مقاله آموزشی- مروری

فناوری ریزآرایه

الهام فخر، نسرین معتمد*، مهران حبیبی رضائی
دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

چکیده

تکنولوژی ریز آرایه (micro array) امکان بررسی همزمان،بسیاری از فعل و انفعالات زیستی را فرآهم میکند و دردو زمینه ژنومیکس (مطالعه مجموعه ژن های موجود زنده) و پروتئومیکس (مطالعه مجموعه پروتئین های موجود زنده) کاربرد های وسیعی دارد. بازده این روش بسیار بالا بوده و در مدت زمان کوتاهی قادر به تحلیل میزان قابل توجهی از اطلاعات میباشد. به منظور پردازش اطلاعات حاصل از ریز آرایه، بیوانفورماتیک می تواند حامی بسیار خوبی برای این تکنولوژی باشد و نظر به پیشرفت های شگرف علم بیو انفورماتیک در دهه های اخیر، می توان چشم انداز خوبی را برای فناوری ریز آرایه انتظار داشت.

در انواع ریز آرایه، چه آرایه پروتئین و چه DNA ، اساس کار یکسان میباشد. به این ترتیب که یک بستر جامد وجود دارد که بر روی آن لیگاند مورد نظر قرار گرفته است و سپس محلول مورد بررسی بر روی این سطح قرار داده می شود تا بر حسب اتصال لیگاند با مواد مورد نظر،تجزیه و تحلیل نتایج صورت بپذیرد.

واژه کلیدی: ریزآرایه

مقدمه

تکنولوژی ریز آرایه که روشی بسیار قدرتمند است،امکان بررسی بیان هزاران ژن بصورت همزمان و شناسایی هزاران فعل و انفعال پروتئینی را فراهم میکند.این تکنولوژی دو زیرمجموعه عمده دارد: ریزآرایه DNA و پروتئین. با استفاده از ریز آرایه DNA امکان بررسی بیان هزاران ژن به صورت همزمان فراهم می‌شود. اهداف اینگونه از تحلیل‌های ژنی عبارتند از:۱) چگونگی تاثیر بیان هر ژن منفرد بر بیان ژن‌های دیگر ۲)چگونگی بیان ژن در سلول‌های سالم و بیمار. به عنوان مثال انواع سرطان، نشانه‌های مورفولوژیکی مشابهی دارند بنابراین با استفاده از داده‌های بیان ژن می‌توان شیوه‌های تشخیصی مستقیمی را فراهم کرد. از سوی دیگر، آرایه پروتئینی نوعی روش اندازه‌گیری می‌باشد که می‌تواند متخصصان پزشکی را در اندازه‌گیری و وجود پروتئین‌ها در نمونه‌های زیستی، مانند خون، یاری دهد. این روش با توجه به پتانسیل بالای خود، می‌تواند یکی از ارزشمندترین روش‌های پروتئومیکس محسوب شود. امروزه به خوبی

* نسرین معتمد، PhD
دانشیار سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران
تلفن: ۰۲۱۶۱۱۱۲۴۷۲
پست الکترونیک: khayam.ut.ac.ir@motamed2
تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۲۵

Archive of SID
www.SID.ir

مشخص شده است که پیچیدگی پروتئوم[1] انسان بسیار بیشتر از ژنوم اوست. از این رو سرمایه گذاری تجاری در این زمینه از بیوتکنولوژی بسیار مهم می‌باشد.

آرایه DNA[2]

در آرایه DNA، آرایه ای از پروب[3]های مولکولی وجود دارند که مکمل توالی‌های خاصی از cDNA بوده و بر روی یک فاز جامد به‌عنوان مثال اسلاید شیشه‌ای ثابت شده‌اند. (۱) این ثابت سازی معمولا توسط ربات‌هایی که اصطلاحا arrayer[4] نامیده می‌شوند، انجام میشود (۲).شناس ایی در این تکنیک بیشتر بر اساس خواندن شناساگرهای فلوئورسانت می‌باشد. اساس ریزآرایه DNA، هیبریداسیون میان رشته‌های DNA می‌باشد. هرچه جفت باز[5]های بیشتری با هم مکمل شوند، پیوند هیدروژنی قوی‌تر میباشد. چنین اتصالی در اثر شستشو از بین نمی‌رود در حالی که اتصال‌های ضعیف، که جفت بازهای کمتری را به اشتراک می‌گذارند، با شستشو از سیستم حذف می‌شوند. میزان شدت و قدرت سیگنال نهایی وابسته به میزان نمونه‌هایی است که با توالی‌های روی سطح، اتصال قوی برقرار کرده اند.

