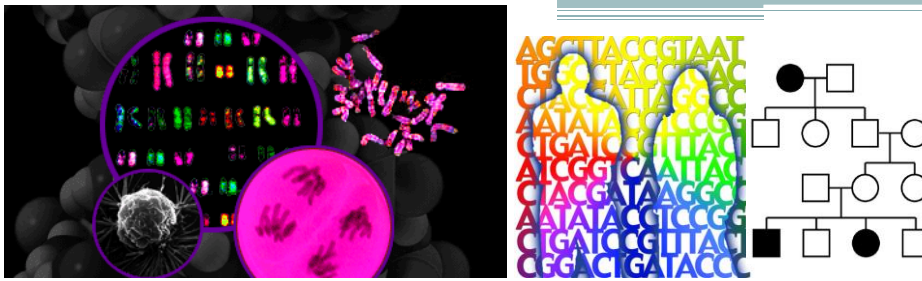


İNSAN GENETİĞİ

EK NOT



Çağdaş genetik terminoloji

- Mendel'in kalıtım birimlerini temsil eden "birim faktör"lerini günümüzde **gen** olarak isimlendirmekteyiz. Herhangi bir karakter için (ör: bitki uzunluğu) fenotip, tek bir genin allel adı verilen alternatif formlarını farklı kombinasyonları tarafından belirlenir.
- **Homozigot, heterozigot**

- Gen ifadesinin basit bir baskınlık/çekiniklik şekline bağlı olmadığı durumlarda ya da bir veya daha fazla gen çifti tek bir karakterin ifadesini etkilediğinde klasik oranlar genellikle değişir.
- Bununla beraber ayrılmanın temel prensipleri ve bağımsız açılım bu durumlarda da geçerliliğini korumaktadır.

Alleller fenotipleri farklı şekilde değiştirir

- Bazı kalıtım tiplerinde gözlemlenen genetik veriler Mendel oranlarına uymaz.
- Bu şekildeki Mendel kurallarını değiştiren ve genişleten hipotezler özel olarak tasarlanmış çaprazlamalarla gösterilmiştir.
- Bu gözlemler fenotipin bir ya da daha fazla homolog kromozom üzerinde bulunan özgül gen bölgelerindeki bir ya da daha fazla genin kontrolü altında olduğu prensibini gündeme getirmiştir.

Alleller fenotipleri farklı şekilde değiştirir

- Potansiyel bir işlevi olan tek bir allel ele alındığında;
- Popülasyonda en sık görülen allel normal kabul edilir ve **yabanıl tip allel** olarak ifade edilir. Bu yaygın allel genellikle dominant karakterdedir.
- Yabanıl tip alleller yabanıl fenotipten sorumludur ve belirli gen bölgelerinde meydana gelen tüm mutasyonların karşılaştırmaları için referans olarak kullanılır.

Alleller fenotipleri farklı şekilde değiştirir

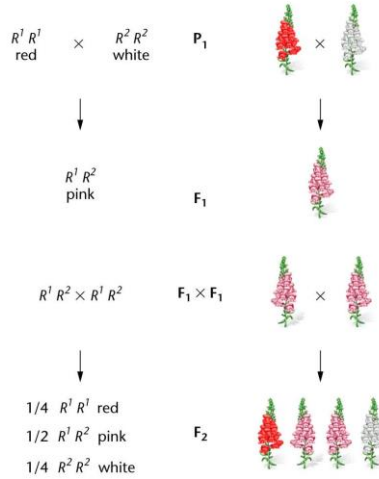
- Bir mutant allel değişmiş genetik bilgi içerir ve gen ürününü değiştirir. Değişme potansiyeli olan fenotip organizmanın dış görünüşüne yansıyan bir özellik olabildiği gibi, bir proteinin 3 boyutlu yapısının değişerek özelliğini kaybetmesi veya bir genin ifade seviyesiyle alakalı da olabilir. (ör: insan hemoglobin beta-zincirini kodlayan genin toplumda bilinen birçok alleli vardır)
- Mutasyonlar yeni allellerin kaynağıdır.

Alleller fenotipleri farklı şekilde değiştirir

- Her bir yeni allel, genellikle fenotipte bir değişikliğe neden olur ve bu yeni fenotip, mutant genin oluşturduğu hücresel ürünün işlevsel aktivitesindeki bir değişimin sonucu olarak ortaya çıkar.
- Değişiklik veya mutasyon, genellikle özgül yabanıl tipin işlevinin kaybı şeklinde görülür. (ör: enzim kodlayan genlerde görülen mutasyonlar)
- **Her ne kadar belirli fenotipler tek bir mutasyondan etkilenebilse de, özellikler aslında genellikle birçok gen ürününün etkisi altındadır.** (Bunların bir kısmını biliyoruz)

Eksik/Kısmi Baskınlık

- Zıt özellikli ebeveynler arasındaki çaprazlama sonucu ara fenotipte yavru bireyler de meydana gelebilir.
- Eksik ya da kısmi dominansi durumunda allellerin hiçbiri baskın değildir.



