی در ویژگی‌های مرتبط با ورزش مشارکت دارند، ایجاد کند. به این ترتیب، استفاده از مدل‌های حیوانی برای اطلاع‌رسانی به زیست‌شناسی ورزش انسانی، به‌ویژه برای بافت‌هایی که دسترسی به آن‌ها برای مطالعات مولکولی ممکن نیست، احتمالاً مسیر پربراری خواهد بود.

برای بیولوژیست‌های ورزشی، بدست آوردن درک پیچیده‌ای از تفاوت‌های فردی در سازگاری قلبی-تنفسی، قدرت و توان عضلانی، تمایل به ورزش، تناسب اندام مرتبط با سلامت و پاسخ عملکردی به تمرینات منظم و سایر ویژگی‌های مرتبط، نیازمند استفاده از اطلاعات ژنوم، اپی‌ژنوم، ترانسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم است که باید در پارادایم‌های تحقیقاتی که همیشه در پیچیدگی رشد می‌کنند و روز به روز قدرتمندتر می‌گردند، گنجانده شود.

توسعه پیش‌بینی‌شده پزشکی ژنتیکی فردی، بر جایگاه دقیق ورزش که در آینده سلامت عمومی، پیشگیری اولیه و ثانویه، درمان و توان‌بخشی دارد، تأثیر زیادی خواهد داشت. در این راستا، تحقیقات ژنومیک ورزشی و سایر پژوهش‌های اُمیک، لازم و از اهمیت بسیار بالایی برخوردار هستند.

فصل



مفاهیم بنیادی در ژنومیک ورزش



آنزیم مبدل آنژیوتانسین، آلفا-کتینین-۳، گیرنده بتا-۲ آدرنرژیک، آلل، آپولیوپروتئین E، ژن انتخابی کروموزوم ویژگی پیچیده، تغییرات تعداد نسخه، دوقلوهای دی‌زیگوتیک، بیولوژی DNA، متیلاسیون DNA، غالب، اپی‌ژنومیک، تجمع خانوادگی، ژنومیک کاربردی، تعامل ژن (یا ژنوتایپ) × محیط، ژن‌ها، مطالعه ارتباط ژنتیکی، ژنتیک، تعیین توالی ژنوم، مطالعه ارتباط گسترده ژنوم، ژنوتایپ، هاپلوتیپ وراثت‌پذیری، هتروزیگوت، هموزیگوت، ژنوم انسانی، پلی‌مورفیسم درج/حذف، تحلیل پیوستگی، عدم تعادل پیوستگی، نمره لگاریتم احتمالات، رویکرد ژنوتایپ اندازه‌گیری شده، ویژگی‌های مندلی miRNA دوقلوهای مونوزیگوتیک mRNA، جهش، نوکلئوزوم، نوکلئوتید، پلی‌مورفیسم، پروتئومیک، جایگاه‌های ویژگی کمی، مغلوب RNA، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی، siRNA، زیست‌شناسی سامانه‌ای، تغییرپذیری ویژگی، رونویسی، ترانسکریپتومیک، ترجمه، رویکرد ژنوتایپ اندازه‌گیری نشده، تکرارهای پشت سر هم با تعداد متغیر

