

# پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی: بررسی عمیق تر تغییرات توالی پروتئین‌ها

مجید مرزبان سرنقی<sup>۱</sup>، دنیز فرزاد<sup>۱</sup>، رضا قلیخانی دربرود<sup>۲</sup>، زعفر قلی‌نژاد<sup>۱\*</sup>

## مقاله مروری

**مقدمه:** از حدود سه میلیارد جفت باز تشکیل‌دهنده ژنوم انسان چیزی در حدود یک درصد از فردی به فرد دیگر تنوع ژنتیکی وجود دارد که ویژگی‌های فیزیکی، روانشناختی و استعداد به بیماری‌ها را تعیین می‌کند. در میان انواع تنوع ژنتیکی، پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی یکی از مهم‌ترین تفاوت‌های ژنتیکی بین دو انسان می‌باشد. تنوع پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی می‌تواند در ناحیه پروموتور، اگزون‌ها، اینترون‌ها، نواحی غیرقابل ترجمه و سایر نواحی DNA (Deoxyribonucleic acid) قرار بگیرد. در حالیکه تنوع در ناحیه اگزون بسته به اینکه ساختار پروتئین را تغییر دهد یا بر کینتیک ترجمه تاثیرگذار باشد می‌تواند استعداد به بیماری‌ها را تغییر دهد. تنوع در ناحیه پروموتور می‌تواند بر، برهمکنش ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی تاثیرگذار باشد. همچنین تنوع در ناحیه پروموتور می‌تواند وضعیت متیلاسیون DNA را تحت تاثیر قرار دهد. تنوع پلی‌مورفیک ناحیه اینترون می‌تواند بر پیرایش mRNA (Messenger ribonucleic acid) و عملکرد عناصر تنظیمی cis تاثیرگذار باشد. تنوع در ناحیه 5' (Untranslated region 5') سبب تغییر در کارایی ترجمه می‌شود. در حالیکه تغییر 3' (Untranslated region 3') میزان اتصال micro Ribonucleic acidها به جایگاه خود را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در برخی موارد تنوع در tRNA (Transfer ribonucleic acid) و rRNA (Ribosomal ribonucleic acid) بر عملکرد این عناصر تنظیمی تاثیرگذار هستند.

**نتیجه‌گیری:** از دیدگاه بالینی شناخت این نوع از تنوع ژنتیکی می‌تواند به روند درمان، مدیریت بیماران و درک پیش‌آگهی بر اساس این جایگاه‌ها کمک کند. پزشکی خصوصی یا شخصی‌سازی شده نیز اساساً بر تنوع ژنتیکی مبتنی است. در این مقاله به مرور انواع تنوع ژنتیکی تک نوکلئوتیدی و ارائه مثال‌هایی از انواع سرطان، بیماری‌های نروولوژیک و ایمونولوژیک پرداختیم.

**واژه‌های کلیدی:** پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، سرطان، اگزون، پروموتور، تقویت کننده

**ارجاع:** مرزبان سرنقی، دنیز فرزاد، رضا قلیخانی دربرود، زعفر قلی‌نژاد. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی: بررسی عمیق تر تغییرات توالی پروتئین‌ها. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۵): ۱۶-۷۸۰۳.

۱- گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.

۲- معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۴۴۳۲۷۲۲۰۴۵، پست الکترونیکی: ghzafar@yahoo.com، صندوق پستی: ۹۶۹

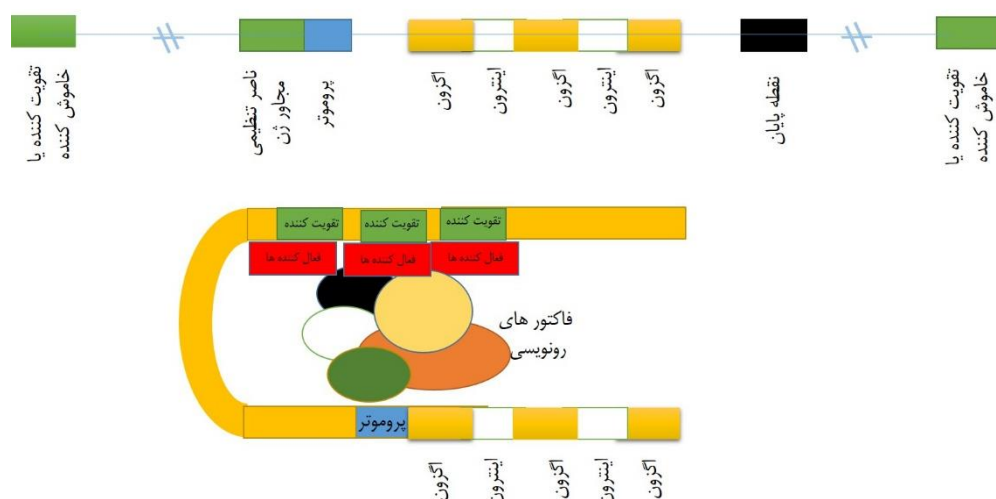
## مقدمه

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی Single nucleotide polymorphisms (SNPs) یکی از رایج‌ترین انواع تنوع ژنتیکی در انسان است. Single-nucleotide polymorphism (SNP) های ژن‌های دخیل در ترمیم DNA، چرخه سلولی، متابولیسم و ایمنی با استعداد ژنتیکی به بیماری‌های مختلف از جمله سرطان مرتبط هستند. درک مکانیسم‌های مولکولی تاثیر SNP ها، برای درک پاتوژنز ملکولی این بیماری‌ها کمک می‌کند. از دیدگاه بالینی، SNP ها را می‌توان به عنوان نشانگرهای زیستی جهت پیش‌بینی، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌ها استفاده نمود (۱). انواع SNP ها در نواحی مختلف ژن‌ها، مانند پروموتورها، اگزون‌ها، اینترون‌ها و همچنین UTR های ۵' و ۳' وجود دارند. شاید واضح‌ترین تاثیر این تنوع‌های ژنتیکی را می‌تواند در تغییر ساختار اگزون‌ها و پروتئین‌ها مشاهده کرد. با این حال، SNP های ناحیه پروموتور بیان ژن را با تغییر فعالیت پروموتور، تاثیر بر اتصال فاکتورهای رونویسی، متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون، تحت تاثیر قرار می‌دهند. SNP ها در نواحی اینترون، رونوشت‌ها پیرایش

شده Spliced را تولید می‌کنند و اتصال و عملکرد RNA های طولانی غیر کدکننده Long non-coding RNA (lncRNAs) را تقویت یا مختل می‌کنند. SNP های 5' UTR بر روی ترجمه اثر می‌گذارند، در حالیکه SNP های 3' UTR بر روی میکرو RNA Micro RNA اثر می‌گذارند. SNP های ژن‌هایی که دورتر از ژن‌های واقعی قرار گرفته‌اند، رونویسی ژن را از طریق اثرات عناصر تنظیمی cis دوربرد، کاهش یا افزایش می‌دهند. عناصر تنظیمی cis به قطعات از DNA گفته می‌شود محل اتصال عناصر ترانس هستند. در این مقاله مروری به بررسی مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی SNP و کاربرد بالقوه SNP ها به عنوان نشانگرهای زیستی را مورد بحث قرار می‌دهیم. جهت درک بهتر مفهوم SNP و ارتباط محل قرارگیری آن بر عملکرد نهایی آن‌ها به ساختار یک ژن یوکاریوت و فرآیند تنظیمی آن در شکل ۱ دقت کنید.