Pembe çiçekli F_1 soyunda bir miktar kırmızı pigment vardır ve kırmızı veya beyaz çiçek rengi bu durumda dominant değildir.

Baskınlık söz konusu olmadığı için genotipik oran ile fenotipik oran aynıdır.

Eksik/Kısmi Baskınlık

- Kısmi baskınlığın fenotip üzerindeki ara formların ortaya çıkmasına kesin olarak neden olduğu durumlar nadirdir ancak tam baskınlık durumlarında bile gen ürünleri incelendiğinde, morfolojik fenotipte olmasa da gen ifade seviyelerinde ara durumlara rastlanılmaktadır.
- Ör: İnsanda görülen Tay-Sachs hastalığı (homozigot çekinik)

Kodominansi (Eş-Baskınlık)

- Kodominansi durumunda, heterozigot olan her iki allel birlikte ifade edilir.
- Eğer tek bir genin iki farklı alleli farklı ve saptanabilir iki gen ürünü oluşturursa, yani bir heterozigotta her iki allelin de ifadesi belirgin olarak görülürse bu durum **kodominansi (eş-baskınlık)** olarak ifade edilir.
- Kodominans özelliğın çalışılabilmesi için her iki ürün de fenotipik olarak saptanabilmelidir.
- Ör: 4. kromozomdaki iki allelin (L^M , L^N) kontrolü altında olan insanlardaki MN kan grubu sistemi.

Çoklu Alleller

- Bir popülasyonun bireyleri içinde herhangi bir gen için allel sayısının mutlaka 2 ile kısıtlanması gerekmez.
- Her bir değişiklik/mutasyon farklı bir allel üretme potansiyeline sahiptir.
- Aynı gen için 3 veya daha fazla allelin bulunması durumunda **çoklu allel kalıtım modeli** söz konusudur.
- Çoklu alleller sadece popülasyonlarda çalışılabilir. Neden?

Çoklu Alleller

- Çoklu allellerin olası en basit durumu, bir genin 3 allelinin olmasıdır.
- Örnek: ABO kan grubu sistemi
- A ve B antijenleri 9. kromozomdaki bir genin kontrolü altındadır.
- Burada da kodominansi söz konusudur (A ve B allelleri arasında, A ve B, O alleleline karşı ise dominant karakterdedir).
- Birçok farklı ailede yapılan çalışmalara dayanılarak, A-B-AB-ABO fenotiplerinin tek bir genin 3 allelinin kalıtımı sonucu ortaya çıktığı hipotezi ileri sürülmüştür. (I^A , I^B , I^O)

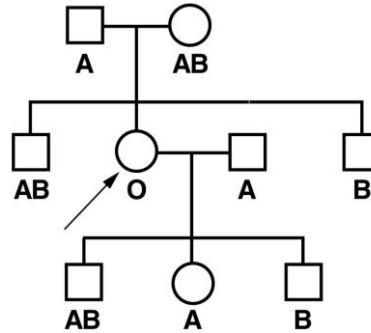
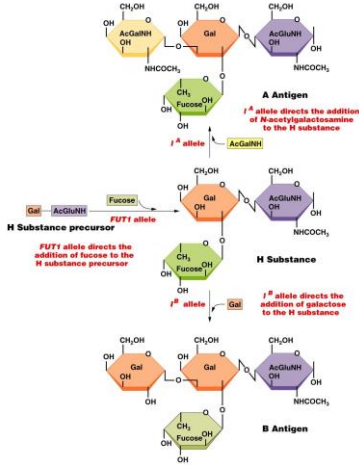
TABLE 4.1

Potential Phenotypes in the Offspring of Parents with All Possible ABO Blood Group Combinations, Assuming Heterozygosity Whenever Possible

Parents Phenotypes	Parents Genotypes	Potential Offspring			
		A	B	AB	O
$A \times A$	$I^A I^O \times I^A I^O$	3/4	—	—	1/4
$B \times B$	$I^B I^O \times I^B I^O$	—	3/4	—	1/4
$O \times O$	$I^O I^O \times I^O I^O$	—	—	—	all
$A \times B$	$I^A I^O \times I^B I^O$	1/4	1/4	1/4	1/4
$A \times AB$	$I^A I^O \times I^A I^B$	1/2	1/4	1/4	—
$A \times O$	$I^A I^O \times I^O I^O$	1/2	—	—	1/2
$B \times AB$	$I^B I^O \times I^A I^B$	1/4	1/2	1/4	—
$B \times O$	$I^B I^O \times I^O I^O$	—	1/2	—	1/2
$AB \times O$	$I^A I^B \times I^O I^O$	1/2	1/2	—	—
$AB \times AB$	$I^A I^B \times I^A I^B$	1/4	1/4	1/2	—