۱- مقدمه

نقش ژنتیک در عملکرد ورزشی مدت‌ها است که شناخته شده است. با این حال، مطالعه واقعی جنبه‌های ژنتیکی سازگاری به ورزش و عملکرد (یعنی «ژنومیک ورزش») تاریخیچه محدودی دارد و تنها اخیراً به عنوان یک حوزه مهم پژوهش در علوم ورزشی توجه بیشتری کسب کرده است. به همین دلیل، تعداد کمی از دانشجویان و متخصصان در رشته‌های حرکت‌شناسی و پزشکی ورزشی با مفاهیم اصلی ژنتیک در علم ورزش آشنا می‌شوند و کمتر آموزش رسمی در این زمینه می‌بینند. هدف از این فصل این است که به خوانندگان یک دید کلی از عناصر اساسی ژنتیک در علم ورزش ارائه دهد و مقدماتی در مورد جنبه‌های پایه‌ای زیست‌شناسی DNA و مطالعه ژنتیک فراهم کند. همچنین اطلاعاتی در مورد وضعیت کنونی علم و گمانه‌زنی‌های مربوطه ارائه می‌شود. درباره تکنیک‌ها و رویکردهای آینده که پیش‌بینی می‌شود رویکردهای معمول در آینده نزدیک را نمایان کنند نیز بحث شده است. مراجع برای خوانندگانی که مایل به کسب عمق بیشتر در موضوعات مختلف هستند ارائه شده است. خوانندگان همچنین باید اطلاعات ارائه شده در فصل ۲ این جلد توسط دکتر گوردیش-درسمان و دیوانی را در نظر بگیرند، که جزئیاتی از تکنیک‌های روش‌شناختی و تحلیل‌های آماری را مطرح می‌کند و به بسیاری از مطالب ارائه شده در اینجا عمق بیشتری می‌بخشد. یک فهرست مختصر از اصطلاحات کلیدی و تعاریف در جدول ۱.۱ گنجانده شده است که خوانندگان نه تنها در این جلد بلکه در سراسر ادبیات ژنومیک ورزشی مشاهده خواهند کرد. علاوه بر این، پیوست این کتاب به خوانندگان فهرستی از منابع مبتنی بر وب که مرتبط با مطالعه ژنومیک است ارائه می‌دهد.

جدول ۱-۱. اصطلاحات و تعاریف کلیدی که معمولاً در ادبیات ژنومیک تمرین یافت می‌شود

آل	ژن‌ها یا نوکلئوتیدهایی که در یک موقعیت روی دو کروموزوم متناظر یا همولوگ قرار دارند.
صفت پیچیده	فنوتیپی که هم تحت تأثیر ژنتیک و هم محیطی است عوامل و احتمالاً تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی
اپیستازیس	تعامل بین چندین ژن، که در آن یک یا چند تغییر ژن‌ها بر عملکرد یک ژن دیگر تأثیر می‌گذارد
اگزون	ناحیه‌ای از توالی DNA در یک ژن که آمینو اسیدها را کد می‌کند
ژنوتایپ	ترکیب دو آلل موجود در یک فرد واحد، مربوط به دو آلل موجود در کروموزوم‌های جفت شده است
هاپلوتایپ	ترکیب خاصی از آلل‌های همسایه از مختلف پلی مورفیسم‌هایی که تمایل به ارث بردن با هم دارند
هتروزیگوت	اصطلاحی که برای توصیف حضور دو آلل مختلف استفاده می‌شود در یک پلی مورفیسم خاص در هر دو نسخه ژن وجود دارد
هموزیگوت	اصطلاحی که برای توصیف وجود دو آلل یکسان استفاده می‌شود در یک پلی مورفیسم خاص در هر دو نسخه ژن
صفت واسطه	صفتی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی کمتری که به یک ویژگی پیچیده‌تر کمک می‌کند. همچنین به عنوان زیر فنوتیپ یا اندوفنوتیپ نیز شناخته می‌شود
اینترون	ناحیه‌ای از توالی DNA که دو اگزون را در یک پروتئین ژن کد کننده جدا می‌کند.
عدم تعادل پیوندی (LD)	ارتباط غیر تصادفی آلل‌های متمایز چند شکلی‌ها در دو یا بیشتر
صفت مندلی	فنوتیپی که توسط یک ژن مشخص می‌شود، به ویژه به عنوان آن مربوط به جهش‌های ژن بیماری است. همچنین به عنوان یک بیماری یا صفت تک ژنی شناخته می‌شود
جهش	به یک تغییر توالی ژنتیکی با دو یا چند آلل موجود در یک موقعیت خاص توالی DNA در افراد مختلف اشاره دارد. تفاوت یک جهش با پلی مورفیسم در این است که آلل نادر در کمتر از ۱٪ از جمعیت مشاهده می‌شود.
فنوتایپ	هر صفت قابل مشاهده یا اندازه‌گیری که اغلب توسط ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی؛ به عنوان یک صفت نیز شناخته می‌شود
پلی مورفیسم	یک تغییر توالی ژنتیکی با دو یا چند آلل موجود در « موقعیت خاص توالی DNA در افراد مختلف یک پلی مورفیسم با یک جهش در این است که آلل کمیاب متفاوت است در بیش از ۱ درصد از جمعیت مشاهده شده است
جایگاه صفات کمی (QTL)	یک مکان کروموزومی خاص در پیوند (انتقال همزمان) با یک ژن مرتبط با فنوتیپ مورد مطالعه
پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)	یک تغییر توالی DNA که از دو آلل مختلف تشکیل شده است که طول هر یک تنها یک نوکلئوتید است.

