ORIGINAL ARTICLE

Analysis of Genetic Variation of rs6442530 Marker in COLQ Gene as an Informative Marker for Molecular Diagnosis of Congenital Myasthenic Syndrome in Isfahan population

Nafise Moeinifar[1],
Sadeq Vallian Borujeni[2]

[1] MSc in Genetics, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2] Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

(Received July 19, 2016 ; Accepted December 19, 2016)

Abstract

Background and purpose: Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) is a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance pattern which is caused by mutations in the *COLQ* gene. Molecular diagnosis of the disease using direct mutation analysis is expensive and time consuming. Alternatively, linkage analysis using Single Nucleotide Polymorphic markers (SNP) provides a suitable method in carrier detection and prenatal diagnosis of the disease in families with an affected individual. The aim of this study was to investigate the informative situation of rs6442530 marker in *COLQ* gene.

Materials and methods: In this experimental study, using bioinformatics investigations, rs6442530 marker located in intron 1 of *COLQ* gene was selected for genotyping studies. For this purpose, 152 healthy individuals from Isfahan population were genotyped using ARMS PCR technique. Then the allelic frequencies, the Hardy-Weinberg equilibrium and heterozygosity of the marker were estimated using the Genepop software. Finally the amount of Polymorphism Information Content (PIC) was computed by PIC Calculator software for the marker.

Results: The results indicated 43.4% Minor Allele Frequency (MAF), 48.684211% heterozygosity rate and 0.3706 PIC for rs6442530 marker in Isfahan population. Hardy Weinberg Equilibrium showed the presence of equilibrium for rs6442530 in this population.

Conclusion: Together, according to the results (MAF>0.2 and PIC close to 0.375) rs6442530 marker could be suggested as an appropriate marker for molecular diagnosis of CMS in Isfahan population.

Keywords: rs6442530, Congenital Myasthenic Syndrome, Isfahan, population, Single Nucleotide Polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 26 (145): 1-8 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۵ بهمن سال ۱۳۹۵ (۸-۱)

بررسی تنوع ژنتیکی مارکر rs6442530 در ناحیه ژنی *COLQ* به عنوان یک مارکر گویا در مطالعه مولکولی بیماری نشانگان میاستنی مادرزادی در جمعیت اصفهان

نفیسه معینی فر[۱]
صادق ولیان بروجنی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: نشانگان میاستنی مادرزادی (Congenital Myastenic Syndrome, CMS) یک بیماری ژنتیکی نادر با وراثت اتوزومی مغلوب می‌باشدکه در اثر جهش در ژن *COLQ* ایجاد می‌شود. تشخیص مولکولی این بیماری باآنالیز مستقیم جهش‌های ژنی بسیار وقت‌گیر و پرهزینه می‌باشد. از این رو روش پیوستگی با استفاده از نشانگرهای چند شکلی تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism, SNP) برای تعیین افراد ناقل و هم‌چنین تشخیص پیش از تولد در خانواده‌های دارای فرزند مبتلا روش مناسبی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی آگاهی‌دهندگی مارکر تک نوکلئوتیدی rs6442530 واقع در ژن *COLQ* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی- تجربی، ابتدا با بررسی بیوانفورماتیکی، نشانگر rs6442530 واقع در اینترون شماره ۱ ژن *COLQ* برای مطالعه ژنوتایپینگ در جمعیت ایران انتخاب شد. سپس ۱۵۲ فرد سالم غیرخویشاوند از جمعیت اصفهان با استفاده از تکنیک ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شدند. فراوانی آللی، درجه هتروزیگوسیتی و وجود تعادل هاردی وینبرگ برای مارکر مورد مطالعه با استفاده از نرم‌افزار Genepop تخمین زده شد. درنهایت از نرم‌افزار PIC Calculator برای تخمین مقدار PIC (Polymorphism Information Content) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل بیانگر فراوانی آلل مغلوب (Minor Allele Frequency, MAF) ۴۳/۴ درصد، درجه هتروزیگوسیتی ۴۸/۶۸۴۲۱۱ درصد و مقدار PIC ۰/۳۷۰۶ برای مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان بود. بررسی تعادل هاردی وینبرگ نیز نشان داد که جمعیت اصفهان برای نشانگر rs6442530 در تعادل می‌باشد.