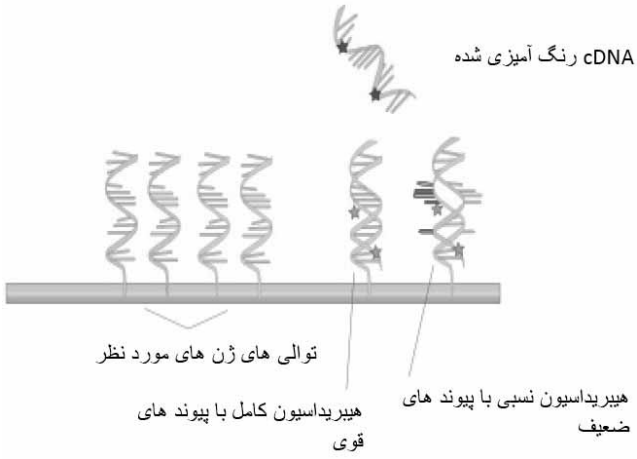
معرفی برخی ازسطوح مورد استفاده در ریز آرایه DNA

سطوح مورد استفاده برای این نوع از ریز آرایه‌ها عبارتند از شیشه، پلاستیک و سطوح سیلیکون. پلاستیک میتواند تولید بار الکتریکی مثبت کند، درنتیجه مولکول‌های DNA را که حاوی بار الکتریکی منفی هستند بر روی سطح خود جذب و ثابت کند. سیلیکون نیز توانایی اتصال به مولکول‌های DNA را دارد.

مراحل کار با ریزآرایه DNA

به طور کلی برای تهیه ارایه DNA باید طبق مراحل زیر عمل کرد:

۱) نمونه گیری ۲) خالص سازی نمونه و جداسازی mRNAها ۳) انجام رونویسی معکوس[6] و تهیه cDNA ۴) متصل کردن cDNA به رنگ‌های فلوئورسنت مانند cy۳ ۵) ریختن محلول بر روی سطح ریز ارایه که از قبل توسط توالی‌های ژن مورد نظر پوشیده شده است، مدتی صبر میکنیم تا هیبریداسیون میان cDNA ها و توالی‌های سطح ریزاری انجام گیرد ۶) شستشو ۷) بررسی و پردازش



شکل۱: هیبریداسیون میان cDNA و توالی های ژنی موجود روی سطح ریزارایه DNA (۲۱)

نتایج

کاربردهای ریزارایه DNA

برخی از کاربردهای مهم ریزارایه DNA عبارتند از:

۱) بررسی بیان ژن و تغییرات آن در اثرعواملی مانند: درمان،عوامل بیماری زا،آسیب سلول (۵).

۲) هیبرید سازی مقایسه‌ای ژنوم[7]: تعیین محتوای ژنوم موجودات زنده و مقایسه آن‌ها با یکدیگر (۶,۷).

۳) شناسایی چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی[8]: با استفاده از این تکنولوژی می‌توان چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی را در میان جمعیت‌های مختلف مطالعه کرد.این مطالعات در زمینه‌های مختلفی می‌توانند موثر باشند مانند: تعیین ژنوتیپ، اندازه‌گیری احتمال ابتلا به برخی از بیماری‌ها، تخمین جهش‌های سلول‌های زایا و جهش‌های سوماتیک در سرطان، تحلیل پیوستگی ژنتیکی، تعیین کاهش چندتخمی بودن[9](۸) .