## روش بررسی

مقالات مرتبط از سایت‌های Pubmed، Sciencedirect، Google scholar داندود و مورد مطالعه و مرور قرار گرفت.



شکل ۱: ساختار یک ژن یوکاریوت و فرآیند تنظیمی آن: به محل قرارگیری هر قسمت و نحوه تاثیر تقویت کننده‌ها دقت بفرمایید

به سرطان را افزایش می‌دهد (۱،۲). به عنوان مثال، در سرطان پستان SNPها در عناصر سیس-اکتینگ مانند محل‌های اتصال فاکتور های رونویسی GATA-1 فعالیت پروموتری ژن Survivin ریسک ابتلا را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، ترنژیشن G→A در 235 SNP در پروموتور ژن Survivin، یک محل اتصال GATA-1 ثانویه ایجاد می‌کند، در نتیجه بیان Survivin در بافت‌های سرطان پستان، افزایش می‌یابد (۳). نکته اساسی این است که یک پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتور ممکن است سبب افزایش اتصال یا کاهش اتصال فاکتور رونویسی شود. بنابراین بسته به این تاثیر و ذات ژن بیان شونده هدف نتایج بالینی پلی‌مورفیسم‌ها مشخص می‌شود. پلی‌مورفیسم پلی‌مورفیسم ژن let-7 به‌طور مشخص با خطر و زمان سکتة مغزی ایسکمیک ارتباط دارد (۴). همچنین rs9332978 در پروموتور ژن CYP4A11 با بیماری‌های کرونروی قلب ارتباط دارد که از طریق تاثیر بر اتصال فاکتورهای رونویسی وساطت می‌شود (۵). این آنزیم متعلق به آنزیم‌های خانواده p450 است که در متابولیسم دارو، کلسترول، استروئیدها و سایر لیپیدها دخالت دارد. بدیهی است که تغییرات در سطوح این پروتئین منتج به خطر ریسک بیماری‌های کرونری شود (۶).

تاثیر پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی بر متیلاسیون DNA در نواحی پروموتور: SNP های نواحی پروموتور بر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، تاثیر می‌گذارند. متیلاسیون DNA، در درجه اول در جزایر CpG نواحی پروموتور رخ می‌دهد. جزایر CpG (5'—C—3' phosphate—G—3') توالی‌های غنی از نوکلئوتیدهای سیتوزین و گوانین می‌باشند که محل متیلاسیون DNA در پروموتور می‌باشند (۷). مطالعات نشان داده است، SNP ها در ناحیه پروموتور می‌توانند وضعیت متیلاسیون DNA را در ناحیه در جزایر CpG، تغییر می‌دهند و تاثیر شدیدی بر روی بیان ژن بگذارند (۸). SNPهای موجود در جزایر CpG در بسیاری از بیماری‌های انسانی، جهش می‌یابند که نتیجه تغییر در متیلاسیون، استیلاسیون هیستون، اصلاح کروماتین و خاموش شدن ژن می‌شود. بعضی از SNPهای ناحیه پروموتور، متیلاسیون را در یک ال، به شیوه خاصی تغییر می‌دهند. مطالعات ارتباط

پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی در پروموتور ژن‌ها: ناحیه پروموتور، شروع و سرعت رونویسی ژن را، از طریق عناصر سیس-اکتینگ و عوامل ترانس-اکتینگ تنظیم می‌کند. عناصر سیس-اکتینگ به قسمت‌های تنظیمی DNA گفته می‌شوند که محل اتصال عوامل ترانس-اکتینگ است. پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با پروموتور، با کنترل اتصال فاکتور رونویسی که فعالیت پروموتور، رونویسی ژن، پایداری mRNA و ترجمه اثر خود را اعمال می‌کنند. به واسطه این تاثیر، سطوح سرمی و درون سلولی پروتئین‌های هدف تغییر می‌یابد. در صورتی که این پروتئین یک آنزیم متابولیزه کننده کلسترول باشد افزایش و کاهش آن به ترتیب معادل کاهش و افزایش ریسک بیماری‌های قلبی و عروقی است. همچنین که به‌طور بالقوه، فرد را نسبت به بیماری‌ها از جمله سرطان مستعد می‌کند. همچنین پلی‌مورفیسم در نواحی پروموتور با تغییر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون، استعداد به بیماری‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. SNPهای نواحی پروموتور، بر روی فعالیت پروموتور اثر می‌گذارند. به عنوان مکانیسم اثر نخست SNPهای نواحی پروموتور، عملکرد جعبه TATA (Goldberg-Hogness box) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. جعبه TATA یکی از مهم‌ترین قسمت‌های پروموتور است. پلی‌مورفیسم در جعبه TATA، فعالیت پروموتور را مهار می‌کند و رونویسی ژنتیکی را کاهش می‌دهد. به عنوان مثال، پلی‌مورفیسم TATA در ژن EDH17B2 که آنزیم هیدروکسی استروئید دهیدروژناز را د می‌نماید با کاهش فعالیت پروموتور متابولیسم استروئیدها را تحت تاثیر قرار می‌دهد و سبب استعداد به سرطان پستان می‌شود. لازم به یادآوری است که توالی و عملکرد پروتئین تحت تاثیر قرار نگرفته و صرفاً مقادیر آن تغییر می‌یابد که ناشی از تغییر بیان ژن است. پلی‌مورفیسم ژن E در قسمت پروموتور، بیان آن را ده برابر کاهش داده و با افزایش ریسک سرطان‌های متعدد ارتباط دارد. در حالیکه برخی پلی‌مورفیسم‌ها با افزایش اتصال فاکتورهای رونویسی با فعالیت انکوژنیک مانند فاکتورهای رونویسی مانند specificity protein 1 erythroblast transformation specific، E2F1، c-Myb، و GATA-1 (Erythroid transcription factor) ریسک ابتلا

گسترده ژنومی (GWAS) نشان داد که ۳۸ SNP در ۱۲ جایگاه CpG با تغییرات در متیلاسیون و بیان ده ژن (TSPYL5, IRF6, ZNF266, TMOD1, PIGC, DDT, CHL1, CRIM1, GSTT1, BDKRB2) مرتبط است (۹). ژانگ و همکاران گزارش دادند که واریانت (CHEK2 rs2236141(-48G>A) با خطر کمتر سرطان ریه (OR تنظیم شده=۰.۷۳) مرتبط است. زیرا جایگاه متیلاسیون را حذف و در نتیجه سرکوب رونویسی را کاهش می‌دهد (۱۰). بررسی EZH2 rs6950683 کاهش ریسک OSCC را در صورت وجود ال C در مقایسه با نوع وحشی آل T نشان می‌دهد، زیرا ژن مذکور متیله شده و منجر به بیان کمتر EZH2 شد (۱۱). در یک مثال دیگر می‌توان به تاثیر جایگاه rs4073259 در بیماری سکتة مغزی ایسکمیک اشاره نمود. ال گوانین بیشتر متیله شده و فعالیت رونویسی کمتری دارد و بیان ژن ALOX5AP را تغییر می‌دهد. این ژن پروتئین فعال کننده لیپو اکسیژناز ۵ را بیان می‌کند که بروز سکتة مغزی را تشدید می‌نماید. لذا پلی مورفیسم این جایگاه به واسطه تغییر متیلاسیون و بیان کمتر یک پروتئین مستعدکننده، بروز بیماری را تشدید می‌نماید (۱۲، ۱۳). بررسی ۱۹۹۹۵ نفر با پلنفرم CARTaGENE نشان داد حدود ۶۱۲۶۰ پلی مورفیسم در جایگاه CpG تاثیرگذار بر الگوی متیلاسیون بر بروز بیماری آرتریت روماتوئید تاثیرگذار است (۱۳).

