دانشگاه تهران

مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک

مسائل محاسباتی در شناسائی هاپلوتیپ‌ها

نگارش

سید علی کتان‌فروش

اساتید راهنما: **دکتر مهدی صادقی و دکتر حمید پزشک**

استاد مشاور: **دکتر چنگیز اصلاحچی**

رساله برای دریافت درجهٔ

دکترا در رشته‌ی بیوانفورماتیک

مهر ۱۳۸۸

مسائل محاسباتی در شناسائی هاپلوتیپ‌ها

چکیده

توالی نوکلئوتیدها در ژنوم انسان بجز برخی از جایگاه‌های معین بر روی آن، در بین همه افراد یکسان است. با این حال همین تفاوتهای اندک، عامل اصلی بروز صفات متفاوت در بین افراد جمعیت است. رایج‌ترین نوع این تفاوت‌ها، چندریختی تک نوکلئوتیدی یا اسنیپ (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) است. در هر جایگاه اسنیپ، بیش از یک نوع نوکلئوتید بر روی ژنوم افراد مختلف جمعیت مشاهده می‌شود. یک هاپلوتیپ، نشاندهنده‌ی توالی نوکلئوتیدهای ژنوم یک فرد بر روی تعدادی از اسنیپ‌ها است. ژنوم هر فرد ترکیبی از دو هاپلوتیپ به ارث رسیده از والدین است که این ترکیب را اصطلاحا ژنوتیپ فرد می‌نامند. به نظر می‌رسد تنوع هاپلوتیپ‌ها طی نسل‌های متوالی، در نواحی معینی از ژنوم بدون تغییر باقی می‌ماند. این نواحی، ژنوم را به مجموعه‌ای از بلوک‌های هاپلوتیپی افراز می‌کنند.

در رساله‌ی پیش رو، پس از مرور روشهای توالی‌یابی ژنوم و تعیین ژنوتیپ‌ها، دو مسئله‌ی محاسباتی در شناسائی هاپلوتیپ‌ها مورد بحث قرار می‌گیرند؛ مسئله‌ی استنباط هاپلوتیپ‌ها از داده‌های ژنوتیپ، تحت مدل بیشترین پارسیمونی و مسئله‌ی تعیین بلوک‌های هاپلوتیپ. در مسئله‌ی اول، ترکیبی از یک الگوریتم ژنتیک و رده‌ای از روال‌های سودجویانه برای حل مسئله‌ی بیشترین پارسیمونی بکار گرفته می‌شوند. در مسئله‌ی دوم، برای تعیین ساختار بلوکی ژنوم به وسیله‌ی نمونه‌ای از هاپلوتیپ‌های جمعیت، ابتدا یک شاخص برای تعیین همبستگی بین اسنیپ‌ها تعریف می‌شود سپس، بلوک‌های هاپلوتیپ با حل یک مسئله‌ی بهینه‌سازی مقید بدست

می‌آیند. بر این اساس، بلوک‌های هاپلوتیپ به قسمی تعریف می‌شوند که بیشترین تعداد جفت اسنیپ‌های "همبسته" در ژنوم را در برگیرند و تعداد جفت اسنیپ‌های "مستقل" درون بلوک‌ها از کسر معینی تجاوز نکند. در این روش، از آزمون دقیق فیشر برای تعیین سطح معناداری همبستگی بین اسنیپ‌ها و برنامه‌ریزی پویا برای بدست آوردن افراز بهینه استفاده می‌شود.

در این رساله چند طرح جدید برای ارزیابی جنبه‌های مختلف ساختارهای بلوکی معرفی می‌شوند که از طریق آنها، شباهت بین ساختارهای بلوکی، ثبات بلوک‌های هاپلوتیپ و کارایی افرازهای بلوکی در شناسائی نقاط پراحتمال نوترکیبی و نیز شناسائی جایگاه ژنی مرتبط با بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرند. برخلاف نتایج نه چندان رضایت‌بخش بدست آمده از الگوریتم پیشنهادی برای استنباط هاپلوتیپ‌ها، روش پیشنهادی برای افراز بلوکی هاپلوتیپ‌ها در بیشتر جنبه‌های مورد بررسی، برتری مطلوبی نسبت به دیگر روش‌های رایج نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: *ژنوتیپ، هاپلوتیپ، اسنیپ SNP ، ژنتیک جمعیت، بازتوالی‌یابی ژنوم، آزمون همبستگی فیشر، برنامه‌ریزی خطی، برنامه‌ریزی پویا، ساختار بلوکی کروموزوم، نرخ نوترکیبی، مدلهای بیماری، شناسائی جایگاه بیماری، مطالعه‌ی case-control .*