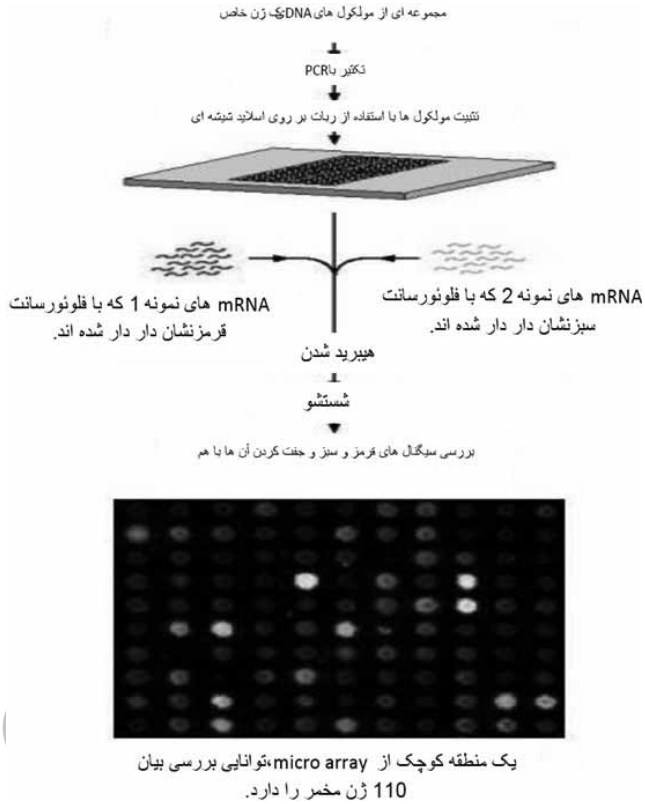
---

۱. مجموعه پروتئین‌های موجود زنده

2. http://learn.genetics.utah.edu/content/labs/microarray/
3. Probe
4. Contact-printing robot
5. Base pair
6. Reverse transcriptase
7. Comparative genomic hybridization
8. Single nucleotide polymorphism (SNP)
9. Loss of heterozygosity

Archive of SID

www.SID.ir



شکل۲: با استفاده از ریز آرایهDNA می توان بیان هزاران ژن را به صورت همزمان بررسی کرد, ابتدا نمونه های mRNA تبدیل به cDNA می شوند و سپس با فلئورسانت نشان دار میگردند. نمونه های نشان دار شده با هم مخلوط شده و سپس اجازه می دهیم که با مولکول های DNAسطح اسلاید هیبرید شوند. بعد از انکوبه شدن،شستشو انجام میدهیم و نتایج را بررسی میکنیم.لکه های قرمز حاکی از آن هستند که ژن نمونه ۱ بیان بیشتری نسبت به ژن نمونه ۲ دارد.لکه های سبز نشان دهنده بیان بیشتر ژن نمونه ۲ نسبت به نمونه ۱ میباشد.لکه های زرد به معنای بیان برابر دو ژن میباشند.در مکان لکه های سیاه،بیان کم و یا عدم بیان هر دوژن را داریم.(۲۰)

آرایه پروتئین

ارایه پروتئینی یک روش قدرتمند برای شناسایی پروتئین‌ها می‌باشد. آرایه پروتئینی امکان بررسی هزاران فعل و انفعال را به صورت همزمان فرآهم میکند. پروتئین‌های به کار رفته در این روش را میتوان به شکل نوترکیب تهیه کرد که در این صورت ارتباط مستقیم و تنگاتنگی میان نتایج ارایه پروتئینی و توالی DNA وجود خواهد داشت.

دو روش مرسوم آنالیز پروتئوم‌ها الکتروفورز ژل دو بعدی و طیف سنجی جرمی می‌باشد اما با وجود موثر بودن این روش‌ها، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد.دراین روش‌ها ممکن است پروتئین‌های مورد نظر که دارای فراوانی کم می‌باشند، ثبت نگردند. در نتیجه برای کارهای تشخیصی چندان مناسب نبوده چراکه اغلب، پروتئین‌های با فراوانی اندک برای تشخیص مورد توجه هستند. در نتیجه به یک روش جامع تر و کامل تر مانند آرایه پروتئینی نیاز است. در حال حاضر این تکنولوژی به عنوان تکنولوژی محوری پروتئومیکس مد نظر میباشد (۹).

ملاحظات مربوط به ارایه پروتئینی و اساس آزمایش

ثابت کردن پروتئین بر روی سطح

از مشخصات خوب یک ریز ارایه پایداری شیمیایی سطح ارایه بعد و قبل از فرآیند اتصال می‌باشد. لکه گذاری مناسب،حداقل پیوند غیر اختصاصی، داشتن پس زمینه[10] مناسب، سازگار بودن با سیستم‌های متفاوت شناسایی از خصوصیات خوب و مهم یک آرایه پروتئینی میباشد. روش ثابت سازی پروتئین باید برگشت پذیر و برای انواع پروتئین‌ها مناسب باشد. هر دو روش کووالان و غیر کووالان ثابت سازی پروتئین‌ها مزایا و معایب خود را دارد. انتشار از سطوح پر منفذ (مانند ژل پلی آکریل آمید) روشی موفق می‌باشد که سبب ایجاد پیوند غیر کوالان بین ساختار هیدروژل و پروتئین می‌شود. در این روش،پس زمینه مناسب بوده و علاوه بر آن عملکرد پروتئین از بین نمی رود. پیوند کوالان،پیوندی پایدار بوده که برای انواعی از پروتئین‌ها قابل استفاده می‌باشد و بازگشت پذیری خوبی دارد اما با این وجودممکن است برخی از خواص پروتئین‌ها تغییر یابد. به طور کلی هر روش اتصالی مناسب باید چنین ویژگی‌هایی داشته باشد:۱) اتصال قوی ۲) حفظ عملکرد پروتئین ۳) پس زمینه ناچیز[11] (۱۰). مزایا و معایب روش‌های اتصالی را در جدول ۱ بررسی میکنیم (۹).