استنتاج: در مجموع با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر (MAF>۰/۲ و PIC نزدیک به ۰/۳۷۵) rs6442530 می‌تواند به عنوان نشانگر مناسب جهت تشخیص مولکولی بیماری CMS در جمعیت اصفهان پیشنهاد گردد.

واژه های کلیدی: نشانگر rs6442530 ، بیماری نشانگان میاستنی مادرزادی (CMS)، جمعیت، اصفهان، چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNP)

مقدمه

نشانگان میاستنی مادرزادی یا (Congenital Myastenic Syndrome, CMS) به گروهی از اختلالات مادرزادی هتروژن اطلاق می گردد که در آن‌ها فرد علائمی مشابه بیماری خودایمنی میاستنی

مولف مسئول: صادق ولیان- اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک E-mail: svallian@sci.ui.ac.ir
۱. کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲. استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۴/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۵/۵/۱۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۹/۲۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

گراویس بروز می‌دهد(۱). از هر ۵۰۰۰۰۰ نفر در اروپا یک نفر به CMS دچار می‌شود(۳،۲). نقص در آنزیم استیل کولین استراز (AChE) به عنوان اولین علت CMS شناخته شد(۵،۴). در ۲۰ سال گذشته جهش‌های ایجادکننده CMS در ۲۱ ژن مختلف شناسایی شدند. انواع CMSهای شناخته شده به همراه ژن‌های اصلی دخیل در آن‌ها در جدول شماره ۱ به طور خلاصه آورده شده‌اند(۷،۶،۳).

جدول شماره ۱: انواع سندروم میاستنی مادرزادی و ژن‌های شناخته شده

نوع	درصد از کل CMSها	ژن های اصلی
پیش سیناپسی	۵	CHAT
سیناپسی	۱۰	COLQ
پس سیناپسی	۸۵	AChR Rapsyn,Dok-7

بیماران میاستنی مادرزادی نوع سیناپسی، ۱۵-۱۰ درصد از کل CMSها را شامل می‌شوند که در ژن *COLQ* که کدکننده دم کلاژنی AChE است دارای جهش می‌باشند(۹،۸). مهم‌ترین اختلال در این بیماران کاهش مادرزادی آنزیم استیل کولین استراز است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ شناخته شد(۱۰). توارث بیماری به صورت اتوزومی مغلوب است(۱۱، ۱۲). ژن *COLQ* رمزکننده پروتئینی به نام کلاژن *Q* (COLQ) می‌باشد که یکی از پروتئین‌های محل اتصال عصب و ماهیچه است که برای اتصال آنزیم استیل کولین‌استراز به غشای پایه نیاز است(۱۳). راهبرد اساسی برای مقابله با این بیماری در بسیاری از کشورها و مخصوصا کشورهای در حال توسعه بر پایه تشخیص قبل از تولد می‌باشد. بنابراین بررسی مولکولی بیماران مبتلا به CMS و آنالیز مستقیم جهش‌ها قدم مهمی در تشخیص و پیشگیری بیماری در جامعه محسوب می‌شود(۱۶-۱۴). تاکنون بیش‌تر از ۴۰ جهش در ژن *COLQ* گزارش شده(۱۷) که این جهش‌ها در دومین‌های مختلف، ایجاد اختلالات گوناگونی در عملکرد پروتئین *COLQ* و درنتیجه آنزیم استیل کولین استراز می‌کنند(۱۸). با توجه به متنوع بودن جهش‌ها در ژن *COLQ* روش جایگزین برای تشخیص ژنتیکی براساس آنالیز پیوستگی با استفاده از مارکرهای چندشکلی متصل به ژن می‌باشد.