پیشگفتار

در قرن جدید، دانش زیست‌شناسی بیشترین سهم در تحقیقات را متوجه خود می‌کند. زیست‌شناسی در مقایسه با دیگر علوم پایه مثل فیزیک و شیمی، قرنها از داشتن مدلهای نظری به قدر کافی دقیق و در عین حال جامع بی‌بهره بود و از این رو بیشتر به توده‌ای از واژگان می‌مانست که تنها برای نامگذاری پدیدارهای مرتبط با حیات ابداع می‌شدند در حالیکه در تبیین روابط علّی بین آنها نومیدکننده می‌نمود. تجربیات مندل در زمینه‌ی وراثت و نظریه‌ی تکاملی داروین تا پیش از قرن بیستم زمینه‌ی اولیه‌ی بنیان‌های تئوری پیدایش و بقای جانداران را فراهم کردند. کشف ساختار مارپیچ دو رشته‌ای DNA توسط واتسون و کریک در نیمه‌ی قرن گذشته تقریبا تمام آنچه را زیست‌شناسی به عنوان اصول موضوعه نیاز داشت فراهم کرد و مفهوم ذهنی ژن به عنوان عامل وراثت را در شکل ماده‌ای شیمیایی با ساختاری کاملا پیچیده عینیت بخشید. اکنون، در کنار این پارادایم جدید، گردآیه‌ای از دیگر علوم پایه، ریاضیات و آمار، و علوم مهندسی قرار گرفته‌اند تا درک ما از دنیای حیات را با سرعت بیشتری گسترش بخشند. از این میان، همزمان با دوران آغازین پروژه‌ی ژنوم و نیاز به ابزارهای کارآمد برای سازماندهی و جستجوی اطلاعات مرتبط با توالی‌های زیستی، رشته‌ی جدیدی تحت عنوان بیوانفورماتیک ظهور کرد. اکنون، بیوانفورماتیک با معرفی و توسعه‌ی ابزارهایی از علوم کامپیوتر برای حل مسائل زیست‌شناسی و به طور خاص زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و ژنتیک جایگاه ویژه‌ای میان زمینه‌های تحقیقاتی در دنیای علم دارد.

رساله‌ی حاضر حاوی بخشهایی از مجموعه فعالیتهای پژوهشی نگارنده در طول دوره‌ی دکترای تخصصی بیوانفورماتیک در دانشگاه تهران از ابتدای سال تحصیلی ۱۳۸۳ است که در ارتباط با موضوع «مسائل محاسباتی در شناسائی هاپلوتیپ‌ها» به عنوان پایان‌نامه‌ی دکترا به انجام رسیده‌اند. در این رساله، دو مسئله‌ی متفاوت مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرند: مسئله‌ی استنباط هاپلوتیپ‌ها از داده‌های ژنوتیپ توسط یک الگوریتم ژنتیک و مسئله‌ی تعریف یک ساختار بلوکی بر روی ژنوم افراد یک زیرجمعیت انسانی. هر یک از این مسائل با خاستگاه‌های متفاوتی به عنوان موضوع تحقیق مطرح می‌شدند و از اینرو پیشرفت یکسانی نداشته‌اند. ایده‌ی بکارگیری الگوریتم ژنتیک در مسئله‌ی استنباط هاپلوتیپ‌ها به عنوان اولین موضوع تحقیق، از کارآیی امیدوارکننده‌ای در مقایسه با دیگر روشهای رایج برخوردار نبود. با این حال مطالعه‌ی بخش‌های مرتبط با شیوه‌ی پیاده‌سازی الگوریتم ژنتیک برای حل مسئله‌ی استنباط هاپلوتیپ‌ها و مرور دیگر رویکردهای حل این مسئله در این رساله می‌تواند اطلاعات مفیدی از جزئیات و حدود کارآیی چنین روشهایی در اختیار کسانی‌که به این مبحث علاقمندند قرار دهد. مسئله‌ی دیگر یعنی تعریف ساختار بلوکی ژنوم در زیرجمعیت‌های انسانی