معرفی برخی از سطوح مورد استفاده در آرایه پروتئینی

ایده آل ترین سطوح ارایه عبارتند از PVDF، نیتروسلولز و اسلایدهای پوشیده شده با عوامل مختلف مانند پلی آکریل آمید و سیلان (۱۱،۱۲).

PVDF[12] (۱

به عنوان عایق بر روی بعضی از سیم‌های الکتریکی استفاده می‌شود، PVDF انعطاف پذیر، سبک و مقاوم به حرارت و مواد شیمیایی

10. Back ground
11. Low back ground
12. Polyvinylidene fluorid

www.SID.ir

جدول ۱- مزایا و معایب روش های اتصالی

نوع اتصال	مزایا	معایب	ژل
انتشار	عدم تغییر پروتئین، پس زمینه ناچیز	به خوبی ثابت نشدن پروتئین بواسطه انتشار در ژل	ژل پلی آکریل آمید،آگاروز
جذب سطحی[1]	پس زمینه ناچیز	دناتوره شدن پروتئین ها،پخش شدن پروتئین ها بر روی سطح	،نیتروسلولز PVDF
پیوند کوالان	اتصال قوی،حساسیت بالا،تثبیت منفرد و مناسب پروتئین ها	دناتوره شدن پروتئین ها	سطوح سیلان دار
جذب تمایلی[2]	اتصال قوی،پس زمینه ناچیز، تثبیت منفرد و مناسب پروتئین ها	دناتوره شدن پروتئین ها	بیوتین-آویدین

می‌باشد. در علوم زیستی از آن به عنوان غشا برای لکه گذاری[13] استفاده می‌شود. در این روش پروتئین‌ها بوسیله الکتریسیته انتقال پیدا میکنند. در ساختار PVDF گروه مشخصی از مولکول‌ها به عنوان دو قطبی عمل کرده و می‌توانند در میدان الکتریکی جهت یابی کنند. وقتی که پلیمر قطبی شد، در اثر حرارت منبسط شده و فضای بین دوقطبی‌ها تغییر میکند. چنین چیزی سبب تغییر بارالکتریکی سطحی می‌شود.

PVDF به مواد حلا ل مقاوم است در نتیجه براحتی چندین بار قابل استفاده می‌باشد.

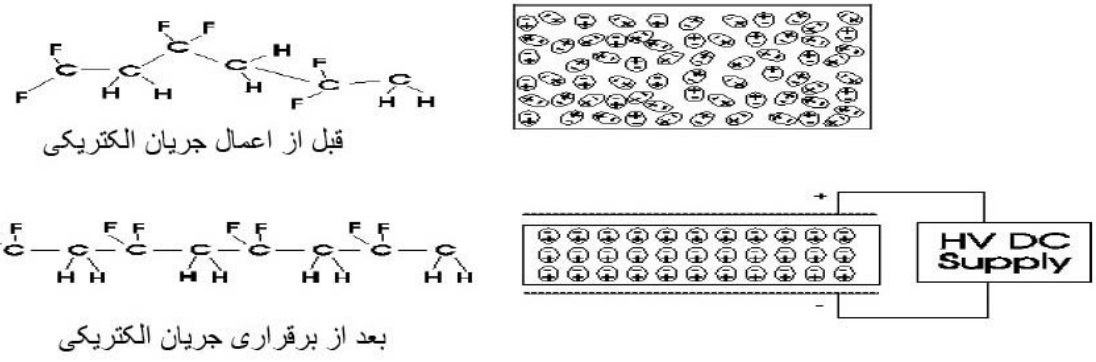
۲) نیترو سلولز

نیتروسلولز غشایی ضخیم بوده که برای ثابت سازی اسیدهای نوکلئیک در روش‌های southern blotting و northen blotting استفاده می‌شود (۱۴). نیترو سلولز به شکل وسیعی در تست‌های تشخیصی مبتنی بر واکنش آنتی بادی و آنتی ژن مانند بارداری و CPR کاربرد دارد.