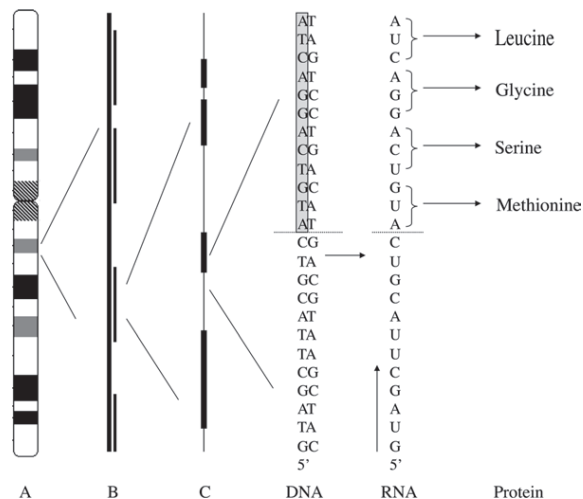
۱- مبانی ژنوم انسان و زیست‌شناسی DNA

ماده ژنتیکی ما، یا ژنوم، از DNA تشکیل شده است که در هسته سلول و میتوکندری‌ها قرار دارد. ژنوم هسته‌ای شامل بخش عمده‌ای از DNA ما است که شامل ۲۲ کروموزوم شماره‌دار به نام اتوزوم‌ها و کروموزوم‌های جنسی می‌شود. هر میتوکندری دارای یک جزء DNA جداگانه و کوچکتر با تعداد کمی از ژن‌ها است که برای بیوژنز میتوکندری و متابولیسم اختصاص داده شده‌اند. اگرچه همه این مواد DNA به عنوان "ژنوم انسانی" شناخته می‌شود، اما تمرکز عمده تحقیقات روی ماده هسته‌ای است و این فصل نیز بر روی آن متمرکز خواهد بود.