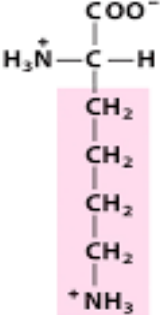
**هیستون‌ها و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی های ناحیه پروموتور:** تغییرات هیستون می‌تواند در اثر SNP های ناحیه پروموتور صورت بگیرد. پلی مورفیسم‌ها در توالی‌های تنظیم کننده غیر کد کننده، تغییرات هیستون مانند استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی کوئیتیناسیون گلیکولیزاسیون را تغییر می‌دهند که بر نرخ رونویسی تاثیر می‌گذارند (۱۴). به عنوان مثال، ژنوتیپ rs1800896 (GG(A-1082G))، با سطوح بالای تولید Interleukin 10 مرتبط است. تیمار لیپوپولی ساکارید (LPS)، استیلاسیون هیستون‌های H4 و متیلاسیون هیستون H3 در سلول‌های لنفوبلاستوئید با ژنوتیپ GG را نسبت به سلول‌های با ژنوتیپ AA افزایش داد. در مقابل، سلول‌های

لنفوبلاستوئید با ژنوتیپ AA، افزایش استیلاسیون هیستون H3 را نسبت به سلول‌های دارای ژنوتیپ GG نشان دادند. در سلول‌های لنفوبلاستوئید تحریک نشده، سلول‌های دارای ژنوتیپ H3 GG، سطوح بالاتری از استیلاسیون و متیلاسیون هیستون H3 را نسبت به سلول‌های دارای ژنوتیپ AA نشان دادند، در حالیکه سلول‌های دارای ژنوتیپ AA سطوح بالاتری از استیلاسیون هیستون H4 را نشان دادند (۱۵). باید در نظر داشت که تغییر در توالی ژن‌هایی که آنزیم‌های تغییر دهنده هیستون تحت تاثیر قرار می‌دهند در بروز بیماری‌ها تاثیرگذار است. به عنوان مثال می‌توان به تاثیر جایگاه‌های پلی مورفیسم هیستون داستیلاز ۹ اشاره نمود که سبب افزایش بروز بیماری‌های سکتة مغزی ایسکمیک و آترواسکلروز می‌شود (۱۶). پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌های اگزونی و استعداد سرطان: اگزون‌ها در واقع مترجم اولیه زبان DNA به پروتئین است. در یک نگاه دقیق‌تر، SNP ها در اگزون‌ها، بر اساس توانایی آن‌ها در جایگزینی اسید آمینه کدگذاری شده به عنوان SNP های کدگذاری مترادف و غیر مترادف یا cSNPs (non-synonymous and synonymous coding SNPs) طبقه‌بندی می‌شوند. در جدول یک، مثال‌هایی از SNP های مترادف و غیر مترادف را می‌توانید مشاهده بفرمایید. در جدول زیر مفهوم کدون‌ها و تغییرات آن‌ها آمده است. با تغییر کدهای ترجمه، و با جایگزینی اسید آمینه، cSNP های غیر مترادف ساختار و عملکرد پروتئین را تغییر می‌دهد. به تبدیل لیزین به آرژنین دقت کنید. تغییر در دو باز اول کدون منجر به تغییر اسید آمینه در بیشتر موارد می‌شود. از طرفی تغییرات در توالی آمینواسید می‌تواند ساختار دوم پروتئین را تغییر دهد. تغییر در ساختار دوم با افزایش یا کاهش پیوند هیدروژنی و فسفریلاسیون وساطت می‌شود که نهایتاً بر فعل و انفعالات و عملکرد پروتئین تاثیر می‌گذارد. به‌طور مثال، این تغییرات در عملکرد پروتئین‌های مسیره‌های سیگنالینگ سلولی و پروتئین‌های انکوژنیک و سرکوب‌گر تومور قابل مشاهده است.

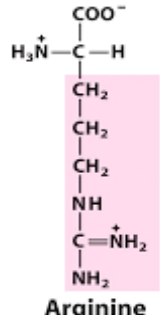
جدول ۱: پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (۱۷)

کدون های اصلی	مترادف	کدون پایان	غیرمترادف
TTC	TTT	ATC	TCC
AAG	AAA	UAG	AGG
لیزین	لیزین	توقف	آرژینین



کدون پایان



Arginine

در توالی اسید آمینه محل سطح مشترک پروتئین - پروتئین Protein-protein interface یا (PPI) می تواند برهم کنش های پروتئینی، پایداری و تغییرات پس از ترجمه یک پروتئین را تغییر دهد. تغییر Leu858Arg توانایی EGFR را برای تشکیل دایمرها افزایش می دهد (۲۰). از طرفی، Csnp های مترادف توالی اسید آمینه پروتئین کدگذاری شده را تغییر نمی دهند ولی ساختار و عملکرد پروتئین را به طور غیرمستقیم تغییر می دهند. در بیشتر موارد، تغییر نوکلئوتید با جایگزینی در باز سوم یا کدون لرزان اتفاق می افتد از آنجایی که توالی اسید آمینه این پروتئین ها مشابه نوع وحشی است، این نوع تغییرات کم بی اهمیت تلقی می شود. با این حال، مطالعات اخیر نشان می دهد که cSNP های مترادف با تغییر بیان ژن های مجاور بر عملکرد و بیان ژن تأثیر می گذارند. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که جهش های مترادف ساختار، عملکرد و بیان پروتئین ها را تغییر می دهند. به عنوان مثال، cSNP های مترادف، هاپلوتیپ های متفاوتی از SNP را تشکیل می دهند که پایداری ساختار ثانویه mRNA (ساختار ساقه - حلقه محلی) را تعدیل می کند و در نتیجه عملکرد آنزیم را کاهش می دهد. به عنوان مثال، cSNP مترادف در ژن کاتکول-O- متیل ترانسفراز (COMT) هاپلوتیپ های SNP های مختلف را تشکیل می دهند.