مارکرهای چند شکلی تک نوکلئوتیدی SNP ، شایع‌ترین چندشکلی‌ها در ژنوم انسان هستند(۱۹). یک جایگاه تک نوکلئوتیدی معمولاً زمانی به عنوان یک SNP در نظر گرفته می‌شود که فراوانی آلل مغلوب آن در جمعیت ۱ درصد یا بیش‌تر باشد و زمانی به عنوان مارکر در تشخیص بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود که آگاهی‌دهنده باشد(۲۰). همین‌طور، یک مارکر آگاهی‌دهنده باید هتروزیگوسیتی بالایی داشته باشد. مارکرهای چند شکلی از لحاظ فراوانی آللی و درجه هتروزیگوسیتی و سایر معیارهای جمعیت شناختی وابسته به جمعیت می‌باشند(۲۱). بنابراین به منظور مشخص نمودن مناسب بودن یک مارکر پلی‌مورفیک برای غربالگری ژنوم در یک جمعیت، لازم است ابتدا وضعیت آن مارکر از لحاظ هتروزیگوسیتی و فراوانی آللی در آن جمعیت به‌طور ویژه بررسی شود(۲۲). هدف از مطالعه حاضر، بررسی آگاهی‌دهندگی مارکر rs6442530 واقع در ژن *COLQ* در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایرانی است.

مواد و روش ها

نمونه

در این مطالعه توصیفی- تجربی، نمونه‌گیری از تعداد ۱۵۲ فرد سالم غیرخویشاوند از جمعیت اصفهان به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایرانی انجام شد. از هر فرد مقدار ۱۰میلی‌لیتر خون در لوله‌ی حاوی ۱ میلی‌لیتر EDTA با غلظت ۰/۵ مولار جمع‌آوری و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. DNA ژنومی از سلول‌های لکوسیت خون به روش رسوب نمک استخراج گردید.

بررسی بیوانفورماتیک

کلیه مارکرهای چندشکلی موجود در ناحیه ژنی COLQ در پایگاه‌های dbSNP، Ensembl genome browser، F-SNP و UCSC Genome Browser از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

لحاظ جایگاه، درجه هتروزیگوسیتی، عملکرد و فراوانی آللی آلل مغلوب مورد بررسی قرار گرفتند. مارکر rs6442530 واقع در اینترون ۱ از ژن *COLQ* با داشتن معیارهایی هم چون MAF (Minor Allele frequency) بالای ۰/۲ و درجه هتروزیگوسیتی بالا به عنوان مارکر پلی مورفیک مناسب جهت مطالعه بیشتر انتخاب گردید.

تعیین ژنوتیپ

تعیین ژنوتیپ مارکر با استفاده از تکنیک ARMS PCR انجام شد. در این تکنیک از سه آغازگر در هرویال استفاده می شود به صورتی که آغازگر رفت خارجی (Forward Outer primer) و آغازگر برگشت خارجی (Reverse Outer primer) تشکیل باند کنترل مثبت و آغازگر رفت خارجی (Forward Outer primer) و آغازگر برگشت داخلی (Reverse Inner primer) تشکیل باند داخلی و تشخیصی برای تعیین ژنوتیپ نمونه می‌دهند. برای هر نمونه دو ویال جداگانه در نظر گرفته می‌شود و در هرکدام آغازگرهای رفت وبرگشت خارجی و برگشت داخلی اضافه می‌گردد با این تفاوت که نوع آغازگر داخلی در هر ویال متفاوت بوده و هرکدام شامل یک آلل از دو آلل مارکر در سر '۳ آغازگر مزبور هستند و تشخیص نوع آلل را به عهده دارند. اطلاعات آغازگرها و طول باندهای تشخیصی و کنترل در جدول شماره ۲ آورده شده است. با استفاده ازپایگاه‌های NCBI و Primer1 و اعمال تنظیمات مناسب از نظر طول محصولات PCR و دمای بهینه، آغازگرهای ایده‌آل طراحی گردیدند(۲۳).