در داخل هسته، ۲۳ جفت رشته DNA وجود دارد که به عنوان کروموزوم‌ها شناخته می‌شوند: ۴۴ اتوزوم (دو نسخه از هر کدام) و ۲ کروموزوم جنسی X و Y. به صورت سیستماتیک به ارث می‌رسد، به طوری که یک نسخه از هر اتوزوم و یک کروموزوم جنسی از هر والد از طریق اسپرم یا تخمک (گامت‌ها) به ارث می‌رسد. در طول تشکیل گامت‌ها (گامتوژنز)، تنوع ژنتیکی ایجاد می‌شود؛ زمانی که در طی تقسیم میوزی، نواحی کروموزومی کروموزوم‌های همولوگ با هم تبادل می‌کنند (کراس‌اور کروموزومی). بنابراین تخمک یا اسپرم حاوی ترکیبات جدیدی از ماده ژنتیکی از پدر و مادر بزرگ‌های کودک در حال تولد به صورت هاپلوئید (۲۳ کروموزوم) است. در لحظه لقاح، تخمک و اسپرم با هم ترکیب می‌شوند و فرزند، کل مکمل DNA (2×23 کروموزوم) را به دست می‌آورد. هر کروموزوم شامل یک مجموعه خاص از ژن‌ها و اطلاعات دیگری است که تقریباً در همه افراد به جز در برخی استثنائات یکسان است. به دلیل وجود دو نسخه از هر کروموزوم در هر هسته (به جز کروموزوم‌های جنسی در مردان)، هر فرد دارای دو نسخه از هر ژن است (استثنائات مهم در ادامه ذکر خواهد شد). بنابراین تنوع ژنتیکی باید برای هر نسخه از هر ژن و به طور کلی برای فرد در نظر گرفته شود. DNA در داخل هسته سلول قرار دارد، جایی که به وسیله یک مجموعه گسترده از مولکول‌های تنظیمی و مرتبط با رونویسی دسترسی می‌یابد. طول کل رشته‌های DNA در هر هسته تقریباً ۲ متر است، به همین دلیل نیاز به بسته‌بندی بسیار کارآمد وجود دارد. این بسته‌بندی به شکل نوکلتوزوم‌ها است که DNA به دور آنها در یک آرایش سه‌بعدی پیچیده می‌شود. بخش‌هایی از DNA که نیاز به دسترسی مکرر توسط اجزای تنظیمی دارند، کمتر محکم پیچیده شده‌اند. بخش‌هایی از DNA که برای سلول مورد نیاز نیست، کمتر محکم پیچیده شده‌اند. نوکلتوزوم‌ها از پروتئین‌های هیستون تشکیل شده‌اند که می‌توانند به صورت شیمیایی تغییر کنند تا توانایی DNA در اتصال و در نتیجه پیچیده شدن به دور نوکلتوزوم‌ها را تغییر دهند. این تغییرات هیستونی برای تعیین دسترسی DNA به ماشین‌های تنظیمی و رونویسی اهمیت دارند. ماده ژنتیکی اطلاعاتی را فراهم می‌کند که سلول‌های ما از آن برای ساخت پروتئین‌ها و سایر اجزای سلولی استفاده می‌کنند. DNA شامل حدود ۳،۰۰۰ ژن شناخته‌شده کدکننده پروتئین به همراه توالی‌هایی است که محصولات RNA خاصی را کد می‌کنند. در واقع، تنها بخش کوچکی از DNA به توالی‌های کدکننده پروتئین اختصاص داده شده است، بنابراین بخش‌های وسیعی از DNA به تولید RNAهای تنظیمی و سایر عملکردها اختصاص دارد. DNA از دو رشته مکمل تشکیل شده است که فقط چهار باز نوکلتئیدی را در خود دارند: آدنین (A)، گوانین (G)، سیتوزین (C) و تیمین (T). توالی‌های خاصی از این چهار حرف اطلاعات لازم برای تنظیم DNA و تولید RNA/پروتئین و دیگر عملکردها را فراهم می‌کنند. در داخل ژن‌های کدکننده پروتئین، ترکیبات سه‌حرفی این نوکلتئیدها در توالی‌های اگزون کدکننده پروتئین در ریبوزوم خوانده می‌شوند تا زنجیره اسیدهای آمینه را تشکیل دهند. شصت و چهار کدون سه‌حرفی ممکن است و اختصاص آنها به اسیدهای آمینه خاص یا کدون‌های توقف بر اساس یک کد ژنتیکی تقریباً عمومی انجام می‌شود. این کد ژنتیکی بر اساس توالی RNA است که مکمل توالی