حجـم اصلی این رساله را در بر می‌گیرد. کارآیی روش پیشـنهاد شده برای این مسئله در این رساله به تفصیل با بکارگـیری در دو مسـئله‌ی دیگر مورد بررسی قرار می‌گیرد: مسـئله‌ای از ژنتیـــک آماری درباره‌ی تعیـیـن نقاط پراحتمال نوترکیبی در ژنوم و دیگری مسئله‌ی شناسائی جایگاه ژنی مرتبط با بیماری در نمونه‌های case و control.

به عنوان موضوعی رایج در بیوانفورماتیک، در این رساله نیز خواننده با طیف پراکنده‌ای از ابزارها از آمار و علوم کامپیوتر تا ژنتیک و تکامل که برای حل مسائل طرح شده بکار گرفته شده‌اند مواجه می‌شود. هرچند بیشتر این رهیافتها، مثل برنامه‌ریزی خطی برای حل مسئله‌ی افراز بلوکی هاپلوتیپ‌ها، از پایه مورد بحث قرار نگرفته‌اند اما برای خواننده‌ی آشنا به چنین زمینه‌هایی می‌تواند قابل توجه باشد. مطالب در این رساله، مطابق با چارچوب استاندارد در علوم زیستی، به ترتیب در فصل‌های مقدمه ــ مواد و روشها ــ نتایج و بحث و نتیجه‌گیری قرار گرفته‌اند. بدین ترتیب لازم است، خواننده برای مطالعه‌ی هر یک از سه مسئله‌ی مورد بحث، بخشهای مجزا در هر یک از فصل‌های رساله را به طور جداگانه تعقیب کند.

قدردانی

این رساله حاصل پشتیبانی‌های فکری و روحی افراد بی‌شماری است که نگارنده بر خود لازم می‌داند در اینجا بخشی از آنها را یاد آورد شود. اصولا، بخش عمده‌ای از پژوهشگران بیوانفورماتیک در ایران، آشنایی با این رشته را مرهون تلاش‌های جناب دکتر بهرام گلیائی مدیر گروه بیوانفورماتیک دانشگاه تهران و جمعی از اساتید بین‌رشته‌ای می‌دانند که هسته‌ی اولیه‌ی این گروه را تشکیل می‌دادند. به ویژه، تلاش‌های جناب دکتر مهدی صادقی در معرفی مسائل گوناگون بیوانفورماتیک و ایجاد ارتباط علمی بین اساتید رشته‌های مختلف، شایسته‌ی قدردانی است. همچنین است راهنمایی‌های جناب دکتر حمید پزشک در مسائل آماری که جزء همیشگی مسائل بیوانفورماتیک هستند. به علاوه لازم است از اساتید محترم جناب دکتر اصلاحچی (دانشگاه شهید بهشتی) و سرکار خانم دکتر الهی به خاطر راهنمایی‌هایشان که به بهبود راه حل‌ها و پرداخت نتایج کمک کرد تشکر کنم. راهنمایی‌های جناب دکتر آرمین مددکار در مورد شیوه‌ی ارائه‌ی مطالب و همکاری بسیار صمیمانه‌ی آقای سید امیر مرعشی در نگارش مقاله نیز درخور قدردانی فراوانند. در اینجا لازم است به طور جداگانه از پژوهشگاه دانش‌های بنیادی و قطب زیست ـ ریاضی دانشگاه تهران که بخش‌هایی از پژوهش مرتبط با این رساله را مورد حمایت مالی قرار دادند تشکر شود. بسیاری دیگر از اساتید و دانشجویان مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک و دانشکده‌ی علوم دانشگاه تهران، پژوهشگاه دانشهای بنیادی و نیز مرکز تحقیقات ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی ماکس پلانک (برلین) هستند که نگارنده را در طی دوره‌ی پژوهشی از دیدگاه‌ها و ایده‌های پرفایده‌یشان در ارتباط با موضوع این تحقیق بهره‌مند ساخته‌اند. در انتها باید از تشویق‌های امیدبخش همسرم برای ادامه این دوره و تکمیل رساله تشکر کنم.