مطالعات نشان داده است که بیش از ۱۳۰۰۰ SNP شناخته شده در اگزون های ژن های مختلف قرار دارند که ۵۸ درصد آن ها cSNP های غیر مترادف هستند (۱۷). SNP های غیر مترادف به دلیل تغییرات در ساختار و عملکرد پروتئین های کدگذاری شده بر استعداد سرطان تأثیر می گذارند. به عنوان مثال، یک پلی مورفیسم غیر مترادف در ژن فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، دمینی را که توسط مهارکننده های مولکولی تیروزین کیناز مانند Erlotinib و Gefitinib مورد هدف قرار می گیرد، حذف می کند. این دمین تیروزین کیناز نام دارد که با Erlotinib و Gefitinib به ترتیب با یک پیوند هیدروژنی با ریشه متیونین 769 دو پیوند هیدروژنی با ریشه گلیسین 772 برهم کنش دارد. مطالعات نشان داده است Gefitinib میل ترکیبی بالاتری با پنج پروتئین EGFR پلی مورفیک نسبت به EGFR نوع وحشی نشان می دهد. لذا پلی مورفیسم در EGFR-TKD منجر به تغییرات ساختاری می شود که باعث افزایش فعالیت پروتئین و حساسیت به مهارکننده ها می شود (۱۸). پلی مورفیسم ژن N-استیل ترانسفراز ۲ منجر به جایگزینی های مختلف از جمله اسیدهای آمینه والین و لوسین با یکدیگر می شود که میل ترکیبی آن را برای سوبستراهای تغییر می دهد (۱۹). یک cSNP غیر مترادف

پرریسک‌ترین آلل‌ها در سرطان پستان، شناسایی کرد. کلون‌های هتروزایگوت rs2981578 سطوح بالایی از اتصال فاکتور رونویسی FOXA1 را به این SNP اینترونی نشان دادند (۲۷). در rs12343867 واریانت T>C در اینترون ۱۴ در Janus Kinase 2 با عمل به عنوان سرکوب‌گر رونویسی، با نوپلاسماهای میلوپروولیفراتیو مرتبط است (۲۸). مطالعات نشان داده است که واریانت‌های ریسک سرطان پستان، فاکتورهای رونویسی FoxA1 و ESR1 را هدف قرار می‌دهند. SNP rs4784227 در ژن TOX3 میل ترکیبی کروماتین برای FOXA1 در عناصر تنظیمی انتهایی را تنظیم می‌کند که منجر به بیان ژن تخصص یافته آلی می‌شود. سه متغیر مستقل (rs35054928 and rs45631563,rs2981578) از نقشه FGFR2 برای عناصر خاموش کننده رونویسی و تقویت فعالیت خاموش کننده‌ها منجر به کاهش بیان FGFR2 و افزایش پاسخ‌دهی استروژن و خطر سرطان پستان شد (۲۹). تنوع پلی مورفیک در ژن کریستالین سبب استعداد ابتلا به کاتاراکت مادرزادی می‌شود (۳۰). بررسی ۱۱۵ پلی مورفیسیم اینترونیک نشان داده است که پاسخ به درمان بیماران دیابتی به متفورمین تحت تاثیر این جایگاه‌ها می‌باشد (۳۱). هم‌چنین پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌های اینترونی و تنظیم سنتز پروتئین به کمک اتصال mRNA تاثیرات خود را القا نمایند. پیرایش mRNA شامل محل‌های دهنده و گیرنده، تقویت‌کننده‌های اتصال اگزون، و پروتئین‌های پیرایش کننده است. تغییرات توالی به دلیل SNP‌های غیر مترادف یا مترادف، فعالیت پیرایش mRNA را تعدیل می‌کند که منجر به تولید انواع مختلف پیرایش می‌شود. به عنوان مثال، SNP مربوط به A - G در اینترون ۳۲ DMD، محل‌های اهدا کننده را غیرفعال می‌کند. پلی مورفیسیم در محل اهدا کننده پیرایش در ZNF419، سبب تولید ZAPHIR می‌شود که یک آنتی‌ژن سازگاری بافتی پلی مورفیک جایگزین در سرطان سلول کلیه است (۳۲،۳۳). تلاش‌ها برای یافتن پلی مورفیسیم در محل اهدا کننده منجر به کشف یک جایگاه در زنجیره الفای گیرنده اینترلوکین ۲ شده است (۳۴). به عنوان مکانیسم بعدی پلی مورفیسیم تک

هپلوטיפ‌های اصلی COMT تغییراتی را در ساختارهای حلقه - ساقه محلی mRNA نشان می‌دهند و mRNAها با ساختارهای ثانویه پایدار، با بیان و فعالیت پایین مرتبط هستند (۲۱). به عنوان مثال Pandolfo و همکارانش نشان داده است که جایگاه پلی مورفیسیم مترادف در ساختار COMT می‌تواند سبب بروز اختلالات روانی و رفتاری شود (۲۲). یک SNP مشابه در ژن انتقال‌دهنده چندارویی (MDR1) بیان پروتئین مهم انتقال دارو، یعنی گلیکوپروتئین P را تغییر می‌دهد. این امر بر بیان و عملکرد آن تاثیر می‌گذارد و در نتیجه بر مقاومت دارویی تاثیر می‌گذارد (۲۳). تنوع پلی مورفیک در توالی ژن مونوآمین اکسیداز با تاثیر بر ساختار پروتئین میزان فعالیت آن را تغییر داده و استعداد ابتلا به افسردگی را افزایش می‌دهد (۲۴). در حالیکه SNP‌های مترادف، میزان ترجمه را از طریق ارتباط ژنتیکی تغییر می‌دهند. بدین صورت که SNPها می‌توانند سرعتی که ریبوزوم در طول mRNA حرکت می‌کند را تسریع یا کاهش دهند، بنابراین دینامیک ترجمه و ساختار و عملکرد پروتئین بعدی را تغییر می‌دهند. آن‌ها هم‌چنین ممکن است منجر به ساختارهای ثانویه mRNA متفاوت و ساختارهای ثانویه پروتئین مانند آلفا هلیکس بتا فولدینگ شوند (۲۵).

**پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌های اینترونی و مکانیسم اثر آن‌ها:** اینترون‌ها در تنظیم بیان ژن، رونویسی mRNA و ترجمه نقش دارند. آن‌ها شامل افزایش‌دهنده‌ها یا دیگر عناصر سیس هستند که شروع رونویسی یا طویل شدن را افزایش می‌دهند. اینترون‌ها می‌توانند باعث افزایش پایداری و پیرایش mRNA در هسته شوند و نیز فرآیند ایمپرینتینگ تاثیر گذار است (۲۶). تاثیر SNP‌های اینترونی بر بیان ژن گاهی توسط تنظیم کننده cis صورت می‌گیرد. توالی‌های تنظیمی شامل عناصر سیس عملکردی مانند فاکتورهای رونویسی، افزایش‌دهنده‌ها (Enhancers)، خاموش‌گرها (silencers) و عایق‌ها (insulators) هستند که به‌طور مثبت بیان ژن را تنظیم می‌کنند و "نقاط داغ یا hot spots رایج در انواع ریسک‌های ژنتیکی هستند. GWAS، واریانت rs2981578 در گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGFR2) را به عنوان یکی از

پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌های مرتبط با UTR و حساسیت به سرطان: UTRهای ۳' و ۵' در mRNA ها بسیار مهم هستند زیرا میزان ترجمه را کنترل می‌کنند. لازم به توضیح است که ۵' UTR آغاز ترجمه را تنظیم می‌کند، در حالیکه UTR 3' ثبات mRNA را تعیین می‌کند. تنظیم خاص ترجمه mRNA بخش مهمی از بیان ژن است و می‌تواند توسط تغییرات توالی UTRهای ۳' و ۵' تنظیم شود. تنوع تک نوکلئوتیدی (SNV) یا Single nucleotide variation) بسیار مخرب هستند زیرا ساختار ثانویه و جایگاه‌های هدف microRNA را در UTR ها تغییر می‌دهند. این تغییرات بیان ژن‌های شناخته‌شده مرتبط با سرطان و مسیرهای سیگنال‌دهی را تغییر می‌دهد. تغییرات توالی در مناطق UTR بر فولدینگ mRNA تاثیر می‌گذارد که بر پایداری رونوشت، پردازش mRNA و / یا کنترل ترجمه تاثیر می‌گذارد. بنابراین، UTR - SNP ها (SNP های غیر کدکننده واقع در UTR) ممکن است پیامدهای عملکردی در ثبات mRNA و یا بیان آن داشته باشد (۳۸).