اصلی DNA است، با این تفاوت که تمامی نوکلئوتیدهای تیمین با یوراسیل (U) جایگزین می‌شوند. برای ژن‌های کدکننده پروتئین، اولین مرحله از فرآیند ساخت یک پروتئین، رونویسی است که طی آن توالی DNA به یک توالی mRNA مکمل کپی می‌شود. این توالی اولیه RNA، که کل ناحیه ژن شامل تمام اینترون‌ها و اگزون‌ها را در بر می‌گیرد، سپس تحت اصلاحات پسارونویسی قرار می‌گیرد، از جمله اتصال اگزون‌ها و حذف اینترون‌ها RNA. پیام‌رسان بالغ (mRNA) سپس به سیتوپلاسم سلول منتقل می‌شود، جایی که با یک ریبوزوم متصل شده و تحت فرآیند ترجمه قرار می‌گیرد. در این فرآیند، کدون‌های سه‌حرفی به توالی اسید آمینه ترجمه می‌شوند. پروتئین ساخته‌شده اغلب تحت اصلاحات ترجمه‌ای نیز قرار می‌گیرد. بررسی مولکول‌های RNA موجود در یک سلول یا بافت به نام ترنسکریپتومیکس (Transcriptomics) شناخته می‌شود، در حالی که مطالعه پروتئین‌های موجود در سلول یا بافت به نام پروتئومیکس (Proteomics) نامیده می‌شود.

طی دهه گذشته، نقش قابل توجهی برای ژن‌های غیرکدکننده پروتئین مشخص شده است، به‌ویژه آن دسته از ژن‌هایی که توالی‌های RNA تنظیم‌کننده تولید می‌کنند که هرگز به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. بسیاری از RNAهای تنظیم‌کننده شناخته شده‌اند، از جمله میکرو-RNA، RNA (miRNA) تداخلی کوچک (siRNA) و انواع دیگر. این RNAهای تنظیم‌کننده نقش‌های مهمی در تنظیم بیان ژن، اصلاحات پسارونویسی و تعاملات پروتئین دارند [۴]. ژن‌های مربوط به این RNAهای تنظیم‌کننده نیز با استفاده از ماشین رونویسی معمولی رونویسی می‌شوند، اما اغلب برای انجام نقش‌های تنظیم‌کننده خود در هسته سلول باقی می‌مانند. اهمیت RNAهای تنظیم‌کننده در تطابقات مرتبط با ورزش اخیراً شروع به آشکار شدن کرده است [۵]، اما در این زمینه کار کمی انجام شده است.



شکل ۱-۱. ساختار سلسله مراتبی DNA، RNA و پروتئین. سطوح مختلف سازماندهی نواحی DNA، و همچنین فرآیندهای رونویسی (DNA به RNA) و ترجمه (RNA به پروتئین) نشان داده شده است. پیوست شده، با اجازه، از راث [۱]

۴. تنوع توالی ژن

اگرچه ساختار "ماکرو" DNA در تمام انسان‌های سالم یکسان در نظر گرفته می‌شود، اما تغییرات جزئی در مقیاس "میکرو" توالی DNA ما به آناتومی، فیزیولوژی و استعداد ابتلا به بیماری‌های منحصر به فرد هر فرد بستگی دارد. این تغییرات در توالی می‌توانند به اشکال مختلفی ظاهر شوند (جدول ۱، ۲)، که رایج‌ترین آن‌ها پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) است. ژنوم انسان حاوی چندین میلیون SNP است که در سراسر جهان یافت می‌شود، به‌طوری که دو باز نوکلئوتیدی متفاوت به‌طور معمول در یک محل خاص از توالی DNA وجود دارد، به‌جای اینکه فقط یکی باشد. بنابراین، توالی خاص یک ناحیه از DNA (مقیاس میکرو) می‌تواند بین دو فرد متفاوت باشد، در حالی که ساختار کلی ناحیه ژنی (مقیاس ماکرو) مشابه باقی می‌ماند.