فهرست مطالب

لیست جدول‌ها

لیست شکل‌ها

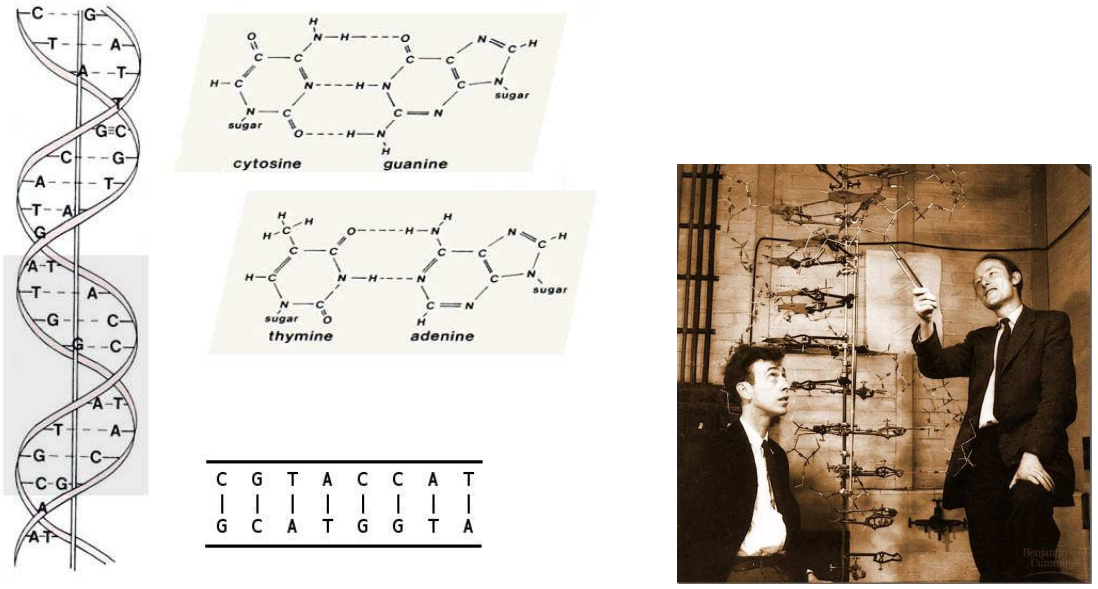
فصل ۱

مقدمه

۱۰۱ آشنایی با واژگان ژنتیک

برای هر موجود زنده، اطلاعات به مفهوم کلی کلمه، از خصیصه‌های ظاهری یک فرد در جمعیتی از جانداران گرفته تا جزئیات دستورالعمل تقسیم سلولی، در واحدهایی که به طور کلی آنها را ژن می‌نامیم نگهداری می‌شوند. ژنها طی تولیدمثل جاندار یا تقسیم سلولی، تکثیر می‌شوند و نسخه‌ی یکسانی از آنها به نسل بعد منتقل می‌شود تا بدین ترتیب موجود جدید تمام اطلاعات لازم برای حیات را در اختیار داشته باشد. تا پیش از انقلابی که با کشف واتسون و کریک در زیست‌شناسی آغاز شد معلوم شده بود که ژنها با ماده‌ای که درون هسته‌ی سلول است در ارتباطند. این ماده با نام شیمیایی اسید دزوکسی ریبونوکلئیک یا به اختصار DNA شناخته می‌شد. با کشف ساختار DNA معلوم شد که DNA مولکول پلیمری بسیار طویلی از زیرواحدهای ساده‌تری به نام نوکلئوتید است. آنها نشان دادند تنها چهار نوع نوکلئوتید در ساختمان DNA نقش دارند که اکنون آنها را به اختصار با حروف A ، C ، G و T می‌شناسیم. در واقع ترکیبهای مختلف کنار هم قرار گرفتن این چهار نوع نوکلئوتید در امتداد زنجیر DNA به طور آرمانی توانایی رمزکردن بیشمار ژن را فراهم می‌کند. زنجیر DNA جدا از ساختار نردبانی تاب‌خورده‌اش توالیی از چند صد میلیون نوکلئوتید است که می‌توان آنرا مانند یک رشته از الفبای چهار حرفی {A,C,G,T} در نظر گرفت. البته طبیعت برای حفظ پایداری بیشتر و