PVDF و نیتروسلولز غالبا برای آرایه پروتئینی مناسب نیستند.این سطوح اجازه ایجاد تراکم بالا و مناسب از پروتئین را نداده و ممکن است مواد ثبت شده بر روی این سطوح پخش شوند و این مسئله سبب میشود که حداکثر سیگنال مورد نظر را نداشته باشیم. بنابر این در اکثر آزمایش‌ها از اسلایدهای میکروسکوپی استفاده می‌شود.

۳) اسلایدهای میکروسکوپی

برای تهیه این نوع از چیپ‌ها،اکثر مواقع،اسلایدها ی میکروسکوپی را به آلدهید و سیلان آغشته می‌کنند (۱۵). انواع دیگری از اسلایدهای میکروسکوپی را میتوان با استفاده از ژل پلی آکریل آمید تهیه کرد (۱۶). این روش مبتنی بر میانکنش گروه‌های آلدهیدی باگروه‌های α-آمین از پروتئین‌ها ست. اتصال از نوع شیف باز[14] میباشد.



شکل۳: تغییر بار سطحی PVDF در اثر جریان الکتریکی (۱۹)

13. Spotting
14. Schiff base

www.SID.ir
Archive of SID

پروتئین‌های معمول میزان زیادی اسید آمینه لایزین بر روی سطح خود دارند؛ در نتیجه می‌توان انتظار داشت که میزان بیشتری α-آمین فعال در Nترمینالشان داشته باشند. از این رو، پروتئین‌ها می‌توانند در جهت یابی‌های متفاوت به اسلاید متصل شوند (۱۷).

انواع آرایه پروتئینی

۱) Functional array: چیپ‌هایی هستند که در مقیاس وسیع، تحلیل پروتئینی را انجام می‌دهند. این چیپ‌ها از تعداد زیادی پروتئین‌های خالص شده که بر روی سطح جامد ثابت شده‌اند ساخته شده اند و در مورد سنجش طیف وسیعی از واکنش‌های بیوشیمیایی کاربرد دارد: فعل و انفعالات پروتئین-پروتئین، پروتئین-DNA، پروتئین- مولکول‌های کوچک و همچنین بررسی فعالیت آنزیمی، شناسایی آنتی بادی‌ها و تعیین خصوصیات آن‌ها.

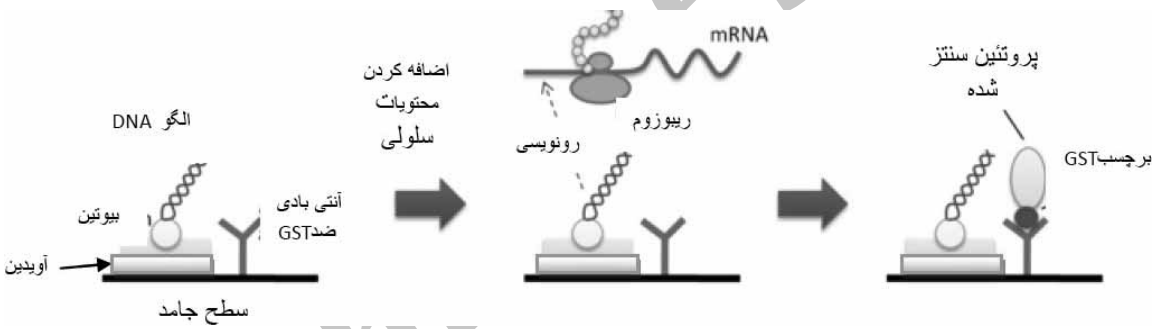
۲) Capture array: این نوع از چیپ‌ها شامل معرف‌های تمایلی، آنتی بادی‌های اولیه و یا داربست‌های پروتئینی[15] میباشند. از این روش برای شناسایی و بررسی کمی محلول‌هایی مانند پلاسما،سرم و استخراجات بافتی استفاده می‌شود.

۳) Reverse array: در این روش محصولات حاصل از تجزیه سلول و بافت بر روی سطح چیپ ثبت شده و سپس توسط آنتی بادی‌هایی که بر روی آن‌ها قرار می‌گیرد، شناسایی انجام میشود (۹).