یک مثال از SNP که به‌طور مکرر در علوم ورزشی مطالعه می‌شود، در ژن گیرنده بتا-۲ آدرنرژیک (ADRB2) است. در کدون ۲۷ این ژن، افراد یک جمعیت ممکن است یک نوکلئوتید سیتوزین (C) یا گوانین (G) داشته باشند [۶، ۷]. بنابراین، از آنجا که ژن دارای دو نسخه در ژنوم است، افراد می‌توانند ژنوتایپ C/C، C/G یا G/G داشته باشند، که نشان‌دهنده دو آلل موجود بین دو نسخه ژن است. اگرچه SNPها رایج‌ترین نوع تنوع ژنتیکی هستند، اما انواع دیگری از تغییرات نیز مهم هستند. به‌عنوان مثال، توالی‌های تکراری با تعداد متغیر (VNTR)^۳ شامل توالی‌های کوتاه و تکراری DNA هستند که تعداد تکرارها در بین افراد متفاوت است (جدول ۱، ۲).

جدول ۱-۲. انواع متداول تنوع توالی DNA

انواع مختلف	توالی‌های DNA نمونه - کروموزوم	آلل‌ها	ژنوتایپ احتمالی
پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)	ACT GGT CAT GCA ATT CCT GAT ACT GGT CAT GAA ATT CCT GAT	A و C	C/C, C/A, A/A
پلی‌مورفیسم درج/حذف	ACT GGT CAT GCA ATT CCT GAT ACT GGT CAT G - - ATT CCT GAT	درج (i) و حذف (p)	I/I, I/D, D/D
تکرار نوکلئوتیدی متغیر (VNTR)	ACT GGT CAT GCA CAG CAG ATT CCT GAT ACT GGT CAT GCA CAG CAG CAG CAG CAG ATT CCT GAT	تعداد توالی CAG (۲ و ۵ نشان داده شده است). تعداد متغیر در بسیاری از افراد	بسیاری ممکن است، منعکس کننده تعداد زیادی از تکرارهای ممکن است
تنوع تعداد کپی (CNV)	ACT GGT CAT (GCA...AAA)(GCA...AAA) ATT CCT GAT ACT GGT CAT (GCA...AAA) --- --- ATT CCT GAT	دنباله‌های بزرگ (۱۰۰۰ جفت بر ثانیه تا ۵ مگابایت) می‌توانند در چندین نسخه رخ دهند یا حذف شوند.	امکان چندگانه، منعکس کننده تعداد موارد تکراری یا از دست دادن (حذف)

به‌عنوان مثال، رسپتور اندروژن (AR) حاوی یک VNTR در اولین اگزون خود است که در آن توالی CAG چندین بار تکرار می‌شود. به‌طور متوسط، افراد حدود ۲۰ تکرار CAG در این ناحیه از ژن دارند،

1 . single nucleotide polymorphism

2 . beta-2-adrenergic receptor

3 . variable number tandem repeat sequences

اگرچه این مقدار در افراد سالم بین ۱۵ تا ۳۰ تکرار متغیر است (تعداد تکرارهای بیشتر از ۴۰ معمولاً منجر به بیماری می‌شود) [۸]. علاوه بر VNTRها، ممکن است کل قطعاتی از توالی DNA در ناحیه ژن وجود داشته باشند یا حذف شده باشند. این تغییرات به‌عنوان پلی‌مورفیسم‌های درج-حذف شناخته می‌شوند که در آن برخی از اعضای یک جمعیت یک قطعه خاص از توالی را دارند در حالی که دیگران فاقد آن هستند (جدول ۱، ۲). یک مثال رایج در علم ورزش، پلی‌مورفیسم درج/حذف در ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)^۱ است که با فنوتیپ‌های عملکرد استقامتی مرتبط است [۹].