جدول شماره ۲: آغازگرهای طراحی شده جهت ARMS PCR برای شناساییی مارکر rs6442530

آغازگر	توالی آغازگر 5'-3'	طول آغازگر	Tm
FO	AGTCTGAAATCAAGGTGTCGC	N۲۱	۵۸/۵۸
RO	ACTCGTGGGTCTGTTTACCTA	N۲۱	۵۸/۱۲
(C) RI	AAATTAAGAAGTTTAAAATGAGGGGTTC	N۲۸	۵۷/۳۴
(T) RI	AAATTAAGAAGTTTAAAATGAGGGGTTT	N۲۸	۵۶/۹۹

ARMS PCR: Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction;
FI: Forward Inner;
RO: Reverse Outer;
FO: Forward Outer;
RI: Reverse Inner

سپس به کمک نرم‌افزارهای Oligo7 و TM Calculator آغازگرهای طراحی شده ارزیابی شدند و تغییرات لازم بر روی آن‌ها اعمال گردید. در نهایت این آغازگرها در پایگاه NCBI با ژنوم انسان Blast شده و امکان اتصال آغازگرها به ژن‌های دیگر و تشکیل باندهایی غیر از باند اصلی سنجیده شد و تایید نهایی برای آن ها صورت پذیرفت.

واکنش ARMS PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (آلمان-Eppendorf) طبق شرایط زیر انجام شد: ۱µL از آغازگر FO (10pM)، ۰/۵µL از آغازگر RO (10pM)، ۰/۷۵µL از آغازگر RI (10pM)، ۰/۲µL از آنزیم Taq DNA Polymerase (5u/µL)، ۰/۵µL از dNTP (20mM)، ۲/۵µL از PCR Buffer (10X)، ۰/۷۵µL از $MgCl_2$ (100mM) و ۱µL از DNA ژنومی. حجم محلول واکنش PCR با ddH_2O به ۲۵µL رسانیده شد و واکنش PCR انجام گردید.

محصولات تکثیر شده بر روی ژل آگارز ۲ درصد به مدت ۴۵ دقیقه تحت ولتاژ ۹۰ ولت رانده شد. سپس با دستگاه Gel Documentation عکس‌برداری از ژل با کمک نور UV صورت پذیرفت.

بررسی آماری

در نهایت با استفاده از پایگاه Genepop نتایج به دست آمده از تعیین ژنوتیپ افراد از لحاظ فراوانی آللی، درجه هتروزیگوسیتی و فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده و فراوانی ژنوتیپی مورد انتظار در فنوتیپ‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مورد بررسی قرار گرفتند(۲۴). هم‌چنین وجود تعادل هاردی وینبرگ بر اساس آزمون Chi Square (χ^2) بررسی شد.

یافته ها

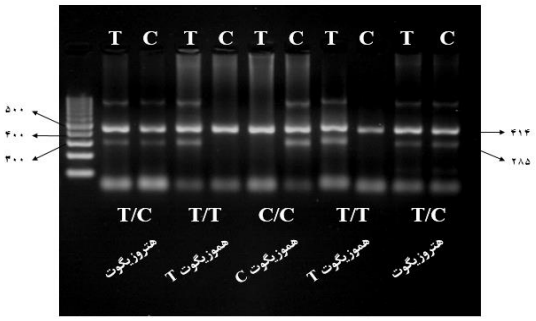
با توجه به این‌که مارکر چندشکلی rs6442530 دارای دو آلل غالب C و آلل مغلوب T می‌باشد، بنابراین ژنوتیپ‌های CC، CT و TT درجمعیت مورد انتظار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

است. تعیین ژنوتیپ افراد تحت مطالعه نشان داد که ۴۹ نفر دارای ژنوتیپ C/C، ۷۴ نفر دارای ژنوتیپ C/T و ۲۹ نفر نیز دارای ژنوتیپ T/T بودند. فراوانی مربوط به این ژنوتیپ‌ها در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: ژنوتیپ مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه ای از جمعیت ایران

ژنوتیپ	ژنوتیپ های مشاهده شده	ژنوتیپ های مورد انتظار
C/C	۴۹	۴۸/۵۳۴۷
C/T	۷۴	۷۴/۹۳۰۷
T/T	۲۹	۲۸/۵۳۴۷



تصویر شماره ۱: تعیین ژنوتیپ نشانگر rs6442530.