مصون نگهداشتن این اطلاعات از صدمات، اطلاعات را به صورت تکراری، به شکل یک نردبان دورشته‌ای شامل جفت نوکلئوتیدهای روبروی هم نگه‌می‌دارد. از آنجا که نوکلئوتیدها دارای خاصیت بازی نیز هستند، اندازه‌ی DNA را در واحد جفت‌باز(base pair) می‌شمارند. به عنوان مثال اندازه‌ی رشته‌ی DNA در یک سلول باکتری E.Coli، نزدیک به۵ میلیون جفت‌باز است.



شکل ۱۰۱: ساختمان DNA
راست) واتسون و کریک در کنار مدل ساختمان DNA. **چپ)** ساختار اتمی اسیدهای نوکلئیک و موقعیت آنها در قطعه‌ای از زنجیر DNA.

هر ژن جایگاه خاصی از این رشته‌ی عظیم را به خود اختصاص می‌دهد. با اینکه قابل تصور است اگر هر ژن رشته‌ی DNA جداگانه‌ای می‌داشت ولی تکامل، طبیعت را به این سو هدایت کرده است که تمامی ژنها بر روی یک رشته‌ی بزرگ DNA در کنار یکدیگر قرار گیرند. البته این وضعیت در موجودات عالی کمی تغییر می‌کند. بدین ترتیب که ژنها بر روی چندین قطعه‌ی بزرگ DNA در هسته‌ی سلول قرار می‌گیرند. هر یک از این قطعات بزرگ DNA یک کروموزوم را تشکیل می‌دهند. از نظر ساختار فضایی، هر کروموزوم ساختمان در هم پیچیده و فشرده‌شده‌ی یک زنجیر بسیار بلند DNA است که در زیر میکروسکپ به اشکال خاصی قابل مشاهده است. از دیدگاه سلولی، تعداد و اندازه کروموزومها خصیصه‌ای مربوط به گونه است، یعنی در تمام سلولهای افراد یک گونه‌ی خاص (تقریبا) یکسان است. مثلا این تعداد در مورد انسان ۴۶ است. البته در تمامی جاندارانی که از تولیدمثل جنسی بوجود می‌آیند، سلولها همواره حاوی دو دست کروموزوم هستند. هر دست

کروموزوم نسخه‌ی یکسانی از کروموزومهایی است که از هر یک از والدین به ارث رسیده است. بدین ترتیب هر سلول انسان دقیقا حاوی ۲۳ جفت کروموزوم است. کروموزومهای متناظر در هر جفت را کروموزومهای همسان (homologous) می‌گویند. مجموع DNA در هر دست از این ۲۳ جفت کروموزوم شامل حدود ۳ میلیارد جفت‌باز می‌شود. جاندارانی که دو نسخه‌ی یک DNA را داشته باشند اصطلاحا دیپلوئید (diploid) نامیده می‌شوند.

اصطلاح ژنوم به مجموعه‌ی همه‌ی ژنهای یک جاندار اطلاق می‌شود. در موجودات عالی نواحی بسیار وسیعی از DNA فاقد ویژگیهای عمومی ژنها هستند. به عنوان مثال بیش از سه چهارم DNA در انسان را نواحی بین ژنی تشکیل می‌دهند. با این حال امروزه باور بر این است که برای هیچ یک ازمناطق DNA به قطعیت نمی‌توان اظهار کرد که هیچ نقشی وجود ندارد. بنابراین رایج بر این است که تمامی DNA یک جاندار را ژنوم آن جاندار بنامند. در این رساله، منظور از ناحیه‌ی ژنومی، قطعه‌ای از کروموزوم است که علاقمند به مطالعه برخی ویژگی‌های آن هستیم. منظور از فنوتیپ خصیصه‌های ظاهری و به سادگی قابل تشخیص در بین افراد مختلف یک گونه از جانداران است، مثل رنگ پوست یا استعداد ابتلا به یک بیماری خاص. در واقع، وجود هر فنوتیپ مرتبط با بروز یک یا چند ژن خاص است. توالی‌های مختلفی که می‌توانند در این ژن یا ژنها دیده شوند را اصطلاحا ژنوتیپ‌های مرتبط با فنوتیپ می‌نامند.