**تاثیر پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌ها در ۵'-UTR ها بر رونویسی و ترجمه پروتئین:** در بسیاری از مطالعات مشخص شده است که ۵'-UTR بیان ژن و میزان محصول نهایی را تنظیم می‌کنند. توالی ۵'-UTR در محل شروع رونویسی آغاز می‌شود و در نوکلئوتید قبل از کدون آغاز پایان می‌یابد. پلی مورفیسیم در ۵'-UTR به بسیاری از بیماری‌های انسانی مرتبط شده‌اند زیرا آن‌ها پردازش mRNA، انتقال، پایداری و ترجمه را تنظیم می‌کنند. میزان ترجمه کلی تحت تاثیر طول ۵'-UTR، محل شروع ترجمه و ساختار ثانویه آن، AUG های بالادست، چارچوب خواندن باز بالادست (ORF) و محل‌های اتصال ریبوزوم (محل‌های ورودی ریبوزوم داخلی، IRES ها) است. بنابراین، پلی مورفیسیم یا جهش در ۵'-UTR می‌تواند بر کارایی ترجمه تاثیر بگذارد. در ژن‌های پستانداران، ریبوزوم‌ها مستقیماً به IRES منطقه ۵'-UTR متصل می‌شوند. در مولتیپل میلوما، جهش‌های +۲۷۵۶ C تا T در ۵'-UTR ژن c-Myc فعالیت IRES را افزایش می‌دهد، در نتیجه باعث افزایش بیان c-Myc و تومورزایی می‌شود (۳۹). پلی مورفیسیم در ژن

نوکلئوتیدی‌های اینترونی از طریق ایمپرینتینگ ژنومی عمل می‌نمایند. ایمپرینتینگ ژنومی به تفاوت بیان از ال‌های پدری و مادری به دلیل تغییرات در متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون گفته می‌شود (۳۵). پلی مورفیسیم‌ها در نواحی ایمپرینت شده بر بیان ژن تاثیر می‌گذارند. H19 یک ژن ایمپرینت شده است که RNA انکوئتال را کد می‌کند، اما پس از زایمان کاهش می‌یابد. هتروزیگوت‌ها برای SNP rs2839698 H19 درون منطقه‌ای TC در برابر سرطان مثانه به‌ویژه سرطان مثانه غیر تهاجمی محافظت می‌شوند. H19 RNA مانع از رونویسی و ترجمه فاکتور رشد شبه انسولین ۲ (IGF2) می‌شود، در حالیکه H19 SNP بیان IGF2 میتوزی را افزایش می‌دهد، در نتیجه خطر سرطان مثانه را کاهش می‌دهد (۳۶). گاهی تنظیم بیان ژن تحت تاثیر پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌های اینترونی از طریق IncRNA ها کنترل و تنظیم می‌شود. توالی‌های اینترونی حاوی بسیاری از موتیف‌های RNA غیر کدکننده هستند که پروتئین را کدگذاری نمی‌کنند بلکه بیان پروتئین را از طریق اپی ژنتیک، تنظیم رونویسی و تنظیم پس از رونویسی تنظیم می‌کنند. به عنوان عضوی مهم از RNA های غیر کدکننده، LncRNA ها (RNA های غیر کدکننده طویل) نه تنها در بازسازی کروماتین و تغییرات هیستونی دخالت دارند بلکه در فعال‌سازی یا سرکوب رونویسی، پیرایش جایگزین، انتقال اندوزوم و فعال‌شدن یا سرکوب انکوژن/تومور نیز شرکت می‌کنند. به‌طور کلی، LncRNA ها ارتباط نزدیکی با ایجاد تومورهای بدخیم دارند. پلی مورفیسیم‌ها در ژن‌های کدکننده LncRNA با تاثیر بر توانایی آن‌ها در رقابت با microRNA ها بر استعداد ابتلا به بیماری‌های مختلف تاثیر گذار است. پلی مورفیسیم rs2147578 در ساختار IncLAMC بر اتصال miR-128-3p ژن هدف تاثیر می‌گذارد.

**تاثیر پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی‌ها بر روی حلقه‌های کروماتین:** در ALL دوران کودکی جنس مذکر، SNP اینترونی rs12203592، واقع در اینترون ۴ ژن IRF4، تعامل فیزیکی تقویت‌کننده با پروموتور IRF4 را از طریق یک حلقه کروماتین وابسته به آلل افزایش می‌دهد که منجر به سرعت رونویسی بالاتر IRF4 می‌شود (۳۷).

پیش‌بینی خطر سرطان کبد و معده استفاده می‌شوند (۴۴). پلی مورفیسم در ناحیه miR-125a seed مانع از پردازش pri-miR-125a می‌شود، در نتیجه سرکوب ترجمه‌ای واسطه miR-125a را کاهش می‌دهد. پلی مورفیسم C > T در رونوشت اولیه miR-15a/miR-16 با کاهش بیان miR-15 و miR-16 در لوسمی لنفوسیتی مزمن خانوادگی همراه است (۴۵). بررسی پلی مورفیسم در ساختار miR-365 در جمعیت بیماران سکته مغزی ایسکمیک از کشور چین ارتباط معنی‌داری بین ریسک ابتلا و پلی مورفیسم در موقعیت rs30230 نشان داد (۴۶).

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌ها در سایر قسمت‌های DNA: تنظیم رونویسی ژن از طریق اثرات دوردست سیس توسط SNPها در مناطق ژنتیکی مربوطه یکی از مکانیسم‌های اثر است. به‌طور کلی SNPها در نواحی غیر کدکننده، ژن‌های هدف خود را از طریق برهم‌کنش‌های کروماتین در محدوده دوردست تنظیم می‌کنند. بیشتر این فعل و انفعالات در مکان‌هایی با تغییرات هیستونی فعال و جایگاه‌های اتصال فاکتور رونویسی قرار گرفته‌اند. بسیاری از ژن‌های کاندید، مانند CapG، C2orf43، RFX6، NFASC، MYC و AGAP7P و پلی مورفیسم‌های rs1078004، rs699664، rs1446669، rs13394027، rs10993994 و rs4631830 در سرطان پروستات شناسایی شدند که در نتیجه نقش تعاملات دوربرد کروماتین را نشان می‌دهند (۴۷). چندین عنصر تقویت‌کننده دوربرد مرتبط با SNP rs965513 در انسان وجود دارد که بیان FOXE1 و PTCSC2 را تنظیم می‌کنند و ریسک سرطان تیروئید را افزایش می‌دهد. لو و همکاران نشان دادند که متغیرهای چندگانه با SNP پیشرو (Lead) و تقویت‌کننده‌های دوربرد برای تنظیم رونویسی FOXE1 و PTCSC2 هم‌کاری می‌کنند (۴۸). لازم به توضیح است SNP پیشرو به انواعی اطلاق می‌شود که به صورت مستقل از سایرین اثرات خود را اعمال می‌نماید (۴۹). واریانت‌های عملکردی در جایگاه ریسک q1311 برای سرطان پستان، بیان سیکلین D1 را از طریق تقویت‌کننده‌های دوربرد، کاهش می‌دهند. یک تقویت‌کننده

Cluster of differentiation 40 در ناحیه 5'-UTR در جمعیت چینی سبب افزایش بروز سکته مغزی ایسکمیک می‌شود (۴۰). پلی مورفیسم ژن SNP rs143383 GDF5 که در ناحیه 5'-UTR قرار دارد در بروز بیماری استئوآرتریت نقش دارد (۴۱).