نشانگر rs6442530 با استفاده از آغازگرهای اختصاصی و روش ARMS PCR تکثیر شد و سپس محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲درصد تفکیک شدند. باند ۴۱۴ جفت بازی نشان دهنده باند کنترل و باند ۲۸۵ جفت بازی نشان‌دهنده باند داخلی و تشخیصی است. برای هر فرد دو ستون در نظر گرفته شده است به‌صورتی‌که ستون اول از سمت راست مربوط به آلل C و ستون دوم مربوط به آلل T برای هر فرد است. بدین‌ترتیب ستون‌های ۱ و ۲ و هم‌چنین ستون‌های ۹ و ۱۰ از سمت راست مربوط به افراد هتروزیگوت T/C، ستون‌های ۳ و ۴ و ستون‌های ۷ و ۸ مربوط به افراد هموزیگوت T/T و ستون‌های ۵ و ۶ مربوط به فرد هموزیگوت C/C است. نمونه‌های DNA افراد سالم و غیرخویشاوند با استفاده از آغازگرهای اختصاصی و روش ARMS PCR تکثیر شده و بر روی ژل آگارز برده شدند. دو باند مختلف با طول‌های ۴۱۴ و ۲۸۵ جفت باز بر روی ژل مشاهده شد. قطعه بزرگ ۴۱۴ جفت بازی نشان دهنده نوار کنترل است و قطعه کوچک ۲۸۵ جفت بازی مشخص‌کننده نوارهای اختصاصی برای آلل غالبC و آلل مغلوب T می‌باشد. مشاهده شدن قطعه کوچک ۲۸۵ جفت بازی در هر دو ویال حاوی آغازگرهای داخلی، نشان دهنده هتروزیگوت بودن فرد است، در حالی که افراد هموزیگوت غالب و مغلوب فقط در یکی از ویال‌ها باند ۲۸۵ جفت بازی را نشان می‌دهند.

پس از تعیین آلل‌های افراد تحت مطالعه، فراوانی آللی، درجه هتروزیگوسیتی و وجود تعادل هاردی وینبرگ برای مارکر مورد مطالعه با استفاده از نرم‌افزار Genepop تخمین زده شد. فراوانی آللی مشاهده شده برای آلل‌های C و T به ترتیب ۵۶/۶ درصد و ۴۳/۴ درصد بود. هم‌چنین درصد هتروزیگوسیتی و هموزیگوسیتی مشاهده شده برای جمعیت اصفهان به ترتیب ۴۸/۶۸۴۲۱۱ درصد و ۵۱/۳۱۵۷۸۹ درصد بودند. این در حالی است که درصد هتروزیگوسیتی و هموزیگوسیتی مورد انتظار برای جمعیت اصفهان در پایگاه Genepop به کمک فرمول تعادل هاردی واینبرگ ۴۹/۲۹۶۵۱۳ درصد و ۵۰/۷۰۳۴۸۷ درصد به دست آمدند.

بررسی تعادل هاردی وینبرگ نشان داد که جمعیت اصفهان برای نشانگر rs6442530 در تعادل می‌باشد زیرا، مقدار p محاسبه شده ۱/۰۰ به دست آمد که با توجه به این‌که مقدار p بزرگ‌تر از ۰/۰۵ می باشد، بیانگر وجود تعادل هاردی واینبرگ برای این مارکر در جمعیت اصفهان است. سپس مقدارPIC برای مارکر ژنتیکی rs6442530 محاسبه شد. بررسی‌ها نشان می‌دهد PIC می‌تواند مقداری بین ۰ تا ۱ داشته باشد. نشانگر دو آللی دارای حداکثر مقدار PIC=۰/۳۷۵ می‌باشد، بنابراین در نشانگرهای دو آللی هرچه PIC به دست آمده به عدد ۰/۳۷۵ نزدیک‌تر باشد می‌تواند به عنوان یک شاخص مناسب برای اطلاع دهندگی یک مارکر تک نوکلئوتیدی در نظر گرفته شود(۲۵).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

نتایج به‌دست آمده ازمطالعه حاضرنشان داد که مقدار PIC برای مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان ۰/۳۷۰۶ می‌باشد که نشان‌دهنده اطلاع دهندگی بالای آن به عنوان یک مارکر تک نوکلئوتیدی در جمعیت اصفهان است.