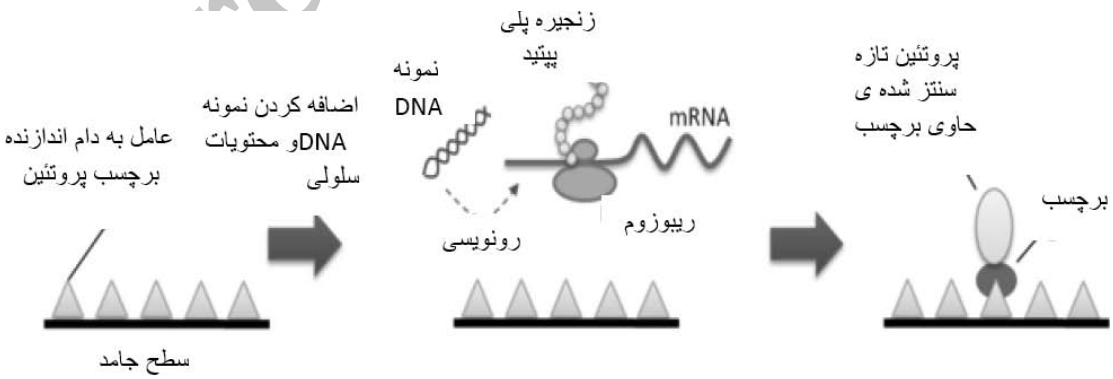
کیت‌های آرایه پروتئینی در جا[16] و بدون سلول[17]

اساس روش

در این روش ،سطح آرایه توسط آنتی بادی‌ها و یا عوامل گیرنده پروتئین پوشانده شده است و سپس پروتئین‌های سنتز شده، از ریبوزوم رها شده و با استفاده از توالی برچسب [18] خود که در قسمت



شکل ۴: مراحل مختلف روش NAPPA به صورت شماتیک (۱۸)



شکل ۵: مراحل مختلف روش PISA به صورت شماتیک (۱۸)

15. Protein scaffold
16. In situ
17. Cell free
18. Tag

www.SID.ir

C و یا N ترمینال قرار گرفته است، به عوامل روی سطح متصل میشوند. برچسب‌هایی که در این روش‌ها استفاده می‌شوند عبارتند از پلی هیستیدین و گلوتاتیون–S– ترانسفراز[19]. در این راستا روش‌های مختلفی ارائه شده است که به طور کلی در سه گروه قابل جمع بندی می‌باشند (۱۷).

۱) روش NAPPA[20] : در این روش قطعات DNA بر روی سطح جامد با استفاده از معرف‌های تمایلی مانند بیوتین[21] و آویدین[22] بر روی سطح اسلاید ثابت میشوند. رشته DNA به بیوتین متصل بوده و بر روی سطح جامد، آویدین قرار گرفته است. سپس محلول سلولی حاوی ریبوزوم، آنزیم‌های رونویسی و آنزیم‌های ترجمه به این مجموعه اضافه میشوند. این محلول سلولی می‌تواند به عنوان مثال شبکه آندوپلاسمی خرگوش باشد. در نهایت زنجیره پلی پپتیدی حاوی برچسب گلوتاتیون ترانسفراز ساخته شده و به آنتی بادی ضد گلوتاتیون ترانسفراز رو ی سطح متصل میشود. بواسطه این روش، ارایه DNA به ارایه پروتئینی تغییر می‌یابد.

از این تکنیک برای مطالعه پروتئین‌های چرخه سلولی استفاده می‌شود (۱۸).

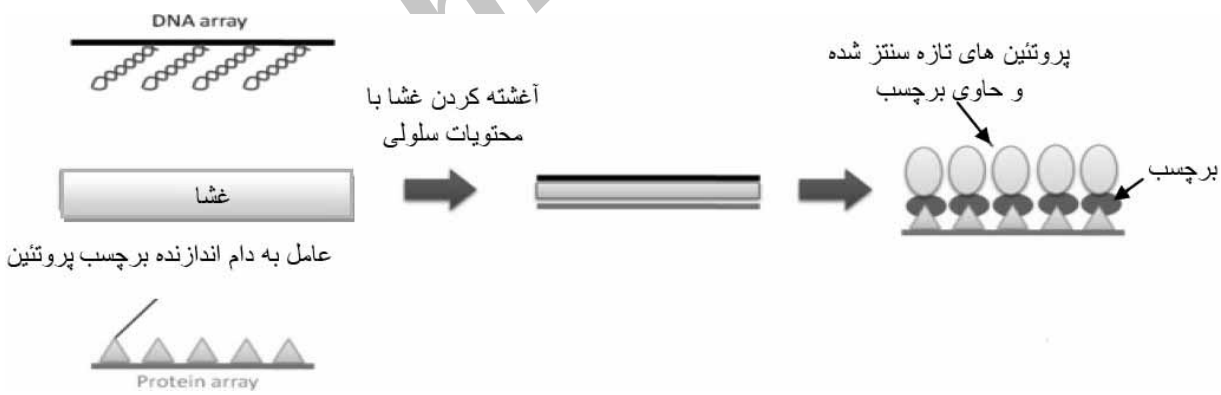
۲) PISA[23]