نوع دیگری از تنوع ژنتیکی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، به نام تنوع در تعداد کپی (CNV)^۲ شناخته می‌شود. در این حالت، کل ژن‌ها در یک یا هر دو نسخه کروموزوم تکثیر شده (یا بیشتر) یا حذف شده‌اند، به‌طوری که تعداد کل ژن‌های موجود در یک فرد می‌تواند متفاوت از دو باشد (جدول ۱، ۲). در حالی که CNVها قبلاً با بیماری‌های نوع مندلین مرتبط بودند، تحقیقات اخیر CNVهایی را شناسایی کرده‌اند که در افراد سالم نسبتاً رایج هستند و ممکن است به‌طور قابل توجهی در افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های شایع نقش داشته باشند [۱۰، ۱۱]. برای مثال، تعداد کپی بیشتر ژن کموتاکسین CCL۳L۱ به‌تازگی با افزایش خطر ابتلا به آرتریت روماتوئید مرتبط شده است [۱۲].

همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، DNA عمدتاً به‌عنوان منبع اطلاعات برای رونویسی توالی‌های RNA مورد استفاده قرار می‌گیرد که سپس اغلب به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند. انواع ژنتیکی موجود در سراسر ژنوم می‌توانند با تغییر محل‌های اتصال فاکتورهای رونویسی یا سایر نواحی مهم برای پردازش پسارونویسی، فرآیندهای رونویسی را مختل کنند. وقتی انواع ژنتیکی در ناحیه کدکننده یک ژن پروتئین‌ساز وجود داشته باشند، پیامدها می‌توانند شامل تغییر در توالی اسید آمینه‌های پروتئین (مثلاً یک واریانت "میس سنسی") یا حتی معرفی یک کدون توقف جدید (مثلاً یک واریانت "نان سنسی") باشند. به‌عنوان مثال، ژن آلفا-اکتینین-۳ (ACTN۳)^۳ دارای یک پلی‌مورفیسم نان سنسی است که در آن افراد یا آلل C را در اگرئون ۱۶ دارند که اسید آمینه آرژنین (کدون: CGA) را رمزگذاری می‌کند، یا آلل T دارند که منجر به ایجاد کدون توقف زودرس (کدون: UGA) می‌شود [۱۳]. بنابراین، افرادی که دو نسخه از آلل T دارند، دو کپی ژنی با کدون توقف زودرس خواهند داشت که نتیجه آن عدم وجود نسخه‌های عملکردی ژن و کمبود پروتئین آلفا-اکتینین-۳ خواهد بود. داشتن دو کپی از کدون توقف زودرس با کاهش عملکرد عضلات اسکلتی، به‌ویژه عملکرد در سطوح نخبه‌دویدن سریع، مرتبط است [۱۴]. این پلی‌مورفیسم با نام R۵۷VX نیز شناخته می‌شود که تفاوت پیامدهای دو آلل DNA در پروتئین را نشان می‌دهد؛ یکی آرژنین (آلل R) و دیگری بدون اسید آمینه (آلل X) در ریبوزوم رمزگذاری می‌شوند. به‌طور مشابه، پلی‌مورفیسم C/G در ADRB۲ که قبلاً توضیح داده شد، یک پلی‌مورفیسم میس سنسی است که منجر به کد شدن گلوتامین یا گلوتامیک اسید در پروتئین می‌شود؛ این پلی‌مورفیسم اغلب با نام Gln۲۷Glu شناخته می‌شود.

مهم است بدانیم که واریانت‌های ژنی به صورت جداگانه عمل نمی‌کنند. در واقع، هر ناحیه ژنی احتمالاً حاوی واریانت‌های ژنی متعددی است که معمولاً به صورت هماهنگ عمل می‌کنند (یعنی به عنوان یک هاپلوتایپ) و تأثیر کلی آن‌ها بر ناحیه ژنی مذکور را تعیین می‌کنند. به عنوان مثال، ژن ADRB2 نه تنها حاوی پلی مورفیسم میس سنسی Gln27Glu است، بلکه پلی مورفیسم میس سنسی Arg16Gly را نیز در کدون ۱۶ در نزدیکی آن داراست. در نظر گرفتن چندین واریانت ژنتیکی در یک ناحیه ژنی برای ارزیابی تأثیر کلی آن‌ها بر عملکرد ژن و فنوتیپ‌های مرتبط بسیار مهم است.