بحث

با توجه به ماهیت چندژنی بیماری سندروم میاستنی مادرزادی، شناسایی مستقیم جهش‌ها با استفاده از روش‌های تعیین توالی بسیار پرهزینه و زمان‌بر خواهد بود. بنابراین با توجه به تعداد زیاد ژن‌ها و جهش‌های متنوع در آن‌ها، تشخیص بیماری به صورت غیرمستقیم با استفاده از مارکرهای چندشکلی به خصوص مارکرهای SNP پیوسته با ژن می‌تواند مفیدتر باشد.

در این مطالعه مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایرانی بررسی شد. نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ مارکر rs6442530 نشان می‌دهد که فراوانی آلل C (آلل غالب) ۰/۵۶۶ و فراوانی آلل T (آلل مغلوب) ۰/۴۳۴ می‌باشد. فراوانی آللی برای این مارکر در ناحیه ژنی *COLQ* برای جمعیت‌های مختلف در 1000 Genomes Project از طریق پایگاه Ensembl genome browser ارائه شده است. براساس این گزارش ها فراوانی آلل T (MAF) در جمعیت‌های چینی، نیجریایی، انگلیسی، اسپانیایی، ژاپنی، ایتالیایی، بنگلادشی و پاکستانی به ترتیب ۰/۶۴، ۰/۵۵، ۰/۳۲، ۰/۳۷، ۰/۶۵، ۰/۳۶، ۰/۴۳ و ۰/۳۶ می‌باشد(۲۶). این اطلاعات نشان می‌دهند که جمعیت ژاپنی در مقایسه با سایر جمعیت‌ها دارای بیش‌ترین درصد فراوانی آلل T می‌باشد، در صورتی که کم‌ترین درصد فراوانی آلل T مربوط به جمعیت انگلستان می‌باشد. نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که درصد فراوانی آلل T در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایرانی نسبت به جمعیت‌های انگستان، اسپانیا، ایتالیا بنگلادش و پاکستان بیش‌تر است، درحالی‌که نسبت به جمعیت‌های چینی، نیجریایی و ژاپنی کم‌تر می‌باشد. درضمن، جمعیت بنگلادشی بیش‌ترین شباهت را به جمعیت اصفهان از لحاظ فراوانی آلل مغلوب دارد. درصد هتروزیگوسیتی مشاهده شده برای مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان ۴۸/۶۸۴۲۱۱ درصد محاسبه شد که کمی کم‌تر از درصد هتروزیگوسیتی مورد انتظار است. هم‌چنین با توجه به این که وجود تعادل هاردی واینبرگ می‌تواند صحت بررسی‌های آماری را تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین مارکر rs6442530 از لحاظ وجود تعادل هاردی واینبرگ نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از پایگاه Genepop نشان داد که تعادل هاردی واینبرگ برای مارکر rs6442530 در جمعیت اصفهان وجود دارد، بنابراین عوامل برهم زننده تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت اصفهان برای جایگاه مارکر rs6442530 اثر قابل توجهی نداشتند.

این یافته‌ها نشان می‌دهد که مارکر rs6442530 علاوه بر جمعیت‌های چینی، ژاپنی و نیجریایی، در جمعیت اصفهان نیز به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایرانی می‌تواند به عنوان یک مارکر گویا جهت بررسی‌های غیرمستقیم آلل‌های جهش‌یافته ژن *COLQ* مورد استفاده قرار گیرد. درمجموع با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، مارکر rs6442530 واقع در اینترون۱ ژن *COLQ* به دلیل فراوانی آللی و درجه هتروزیگوسیتی بالا می‌تواند به عنوان مارکر تشخیصی مناسب در کنار مارکرهای آگاهی‌دهنده دیگر جهت استفاده در آنالیز پیوستگی و شناسایی جهش‌های بیماری‌زا در بیماری سندروم میاستنی مادرزادی معرفی شود. هم‌چنین دیگر اطلاعات به دست آمده از این مطالعه می‌تواند در تقویت اطلاعات ساختار ژنتیکی جمعیت ایران موثر باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان جهت تامین بودجه مطالعه مزبور در قالب پژوهانه و هم‌چنین از کلیه افرادی که در تهیه نمونه ما را یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