تنظیم پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌ها در 3'-UTR برای تخریب mRNA و ترجمه: 3'-UTR بیان ژن را از طریق تجزیه mRNA و ترجمه تنظیم می‌کند. 3'-UTR پلی‌آدنیلایسون، تعیین محل تحت سلولی، کارایی ترجمه و تجزیه mRNA را کنترل می‌کند. همچنین سررونوشت mRNAهای خاص و بیان mRNA اختصاصی سلول را تعیین می‌کند. بنابراین، جهش در 3'-UTR در بسیاری از بیماری‌ها دخیل است، زیرا بر پیشرفت ژن تاثیر می‌گذارد. به عنوان یک منطقه تنظیمی، 3'-UTR برای بیان طبیعی ژن ضروری است. بنابراین، پلی مورفیسم‌ها در 3'-UTR و microRNAها می‌توانند مکان‌های اتصال microRNA را تغییر دهند و بر تخریب mRNA و ترجمه پروتئین تاثیر بگذارند (۴۲). در برخی موارد تغییر سرکوب ترجمه‌ای با واسطه microRNA توسط پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌های 3'-UTR اتفاق می‌افتد. میکرو RNAها (microRNAها) ترجمه را مهار می‌کنند و mRNAهای هدف خود را با اتصال به 3'-UTR رونوشت هدف، ناپایدار می‌کنند. با این توضیح که SNPها در 3'-UTRها تشخیص هدف میکرو RNAها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال SNP rs93410170 C > T در 3'-UTR ژن گیرنده استروژن - (ER- $\alpha$ ) منجر به تنظیم دقیق بیان ER -  $\alpha$  به واسطه miR-206 می‌شود که با خطر بالای سرطان سینه در ارتباط است (۴۳).

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌ها در microRNAها: چند شکلی‌های microRNA یا جهش‌های خارج از ساختار شبه سنجاقی یا hairpin-shaped structure microRNA و توالی microRNA seed می‌تواند بر سنتز microRNAها تاثیر بگذارد. به عنوان مثال، پلی مورفیسم‌های pri-miRNA مانند rs1113452، pri-miR-218، pri-miR-34 b/c rs4938723 و pri-miR-938 rs2505901 به عنوان بیومارکرهای برای



اگزون‌ها رونویسی و ترجمه ژن را تنظیم می‌کنند. SNP ها در اینترون‌ها بر اتصال RNA و lncRNA ها تاثیر می‌گذارد. SNP ها در 5'-UTR ترجمه را افزایش می‌دهند، در حالیکه SNP ها 3'-UTR خاموشی ژن وابسته به microRNA را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، SNP ها در دیگر مناطق تنظیمی مانند افزایش‌دهنده‌ها، رونویسی و ترجمه و هم‌چنین فولدینگ پروتئین را تنظیم می‌کنند. علی‌رغم تحقیقات گسترده در مورد نقش SNP ها در استعداد ژنتیکی سرطان، این مکانیزم‌ها پیچیده باقی می‌مانند. لازم است در تعامل بین مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیک در بحث پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی به جزئیات بیشتری تشریح شود. علاوه بر این، در حالیکه شواهد ژنتیکی برای ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های در ناحیه اگزون و حساسیت به سرطان به خوبی مشخص شده است وجود چنین ارتباطی در مورد Csnps های غیر مترادف، نیاز به مطالعات بیشتر دارد. از دیدگاه بالینی، پزشکان با آشنایی بیشتر در مورد اساس مولکولی SNP ها، می‌توانند در روند درمان این پلی‌مورفیسم‌ها را در نظر گرفته تا روند درمان موثر به‌خوبی صورت بگیرد. علی‌رغم اینکه پزشکی خصوصی مبتنی بر فرد با استفاده از ژنوتیپ کلی میسر است ولی جایگاه‌های پلی‌مورفیک می‌تواند این امر را مساعدت نماید.

**حامی مالی:** ندارد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

### مشارکت نویسندگان

دکتر زعفر قلی‌نژاد در ارائه ایده و در طراحی مطالعه، آقای مجید مرزبان سرنقی، دنیز فرزاد در جمع‌آوری داده‌ها، رضا قلیخانی دربرود و زعفر قلی‌نژاد در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

رونویسی در آلل G از rs554219 با کاهش اتصال فاکتور رونویسی ELK4، خطر سرطان سینه را افزایش می‌دهد و با سطوح پایین سیکلین D1 در بافت‌های سرطان سینه مرتبط است. واریانت rs6983267 در یک تقویت‌کننده رونویسی روی کروموزوم q248 با پاتوژن سرطان روده بزرگ مرتبط است زیرا به‌طور متفاوت به فاکتور رونویسی 7-like 2 (TCF7L2) و cMyc متصل می‌شود (50).

نقص رونویسی و ترجمه در tRNA ها و rRNA توسط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی‌ها: در برخی موارد، تغییرات در tRNA ها و tRNA ها با استعداد سرطان مرتبط هستند. جهش در ژن‌های tRNA میتوکندری، ساختار دوم و سوم tRNA را تغییر می‌دهد که منجر به نقص‌های رونویسی و ترجمه در اجزای زنجیره تنفسی میتوکندری می‌شود. به عنوان مثال A12308G یک جایگاه پلی‌مورفیک در حلقه 7 از tRNA<sup>Leu</sup> (CUN) است که با استعداد سرطان روده بزرگ مرتبط است (51). جهش‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های tRNA میتوکندری با اختلال عملکرد میتوکندری در سرطان سینه مرتبط است. یک rRNA غیر کدکننده cis (nc-Rna) بالادست محل شروع رونویسی 45S rRNA، به دلیل تغییرات در ساختار ثانویه آن، در رونویسی rRNA تغییر یافته در سلول‌های سرطانی اپیتلیال ریه انسان نقش دارد. SNP های میتوکندریایی (mtSNPs) در rRNA و tRNA ها، با ریسک CRC در آمریکایی‌های اروپایی در ارتباط دارد (52).

### نتیجه‌گیری

در این مجال، ما نقش SNP ها را در مناطق مختلف ژن (پروموتور، اگزون، اینترون و UTR ها) در حساسیت به سرطان توصیف کردیم. به‌طور خلاصه SNP ها در ناحیه پروموتور، فعالیت پروموتور، اتصال فاکتور رونویسی، متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. SNP ها در