Çoklu Alleller

- İstisnai bir durum: H maddesi ve Bombay Fenotipi



Öldürücü (letal) alleller

- Öldürücü alleller çekinik veya baskın karakterde olabilir.
- Bir gen ürününün işlevini bozan mutasyonlar bazen heterozigot olduğu durumda tolere edilebilmektedir; yani tek bir yabancı tip allelin bulunması organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için yeterli gen ürününü üretebilmektedir.
- Ancak böyle bir durumda ilgili allel çekinik öldürücü karakterde ise bu mutasyona sahip homozigot çekinik bireyler yaşayamaz.

Öldürücü (letal) alleller

- Baskın (dominant) öldürücü alleller söz olduğunda yabani tip genin tek bir kopyası gelişim için yeterli olmaz heterozigot bireyler de yaşayamaz.
- Baskın öldürücü gen heterozigot durumda yabani tip ürünün ifadesini bir şekilde engeller veya yabani tip ürün görevini iyi bir şekilde getirebileceği miktarda olmaz.
- Baskın öldürücü alleller popülasyonlarda nadir görülür. (Neden ?)
- Ör: Dominant H alleli sonucunda ortaya çıkan Huntington hastalığı

Gen Etkileşimi

- Yapılan çalışmalarla fenotiplerin genellikle birden fazla gen tarafından kontrol edildiği ortaya konulmuştur.
- **Gen etkileşimi** terimi genellikle, belirli karakterleri etkileyen birden fazla gen olduğu durumu tanımlamak için kullanılmaktadır. Ancak bu, iki ya da daha fazla genin veya ürünlerinin bir fenotipi etkilemek üzere birbirleri ile doğrudan etkileşime girdikleri anlamına gelmez. Gerçekleşen durum daha çok, çok sayıda gen ürünün hücresel fonksiyonlarda meydana getirdikleri değişiklikler ile ortak bir fenotipin oluşmasıdır.

Gen Etkileşimi

- Gen etkileşimine örnek olarak verilebilecek **epistaz (epistazi)** durumunda birden fazla gen aynı fenotipi kontrol eder.
- Bir gen çiftinin ifadesi diğer bir gen çiftinin ifadesini maskeleyebilir veya değiştirebilir ya da işbirliği ve tamamlayıcı etki de görülebilir.
- Bu durumda da F2 dihibrit oranlarında sapmalar görülür.
- Ör: Bombay fenotipinde bir lokustaki homozigot durum (*hh*) ikinci bir lokusun ifadesini maskelemektedir.

Penetrans, ekspresivite, pleitropi

- Bazı mutant genotiplerin oluşturduğu fenotip yabancıl tipten ayırt edilemezken diğer bazı genotipler ise daima yabancıldan farklı tipte fenotip üretirler.
- Belirli bir özelliğin ifade edilme derecesi, çalışılan genotipin penetransı ve ifade edilebilirliği (ekspresivite) saptanarak nicel olarak araştırılabilir.
- Mutant bir genotipin en azından belli bir derecede ifadesini gösteren bireylerin yüzdesi mutasyonun **penetransı** olarak adlandırılır.

Penetrans, ekspresivite, pleitropi

- **Ekspresivite** ise mutant genotipin ifade dağılımını yansıtır. Diğer bir ifade ile genotipin ekspresyonunun şiddetidir.
- Tek bir mutant gen veya gen çifti farklı organ sistemlerini farklı şekillerde etkiliyor veya belirli semptomlar göstererek çeşitli fenotiplerin ortaya çıkmasını sağlıyor ise bu duruma **pleitropi** denir.

Besinsel etkiler

- Organizmaların aldıkları besinler, mutasyon durumlarında bazı fenotiplerin görülmesini veya ortadan kalkmasını sağlayabilir.
- Örneğin insanda görülen **fenilketonüri** ve **galaktozemi** hastalığı.

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- Geçmiş yıllardan beri hem genetik hem de fiziksel haritalama yöntemleri insan genlerinin haritalanması için kullanılmıştır.
- Bağlantı analizinde, iki lokus arasındaki bağlantının değerlendirilmesine izin veren rekombinasyon olaylarının belirlenmesi için her iki lokus için ebeveynin heterozigot olması gerekir.
- Bağlantı analizi ile insan genlerinin genetik haritalamasında genetik belirteçler (marker) önemlidir.
- Bu belirteçler Mendel kalıtımına uyar ve seçilen herhangi bir bireyin çok büyük olasılıkla heterozigot olmasını sağlayacak kadar polimorfiktirler. (ör: STRP, VNTR, RFLP)

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- *Drosophila* gibi laboratuvar ortamında çok sayıda çaprazlanabilen organizmalarda çaprazlanan döllerdeki mutant fenotiplerin yeni kombinasyonları takip edilerek rekombinasyon olayları belirlenebilir.
- Ancak bu yaklaşım insan popülasyonlarında kullanılamaz, çünkü farklı kalıtsal hastalıklara sahip insanlar arasında yüksek sıklıkta bir eşleşme olmaz.
- Aile pedigrilerinde takip edilen DNA dizi polimorfizmleri (belirteçler) bu anlamda da insan genlerinin haritalanmasında önemlidir.