تنوع حیات ناشی از تنوع ژنوم است. دو رویداد اصلی زمینه‌ی بروز این تنوع هستند: جهش و نوترکیبی. جهش رویدادی است که طی آن یک یا چند باز بر روی رشته‌ی DNA به باز یا بازهای دیگری تغییر می‌یابد یا در مواردی یک نوکلئوتید از رشته حذف می‌شود یا یک نوکلئوتید جدید در رشته درج می‌شود. اگر اطلاعات ژنتیکی در این توالی جدید آنچنان معیوب نشده باشد که به مرگ جاندار منجر شود، توالی جهش یافته به نسلهای بعدی منتقل می‌شود و بسته به شرایط جمعیتی و میزان سازگاری (fitness) با شرایط محیط، سهمی از ژنوتیپ جمعیتی را به خود اختصاص می‌دهد.

در متداولترین شکل رویداد نوترکیبی، بخشهایی مشابهی از دو کروموزوم همسان با یکدیگر مبادله می‌شوند که به آن cross-over می‌گویند. منظور از کروموزومهای همسان، کروموزومهای متناظر با یکدیگر در افراد مختلف یک گونه‌ی ثابت است. بر خلاف رویداد جهش، ژنومی که از چنین نوترکیبی بدست می‌آید به ندرت

ممکن است به مرگ جاندار و حتی به زایش گونه‌ی جدیدی منجر شود. از این رو نرخ رویدادهای نوترکیبی در مقایسه با جهش به مراتب بیشتر است. بین کروموزومهای همسان انسان در هر نسل تا دهها نوترکیبی می‌تواند روی دهد.

باید به یاد داشت که هنگامی که صحبت از ژنوم انسان می‌شود منظور توالی کاملی از DNA است که به طور مشترک در بین تمام افراد مختلف جمعیت انسان دیده می‌شود. در واقع توالی ژنوم در بین افراد مختلف یک گونه‌ی معین به جز اختلافهای بسیار جزئی، یکسان هستند. مثلا در مورد افراد انسان، تخمین زده می‌شود بیش از ۹۹/۹ درصد ژنوم بین هر دو فرد یکسان باشد[1]. همین اختلافهای ناچیز زمینه‌ی اصلی تفاوت‌های ظاهری یا فنوتیپی در بین افراد مختلف است. این اختلافها به اشکال گوناگونی بر روی ژنوم دیده می‌شوند. رایج‌ترین شکل تفاوت در بین ژنوم افراد مختلف یک جمعیت، چندریختی تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphis) یا به اختصار SNP (اسنیپ) است. یک اسنیپ جایگاهی بر روی ژنوم است که در بین افراد مختلف جمعیت بیش از یک نوع نوکلئوتید در آن مشاهده می‌شود. در واقع، هر اسنیپ نتیجه‌ی یک رویداد جهش در زمان بسیار دور بوده است که به نسل‌های بعد منتقل شده است تا در زمان حال که ژنومِ کسر معینی از جمعیت، حامل آن است.