واریانت‌های ژنی (هم درون ژن‌ها و هم بین ژن‌ها) به طور مستقل عمل نمی‌کنند و در نظر گرفتن چندین واریانت ژنتیکی برای مطالعه نقش ژن‌ها در یک ویژگی خاص چالشی بزرگ است. یک رویکرد معمول برای بررسی بخش بزرگ‌تری از تنوع ژنتیکی در یک ناحیه ژنی، مطالعه هاپلوتایپ‌ها به جای ژنوتایپ‌های فردی است. هاپلوتایپ‌ها ترکیب‌های خاصی از آلل‌ها در پلی مورفیسم‌های نزدیک به هم در یک ناحیه ژنی هستند که معمولاً در طول رویدادهای نوترکیبی کروموزومی مرتبط با تشکیل سلول‌های جنسی با هم منتقل می‌شوند [۱۵]. آلل‌هایی که به این صورت به هم پیوند خورده‌اند، گفته می‌شود که در ناهماهنگی پیوندی (LD) قرار دارند. هاپلوتایپ‌های خاص را می‌توان در رابطه با بیماری‌ها مطالعه کرد و به این ترتیب، امکان تحلیل جامع‌تری از تنوع ژنتیکی در یک ناحیه ژنی فراهم می‌شود.

یک مثال رایج از هاپلوتایپ در ژن APOE یافت می‌شود، جایی که دو پلی مورفیسم میس سنسی نزدیک به هم، Arg112Cys و Arg158Cys، در وضعیت ناهماهنگی پیوندی قرار دارند. ترکیب خاص آلل‌ها در این پلی مورفیسم‌ها معمولاً در یک جمعیت مشاهده می‌شود. ترکیب Cys112 و Cys158 بر روی یک رشته DNA یک هاپلوتایپ است که به عنوان e2 شناخته می‌شود، در حالی که ترکیب Arg112 و Arg158 بر روی همان رشته DNA به عنوان هاپلوتایپ e4 شناخته می‌شود. هاپلوتایپ e4 به طور قابل توجهی با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط شده است [۱۶]، اگرچه تعاملات با فعالیت بدنی به نظر می‌رسد که این خطر را کاهش می‌دهد [۱۷، ۱۸].

در اینجا توضیح مختصری در مورد نام‌گذاری ژن‌ها مفید است. برای انسان‌ها، برچسب‌های ژنی (طبق تعیین پایگاه‌های داده ژن؛ به پیوست مراجعه کنید) با حروف بزرگ و به صورت ایتالیک نوشته می‌شوند، مانند ACTN3 و APOE. پروتئین‌های رمزگذاری‌شده توسط این ژن‌ها معمولاً با حروف بزرگ و بدون ایتالیک یا با استفاده از سایر کنوانسیون‌های استاندارد در مقالات علمی نوشته می‌شوند. به عنوان مثال، ژن مربوط به فاکتور رشد شبه‌انسولین ۱ به صورت IGF-1 نوشته می‌شود، در حالی که پروتئین آن به صورت IGF-I خلاصه می‌شود. برای موش‌ها، که یکی از گونه‌های رایج برای مطالعه تأثیرات ژنتیکی بر ویژگی‌های مرتبط با ورزش و سلامت هستند، برچسب‌های ژنی با حروف ایتالیک و فقط با حرف اول بزرگ نوشته می‌شوند، مانند Actn3 یا Apoe و پروتئین‌ها به همان روش انسان‌ها نوشته می‌شوند. برای برچسب‌های خاص ژن و سایر اطلاعات مربوط به ژن‌های مورد علاقه، به منابع آنلاین موجود در پیوست مراجعه کنید.