در این روش پروتئین‌ها مستقیما از DNA هایی ساخته می‌شوند که بر روی سطح جامد ثابت نشده اند. پروتئین‌ها در حین ساخته شدن به سطح اری متصل میگردند که این اتصال به واسطه شناخت یک توالی مخصوص و برچسب میباشد. در این روش رونویسی و ترجمه همانند روش قبل همزمان صورت میگیرد (۲۰).

۳) DAPA[24]

این روش نسبت به سایر تکنیک‌های مذکور پیشرفته تر میباشد.دراین جا دو آرایه جداگانه داریم: ۱) آرایه DNA که بر روی سطح آن الگوهای DNA قرار گرفته اند.۲) آرایه پروتئینی که بر روی سطح آن عوامل به دام اندازنده برچسب پروتئین وجود دارند. این دو ارایه توسط یک غشای نفوذپذیر که حاوی محتویات سلولی میباشد از هم جدا شده اند. پروتئین‌های برچسب دار از روی DNA ترجمه شده و سپس از فضای بین دو غشا عبور می‌کنند و با کمک عوامل روی سطح ارایه پروتئینی، بر روی آن ثابت می‌شوند (۲۱).

روش‌های درجا مزایای بیشتری نسبت به روش‌های سنتی تر آرایه پروتئینی دارند. برخی از این مزایا عبارتند از تبدیل سریع اطلاعات ژنتیکی به پروتئینی، بدست آوردن پروتئین‌هایی که بیان آن‌ها در میزبان‌های زنده کاری دشوار است و علاوه براین، برخلاف پروتئین‌ها، مولکول‌های DNA از ثبات بیشتری برخوردارند؛ در نتیجه نگهداری طولانی مدت این نوع ریز ارایه‌ها امکان پذیر است.



شکل۶: مراحل مختلف روش DAPA به صورت شماتیک (۱۸)

19. Glutathione s-Transferase (GST).
20. Nucleic acid programmable protein array
21. Biotin
22. Avidin
23. Protein In Situ Array
24. DNA Array to Protein Array

Archive of SID

www.SID.ir

کاربردهای آرایه پروتئینی

۱) موارد تشخیصی: شناسایی آنتی بادی و آنتی ژن در نمونه‌های خونی، پیدا کردن مارکرهای جدید برای انواع بیماری‌ها، بررسی غذا و محیط، بیماری‌های خودایمنی، آلرژی و سرطان. به عنوان مثال، با کمک این روش میتوان در مورد بیماری سرطان مطالعات موثری از قبیل شناسایی پاسخ آنتی بادی‌های ضد تومور، کشف معرف‌های زیستی برای تومورهای مخصوص، بررسی پاسخ‌های میزبان و تعیین کمیت بیان آنتی ژن‌های تومور را انجام داد.

۲) پروتئومیکس: بررسی بیان پروتئوم

۳) آنالیز عملکردی پروتئین‌ها: انفعالات پروتئین–پروتئین، خصوصیات گیرنده‌های متصل شونده به لیگاند، فعالیت آنزیم‌ها

۴) طبقه بندی آنتی بادی‌ها: بررسی اختصاصی بودن و هم پوشانی عملکردی آنتی بادی‌ها و نقشه اپی توپی آن‌ها (۹).

جمع بندی

دراین مقاله تلاش بر این بود که به صورت اجمالی اما موثر تکنولوژی آرایه و به خصوص آرایه پروتئینی معرفی گردد.این فناوری روشی کم هزینه، موثر و پر بازده می‌باشد و می‌تواند در یافتن راه حل‌های درمانی بسیاری از بیماری‌های مهم مانند سرطان و مالتیپل اسکلروزیس پیشتاز باشد. آرایه روشی نوین می‌باشد که در حال تحولات و پیشرفت‌های روزانه بوده و می‌تواند نقص‌های موجود در روش‌های قدیمی را پوشش دهد. از مزایای بی رقیب این فناوری، امکان بررسی هزاران فعل و انفعال به صورت همزمان می‌باشد. با توجه به مزایای بسیار زیاد این روش در حوزه‌های پروتئومیکس و ژنومیکس میتوان چشم انداز قابل توجهی را برای این تکنولوژی قائل شد.