به طور کلی اشکال مختلفی که در یک جایگاه ژنی معین دیده می‌شوند را آلل‌های آن ژن می‌گویند. مثال ساده‌ی آن، آللهای ژن مرتبط با گروه خون است که آنها را با A، B و O می‌شناسیم. در مورد اسنیپ‌ها، نوکلئوتیدی را که فراوانتر در جمعیت مشاهده می‌شود آلل اصلی و نوکلئوتیدی که کمتر مشاهده می‌شود را آلل فرعی می‌نامیم. نرخ رویداد جهش، از آن دست که مشکلی برای بقای جاندار ایجاد نکند، بسیار پایین است، آن چنان که احتمال اینکه در یک جفت باز در بین میلیاردها جفت باز ژنوم انسان دو بار جهش روی داده باشد نزدیک به صفر است. بدین ترتیب تقریبا همه اسنیپ‌ها دو آللی هستند و به ندرت اسنیپ سه آللی مشاهده می‌شود. از دیگر سو، بر روی ژنوم هر فرد، نوکلئوتیدهای فراوانی ممکن است وجود داشته باشند که با آنچه در ژنوم دیگر افراد وجود دارد تفاوت داشته باشند. با این حال، بسیاری از آنها جز جهش‌های بدنی (somatic mutation) بیانگر اطلاعات دیگری نیستند و نمی‌توان آنها را اسنیپ به شمار آورد. از اینرو رایج آن است

[1] جالب است اگر بدانید بین ژنوم انسان و ژنوم موش قریب به ۹۰ درصد شباهت وجود دارد.

که یک کران پایین برای فراوانی مشاهده‌ی آلل فرعی[۲] در نظر می‌گیرند تا این جهش‌های نادر از اسنیپ‌های رایج در جمعیت تمایز داده شوند. مثلا در بسیاری از مطالعات، تنها جایگاه‌هایی را به عنوان اسنیپ در نظر می‌گیرند که در آنها فراوانی آلل فرعی بیشتر از یک درصد باشد.

```
A G G A C T A G A T A A T A G A C C G     0 1 1 0 0
A G G A C C A C A T T A T A G T C C G     0 0 0 1 1
A G G A C C A G A T A A T A G T C C G     0 0 1 0 1
A T G A C C A C A T T A T A G T C C G     1 0 0 1 1
A T G A C T A C A T A A T A G A C C G     1 1 0 0 0
```

شکل ۲۰۱: آلل‌های متفاوت پنج اسنیپ در قطعه‌ی یکسانی از پنج نمونه‌ی متفاوت از یک کروموزوم
توالی کروموزومی هر فرد را می‌توان مجموعه‌ای از توالی نوکلئوتیدهای یکسان در بین تمام افراد و توالی نوکلئوتیدهای فرد در جایگاه‌های اسنیپ در نظر گرفت. توالی کروموزوم در جایگاه‌های اسنیپ را می‌توان با کدهای صفر و یک برای هر نمونه نمایش داد.

وقتی ژنوتیپ یک جاندار دیپلوئید را در یک جایگاه اسنیپ بررسی می‌کنیم سه وضعیت متفاوت ممکن است مشاهده شود: یا آلل‌های بر روی دو کروموزوم، متفاوتند که یک حالت هتروزیگوت (heterozygot) نامیده می‌شود یا حالتی را داریم که هر دو کروموزوم آللهای یکسانی دارند یعنی یا هر دو آلل، آلل اصلی هستند یا هر دو، آلل فرعی هستند، که به ترتیب هموزیگوت ماژور (homozygot major) و هموزیگوت مینور (homozygot minor) نامیده می‌شوند. وقتی توالی ژنومی را تنها به جایگاه اسنیپ‌ها محدود کنیم، دنباله‌ای از وضعیتهای سه گانه بر روی اسنیپ‌ها بدست می‌آید. به این توالی اسنیپ‌ـژنوتیپ می‌گوییم. یاد آوری این نکته ضروری است که در این حالت توالی ژنوم همزمان از مجموعه‌ی دو کروموزوم همسان خوانده می‌شود و به همین جهت در مواردی برای تاکید بر این موضوع، توالی آللها در این حالت را دیپلوتیپ (diplotype) می‌گویند. اگر توالی ژنوم را تنها بر روی یک کروموزوم به طور مستقل مطالعه کنیم، توالی آللهایی که در موقعیت اسنیپ‌ها مشاهده می‌شوند اسنیپ‌ـهاپلوتیپ (SNP-haplotype) نامیده می‌شوند. در این رساله به اختصار واژگان هاپلوتیپ و ژنوتیپ را به ترتیب برای اشاره به اسنیپ‌ـهاپلوتیپ و اسنیپ‌ـدیپلوتیپ به کار می‌بریم.

[۲] Minor Allele Frequency (MAF)