References

1. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. Arch Neurol 1999; 56(2): 163-167.
2. Hantaï D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. Curr Opin Neurol 2004; 17(5): 539-551.
3. Eymard B, Hantai D, Estournet B. Congenital myasthenic syndromes. Handbook of Clinical Neurology 2013; 113: 1469-1480.
4. Engel AG, Lambert EH, Gomez MR. A new myasthenic syndrome with end- plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. Ann Neurol 1977; 1(4): 315-330.
5. Engel AG, Lambert EH, Mulder DM, Torres CF, Sahashi K, Bertorini TE, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine- induced ion channel. Ann Neurol 1982; 11(6): 553-569.
6. Finlayson S, Morrow JM, Rodriguez Cruz PM, Sinclair CD, Fischmann A, Thornton JS, et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myasthenic syndromes. Muscle Nerve 2016; 54(2): 211-219.
7. Shillito P, Vincent A, Newsom-Davis J. Congenital myasthenic syndromes. Neuromuscular Disorders 1993; 3(3): 183-190.
8. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016; 7(3): 246-259.
9. Gandolfi B, Grahn RA, Creighton EK, Williams DC, Dickinson PJ, Sturges BK, et al. COLQ variant associated with Devon Rex and Sphynx feline hereditary myopathy. Anim Genet 2015; 46(6): 711-715.
10. Wargon I, Richard P, Kuntzer T, Sternberg D, Nafissi S, Gaudon K, et al. Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. Neuromuscular Disord 2012; 22(4): 318-324.
11. Walls TJ, Engel AG, Nagel AS, Harper CM, Trastek VF. Congenital Myasthenic Syndrome Associated with Paucity of Synaptic Vesicles and Reduced Quantal Releasea. Ann N Y Acad Sci 1993; 681(1): 461-468.
12. Donger C, Krejci E, Serradell AP, Eymard B, Bon S, Nicole S, et al. Mutation in the human acetylcholinesterase-associated collagen gene, COLQ, is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency (Type Ic). Am J Hum Genet 1998; 63(4): 967-975.
13. Arredondo J, Lara M, Ng F, Gochez DA, Lee DC, Logia SP, et al. COOH-terminal collagen Q (COLQ) mutants causing human deficiency of endplate acetylcholinesterase impair the interaction of ColQ with proteins of the basal lamina. Hum Genet 2014; 133(5): 599-616.
14. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. Neurotherapeutics 2007; 4(2): 252-257.
15. Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol 2015; 14(4): 420-434.
16. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in 2012. Curr Neurol Neurosci Reports 2012; 12(1): 92-101.
17. Palace J, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes. J Neuroimmunol 2008; 201: 2-5.
18. Matlik HN, Milhem RM, Saadeldin IY, Al-Jaibeji HS, Al-Gazali L, Ali BR. Clinical and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

molecular analysis of a novel COLQ missense mutation causing congenital myasthenic syndrome in a Syrian family. Pediatr Neurol 2014; 51(1): 165-169.

19. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. Nat Genet 2001; 27(3): 234-235.
20. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. Nat Genet 2003; 33(suppl): 228-237.
21. Fazeli Z, Vallian S. Molecular phylogenetic study of the Iranians based on polymorphic markers. Gene 2013; 512(1): 123-126.
22. Fazeli Z, Vallian S. Phylogenetic relationship analysis of Iranians and other world populations using allele frequencies at 12 polymorphic markers. Mol Biol Rep 2012; 39(12): 11187-11199.
23. Collins A, Ke X. Primer1: primer design web service for tetra-primer ARMS-PCR. The Open Bioinformatics Journal 2012; 6: 55-58.
24. Raymond M, Rousset F. GENEPOP (version 1.2): population genetics software for exact tests and ecumenicism. J Hered 1995; 86(3): 248-249.
25. Hildebrand CE, David C, Torney C, Wagner P. Informativeness of polymorphic DNA markers. The Human Genome Project: deciphering the blueprint of heredity. USA, CA: University Science Books, 1994: 100-102.
26. Cunningham F, Amode MR, Barrell D, Beal K, Billis K, Brent S, et al. Ensembl 2015. Nucleic Acids Research 2015; 43(D1): D662-D9.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]