## References:

- 1- Shekarriz R, Alikhani R, Ghasemi M, Navaei RA, Hashemi-Soteh MB. *Correlation of -160c> an and-347ga> G Polymorphisms in E-Cadherin Gene and Gastric Cancer in North of Iran*. J Res Med Sci 2021; 26(1): 3.
- 2- Deng QW, He BS, Pan YQ, Sun HL, Xu YQ, GAO TY, et al. *Roles of E-Cadherin (CDH1) Genetic Variations in Cancer Risk: A Meta-Analysis*. Asian Pacific J Cancer Prevention 2014; 15(8): 3705-13.
- 3- Anderson KS, Ramachandran N, Wong J, Raphael JV, Hainsworth E, Demirkan G, et al. *Application of Protein Microarrays for Multiplexed Detection of Antibodies to Tumor Antigens in Breast Cancer*. J Proteome Research 2008; 7(4): 1490-9.
- 4- Wang Y, Qiu L, Jiang W, Chen M, He Z, Wang Y, et al. *Genetic Variants in the Promoters of Let-7 are Associated with the Risk and Age at Onset of Ischemic Stroke: A Case Control Study*. J Stroke Cerebrovasc Dis 2023; 32(4): 106998.
- 5- Sirotnina S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K, et al. *A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease*. Dis Markers 2018; 2018: 5812802.
- 6- Yu K, Zhang T, Li X. *Genetic Role of CYP4A11 Polymorphisms in the Risk of Developing Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*. Ann Hum Genet 2018; 82(6): 370-81.
- 7- Esteller M. *Cpg Island Hypermethylation and Tumor Suppressor Genes: A Booming Present, a Brighter Future*. Oncogene 2002; 21(35): 5427-40.
- 8- Kerkel K, Spadola A, Yuan E, Kosek J, Jiang L, Hod E, et al. *Genomic Surveys by Methylation-Sensitive SNP Analysis Identify Sequence-Dependent Allele-Specific DNA Methylation*. Nat Genet 2008; 40(7): 904-8.
- 9- Zhang D, Cheng L, Badner JA, Chen C, Chen Q, Luo W, et al. *Genetic Control of Individual Differences in Gene-Specific Methylation in Human Brain*. Am J Hum Genet 2010; 86(3): 411-9.
- 10- Zhang S, Lu J, Zhao X, Wu W, Wang H, Lu J, et al. *A Variant in the CHEK2 Promoter at a Methylation Site Relieves Transcriptional Repression and Confers Reduced Risk of Lung Cancer*. Carcinogenesis 2010; 31(7): 1251-8.
- 11- Su KJ, Lin CW, Chen MK, Yang SF, Yu YL. *Effects of EZH2 Promoter Polymorphisms and Methylation Status on Oral Squamous Cell Carcinoma Susceptibility and Pathology*. Am J Cancer Res 2015; 5(11): 3475.
- 12- Kaushal R, Pal P, Alwell K, Haverbusch M, Flaherty M, Moomaw C, et al. *Association of ALOX5AP with Ischemic Stroke: A Population-Based Case-Control Study*. Hum Genet 2007; 121(5): 601-7.
- 13- Shi Y, Xu L, Feng Q, Li A, Jia J, Xu Y, et al. *Allele-Specific Methylation Contributed by Cpg-SNP is Associated with Regulation of ALOX5AP Gene Expression in Ischemic Stroke*. Neurol Sci 2018; 39(10): 1717-24.
- 14- Kang HG, Lee YH, Lee SY, Choi JE, Do SK, Hong MJ, et al. *Genetic Variants in Histone Modification Regions are Associated with the Prognosis of Lung Adenocarcinoma*. Sci Rep 2021; 11(1): 21520.

- 15-Larsson L, Thorbert-Mros S, Rymo L, Berglundh T. *Influence of Epigenetic Modifications of the Interleukin-10 Promoter on IL10 Gene Expression*. Eur J Oral Sci 2012; 120(1): 14-20.
- 16-Qingxu G, Yan Z, Jiannan X, Yunlong L. *Association between the Gene Polymorphisms of HDAC9 and the Risk of Atherosclerosis and Ischemic Stroke*. Pathol Oncol Res 2016; 22: 103-7.
- 17-Yates CM, Sternberg MJ. *Proteins and Domains Vary in their Tolerance of Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms (Nsnps)*. J Mol Biol 2013; 425(8): 1274-86.
- 18-Erdem L, Giovannetti E, G Leon L, Honeywell R, J Peters G. *Polymorphisms to Predict outcome to the Tyrosine Kinase Inhibitors Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib and Sunitinib*. Cur Top Med Chem 2012; 12(15): 1649-59.
- 19-Hein DW. *N-Acetyltransferase Single Nucleotide Polymorphisms: Emerging Concepts Serve as a Paradigm for Understanding Complexities of Personalized Medicine*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2009; 5(4): 353-66.
- 20-Xie T, Zou Z, Liu C, Zhu Y, Xu Z, Wang L, et al. *Front-Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis*. Evid Based Complement Alternat Med 2021; 2021: 9311875.
- 21-Polli A, Hendrix J, Ickmans K, Bakusic J, Ghosh M, Monteyne D, et al. *Genetic and Epigenetic Regulation of Catechol-O-Methyltransferase in Relation to Inflammation in Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia*. J Transl Med 2022; 20(1): 487.
- 22-Pandolfo G, Gugliandolo A, Gangemi C, Arrigo R, Curro M, La Ciura G, et al. *Association of the COMT Synonymous Polymorphism Leu136Leu and Missense Variant Val158Met with Mood Disorders*. J Affect Disord 2015; 177: 108-13.
- 23-Wang R, Sun X, Deng YS, Qiu XW. *Effects of MDR1 1236C> T-2677G> T-3435C> T Polymorphisms on the Intracellular Accumulation of Tacrolimus, Cyclosporine A, Sirolimus and Everolimus*. Xenobiotica. 2019; 49(11): 1373-78.
- 24-Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. *Monoamine Oxidase and Catechol-O-Methyltransferase Functional Polymorphisms and the Placebo Response in Major Depressive Disorder*. J Clin Psychopharmacol 2009; 29(4): 372-7.
- 25-Li Z, Chen L. *Predicting Functional Consequences of Snps on Mrna Translation via Machine Learning*. Nucleic Acids Res 2023; 51(15): 7868-81.
- 26-Jo BS, Choi SS. *Introns: The Functional Benefits of Introns in Genomes*. Genomics & Informatics 2015; 13(4): 112.
- 27-Zhang Y, Zeng X, Liu P, Hong R, Lu H, Ji H, et al. *Association between FGFR2 (Rs2981582, Rs2420946 and Rs2981578) Polymorphism and Breast Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis*. Oncotarget 2017; 8(2): 3454-70.
- 28-King SA. *MPN-500 the Characteristics of Patients with Unprovoked Venous Thrombotic Events with JAK2 GGCC (46/1) Haplotype Treated in Tertiary Care Center in Saudi Arabia*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2022; 22(2): S340-1.
- 29-Nourolahzadeh Z, Houshmand M, Mohammad FM, Ghorbian S. *Correlation between Lsp1 (Rs3817198) and Casc (Rs4784227) Polymorphisms and the*