References

1. Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised in situ.". Nucleic Acids Res. (Maskos U, Southern EM.) 20 (7): 1679-84. 11 Apr 1992
2. arrayer constructed following directions on P. BrownÕs Webpage (http://cmgm.stanford.edu/pbrown/).
3. http://en.wikipedia.org/wiki/File:NA_hybrid.svg
4. Source: Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008) Figure 8-62
5. Adomas A, Heller G, Olson A, Osborne J, Karlsson M, Nahalkova J, Van Zyl L, Sederoff R, Stenlid J, Finlay R, Asiegbu FO (2008). "Comparative analysis of transcript abundance in Pinus sylvestris after challenge with a saprotrophic, pathogenic or mutualistic fungus". Tree Physiol. 28 (6): 885–897. PMID 18381269
6. Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, Pergamenschikov A, Williams CF, Jeffrey SS, Botstein D, Brown PO (1999). "Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays". Nat Genet 23 (1): 41–46. doi:10.1038/14385. PMID 10471496.
7. Moran G, Stokes C, Thewes S, Hube B, Coleman DC, Sullivan D (2004). "Comparative genomics using Candida albicans DNA microarrays reveals absence and divergence of virulence-associated genes in Candida dubliniensis". Microbiology 150 (Pt 10): 3363–3382. doi:10.1099/mic.0.27221-0. PMID 15470115.
8. Hacia JG, Fan JB, Ryder O, Jin L, Edgemon K, Ghandour G, Mayer RA, Sun B, Hsie L, Robbins CM, Brody LC, Wang D, Lander ES, Lipshutz R, Fodor SP, Collins FS (1999). "Determination of ancestral alleles for human single-nucleotide polymorphisms using high-density oligonucleotide arrays". Nat Genet 22 (2): 164–167. doi:10.1038/9674. PMID 10369258.
9. Philipp Angenendta, c, Jörn Glöklera, Derek Murphya, Hans Lehracha and Dolores J. CahillVolume 309, Issue 2, 15 October 2002, Pages 253-260
10. Aldehyde slides were purchased from TeleChem International(Cupertino, CA) under the trade nameSuperAldehyde Substrates
11. Imaging of protein arrays and gradients using soft lithography and biochip technology.Ranta tantra. jonathan cooper.october 2011
12. Adomas A, Heller G, Olson A, Osborne J, Karlsson M, Nahalkova J, Van Zyl L, Sederoff R, Stenlid J, Finlay R, Asiegbu FO (2008). "Comparative analysis of transcript abundance in Pinus sylvestris after challenge with a saprotrophic, pathogenic or mutualistic fungus". Tree Physiol. 28 (6): 885–897. PMID 18381269.
13. http://www.imagesco.com/articles/piezo/piezo03.html

Archive of SID

www.SID.ir

14. H.zhu.M.synder.protein arrays and microarrats.cam. opin.chem.biol.5(2001)40-45
15. He, M., O. Stoevesandt, et al. (2008). “In situ synthesis of protein arrays.” Curr Opin Biotechnol 19(1): 4–9
16. Aldehyde slides were purchased from TeleChem International(Cupertino, CA) under the trade nameSuperAldehyde Substrates
17. Ramachandran, N., E. Hainsworth, et al. (2004). “Self-assembling protein microarrays.” Science 305(5680): 86–90
18. He, M. and M. J. Taussig (2001). “Single step generation of protein arrays from DNA by cell-free expression and in situ immobilisation (PISA method).” Nucleic Acids Res 29(15): E73-3
19. http://www.thefullwiki.org/Cell-free_protein_array
20. He, M., O. Stoevesandt, et al. (2008). “Printing protein arrays from DNA arrays.” Nat Methods 5(2): 175–7
21. L. Kreplak et al. Atomic Force Microscopy of Mammalian Urothelial Surface. Journal of molecular biology. Volume 374, Issue 2, 23 November 2007, Pages 365-373

Archive of SID

آدرس نویسندگان مقاله

Review of Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Basal Cell Nevus Syndrome, Gorlin Goltz Syndrome) and Report of a Case

که در شماره چهارم سال هشتم صفحه ۲۲۴۵-۲۲۴۰ چاپ شد در موقع چاپ از قلم افتاده بود. بدین وسیله ضمن عذرخواهی از نویسندگان محترم این مقاله، بدین وسیله تصحیح می گردد

نویسنده اول: سرکار خانم دکتر مرجان شکیبا، بیمارستان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
نویسنده مسئول: سرکار خانم دکتر مریم رزاقی آذر، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی

www.SID.ir