- Susceptibility to Breast Cancer*. Rep Bioch & Mol Biol 2020; 9(3): 291-6.
- 30-Nair V, Sankaranarayanan R, Vasavada AR. *Deciphering the Association of Intronic Single Nucleotide Polymorphisms of Crystallin Gene Family with Congenital Cataract*. Indian J Ophthalmology 2021; 69(8): 2064-70.
- 31-Schweighofer N, Strasser M, Obermayer A, Trummer O, Sourij H, Sourij C, et al. *Identification of Novel Intronic Snps in Transporter Genes Associated with Metformin Side Effects*. Genes 2023; 14(8): 1609.
- 32-Tran HT, Takeshima Y, Surono A, Yagi M, Wada H, Matsuo M. *A G-To-A Transition at the Fifth Position of Intron-32 of the Dystrophin Gene Inactivates a Splice-Donor Site both in Vivo and in Vitro*. Mol Genet Metab 2005; 85(3): 213-9.
- 33-Subramanian S, Kuriakose BB, Mushfiq S, Prabhu NM, Muthusamy K. *Gene Signals and Snps Associated with Parkinson's Disease: A Nutrigenomics and Computational Prospective Insights*. Neuroscience 2023; 533: 77-95.
- 34-Waheed N, Naseer M, Haider N, Suleman S, Ullah A. *Whole Exome Sequencing Identified a Novel Splice Donor Site Variant in Interleukin 2 Receptor Alpha Chain*. Immunogenetics 2023; 75(2): 71-9.
- 35-Bajrami E, Spiroski M. *Genomic imprinting*. Open Access Maced J Med Sci 2016; 4(1): 181-4.
- 36-Pidsley R, Fernandes C, Viana J, Paya-Cano JL, Liu L, Smith RG, et al. *DNA Methylation at the Igf2/H19 Imprinting Control Region is Associated with Cerebellum Mass in Outbred Mice*. Mol Brain 2012; 5: 42.
- 37-Hamzei B, Sheidaei T, Bahadorzahi N, Sheibani P, Akbari M, Akbari S, et al. *Involvement of Single Nucleotide Polymorphisms in Acute Lymphoblastic Leukemia Susceptibility*. Gene Reports 2020; 21: 100971.
- 38-Rykova E, Ershov N, Damarov I, Merkulova T. *SNPs in 3' UTR miRNA Target Sequences Associated with Individual Drug Susceptibility*. Int J MolSci 2022; 23(22): 13725.
- 39-Shi Y, Sun F, Cheng Y, Holmes B, Dhakal B, Gera JF, et al. *Critical Role for Cap-Independent C-Myc Translation in Progression of Multiple Myeloma*. Mol Cancer Ther 2022; 21(4): 502-10.
- 40-Huang HT, Guo J, Xiang Y, Chen JM, Luo HC, Meng LQ, et al. *A SNP in 5' Untranslated Region of CD40 Gene is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population: A Case-Control Study*. Genet Mol Boil 2017; 40: 442-9.
- 41-Southam L, Rodriguez-Lopez J, Wilkins JM, Pombo-Suarez M, Snelling S, Gomez-Reino JJ, et al. *An SNP in the 5'-UTR of GDF5 is Associated with Osteoarthritis Susceptibility in Europeans and within Vivo Differences in Allelic Expression in Articular Cartilage*. Hum Mol Genet 2007; 16(18): 2226-32.
- 42-Chan JJ, Tabatabaeian H, Tay Y. *3' UTR Heterogeneity and Cancer Progression*. Trends Cell Biol 2023; 33(7): 568-82.
- 43-Li Y, Zeng Q, Qiu J, Pang T, Xian J, Zhang X. *Long Non-Coding RNA UCA1 Promotes Breast Cancer by Upregulating PTP1B Expression Via Inhibiting Mir-206*. Cancer Cell Int 2019; 19: 275.
- 44-Wu Y, Jia Z, Cao D, Wang C, Wu X, You L, et al. *Predictive Value of Mir-219-1, Mir-938, Mir-34b/C, and Mir-218 Polymorphisms for Gastric Cancer Susceptibility and Prognosis*. Dis Markers 2017; 2017.

- 45-Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, et al. *Mir-15a and Mir-16-1 Cluster Functions in Human Leukemia*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(13): 5166-71.
- 46-Weng YH, Yu WT, Luo YP, Liu C, Gu XX, Chen HY, Liu HB. *Association between Mir-365 Polymorphism and Ischemic Stroke in a Chinese Population*. Front Neurol 2023; 14: 1260230.
- 47-Allemailem KS, Almatroudi A, Alrumaihi F, Almansour NM, Aldakheel FM, Rather RA, et al. *Single Nucleotide Polymorphisms (Snps) in Prostate Cancer: Its Implications in Diagnostics and Therapeutics*. Am J Transl Res 2021; 13(4): 3868-89.
- 48-Penna-Martinez M, Epp F, Kahles H, Ramos-Lopez E, Hinsch N, Hansmann ML, et al. *FOXO1 Association with Differentiated Thyroid Cancer and Its Progression*. Thyroid 2014; 24(5): 845-51.
- 49-Adam Y, Samtal C, Brandenburg JT, Falola O, Adebisi E. *Performing Post-Genome-Wide Association Study Analysis: Overview, Challenges and Recommendations*. F1000Res 2021; 10: 1002.
- 50-Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, Herman P, Verzi MP, Doddapaneni H, et al. *The 8q24 Cancer Risk Variant Rs6983267 Shows Long-Range Interaction with MYC in Colorectal Cancer*. Nat Genet 2009; 41(8): 882-4.
- 51-MA Mohammed F, Rezaee khorasany AR, Mosaieby E, Houshmand M. *Mitochondrial A12308G Alteration in Trna Leu (CUN) in Colorectal Cancer Samples*. Diagn pathol 2015; 10: 115.
- 52-Li Y, Beckman KB, Caberto C, Kazma R, Lum-Jones A, Haiman CA, et al. *Association of Genes, Pathways, and Haplogroups of the Mitochondrial Genome with the Risk of Colorectal Cancer: The Multiethnic Cohort*. PloS one 2015; 10(9): e0136796.

## Single Nucleotide Polymorphisms: A Deep Consideration of Protein Sequence Variation

Majid Marzban Sarnaghi<sup>1</sup>, Deniz Farzad<sup>1</sup>, Reza Gholikhani Darbroud<sup>2</sup>, Zafar Gholinejad<sup>\*1</sup>

### Review Article

**Introduction:** Human genome consists of the three billion base pairs that has about one percent of genetic variation from one person to another, which determines physical, psychological, and susceptibility to diseases. Among the types of genetic diversity, single nucleotide polymorphisms are one of the most important genetic differences between two people. Single nucleotide polymorphism variation is located in the promoter region, exons, introns, untranslated regions and other Deoxyribonucleic acid (DNA) regions. While variation in the exon region can change susceptibility to diseases depending on whether it changes the protein structure or affects translation kinetics. Diversity in the promoter region can affect the interaction of genetic and epigenetic elements. Also, variation in the promoter region can affect the DNA methylation status. Polymorphic variation in the intron region can affect Messenger Ribonucleic acid splicing and the function of cis-regulatory elements. Polymorphic variation in the 5' Untranslated region, region causes a change in translation efficiency, while a change in the 3' Untranslated region binds micro Ribonucleic acids to their position then affects the effects. In some cases, variations in Transfer Ribonucleic acid (tRNA) and Ribosomal ribonucleic acid (rRNA) affect the function of these regulatory cis elements.

**Conclusion:** From a clinical point of view, a deep knowledge of this type of genetic variation can help the treatment process, manage patients and understand the prognosis based on these SNPs. Private or personalized medicine is also fundamentally based on genetic diversity. In this article, it was reviewed the types of single nucleotide genetic variation and presented examples of types of cancer, neurological and immunological diseases.

**Keywords:** Single nucleotide polymorphisms, Cancer, Exon, Promoter, Enhancer.

**Citation:** Marzban Sarnaghi M, Farzad D, Gholikhani Darbroud R, Gholinejad Z. **Single Nucleotide Polymorphisms: A Deep Consideration of Protein Sequence Variation.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(5): 7803-16.

<sup>1</sup>Department of Medical Laboratory Science, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran.

<sup>2</sup>Vice President of Research and Technology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 04432722045 email: Ghzafar@yahoo.com