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

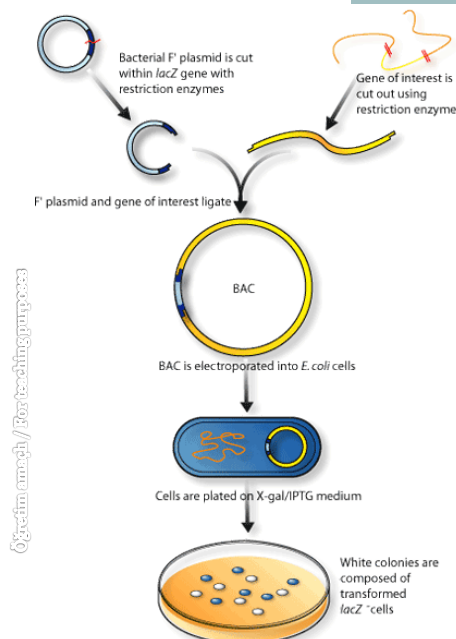
- Yeterli sayıda aile ve birey ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çeşitli hesaplamalar ile değerlendirilir (ör: likelihood odds ratio, lod score).
- Temelde yapılan iş hastalık genleriyle polimorfik belirteçler arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktır.
- Genetik haritalama, hastalık genlerinin yerleşimleri ve tanımlanmaları için önemli olmuştur.
- Genetik haritalama ile elde edilen veriler (özellikle hastalık genlerinin belirteçlerle bağlantısının gösterilmesi) fiziksel haritaların sınır taşları olarak görev alırlar.

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- Bu anlamda genetik harita ve fiziksel haritalar birbirine tamamlayıcı olmuştur.
- Fiziksel haritalama için daha önce bahsi geçen somatik hücre hibridizasyonu, FISH gibi tekniklerin çözünürlüğü genetik haritaya göre daha iyi olsa da hala çok yüksek değildir (genleri yaklaşık 350.000 baz çiftlik bir bölgede lokalize eder).
- Genetik hastalıklardan sorumlu genlerin kesin yerleşimleri, tanımlanmaları ve izolasyonları için DNAYı nükleotit dizisi seviyesinde haritalamak gereklidir (yüksek çözünürlüklü haritalama).

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

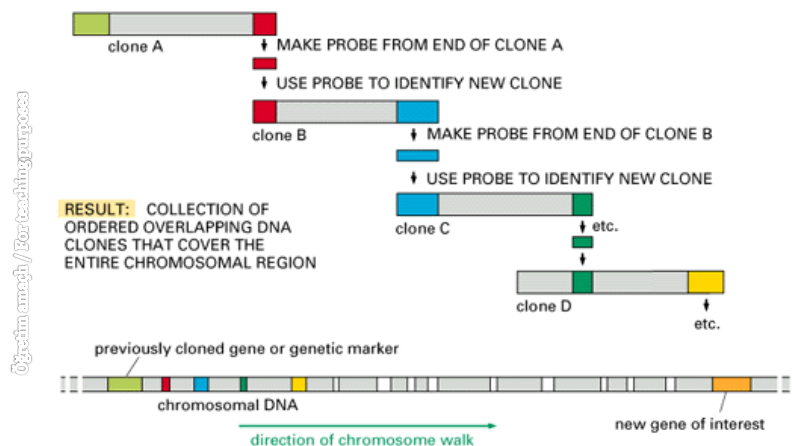
- Yüksek çözünürlüklü haritalama, hem ilgilenilen geni hem de bu geni haritalamak için kullanılan genetik belirleyicileri içeren üst üste binmiş DNA parçalarının (**kontig**) izolasyonuna dayanır.
- Bu amaçla rekombinant DNA teknolojisi ile klonlama kullanılır ve kütüphaneler elde edilir..
- Vektör olarak genellikle **bakteri yapay kromozomları (BAC)** veya **maya yapay kormozomları (YAC)** kullanılır.
- YAC'lar, BAC'lara göre daha uzun parçalar içerebilirler.



<http://www.scq.ubc.ca/the-big-bad-bac-bacterial-artificial-chromosomes/>

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

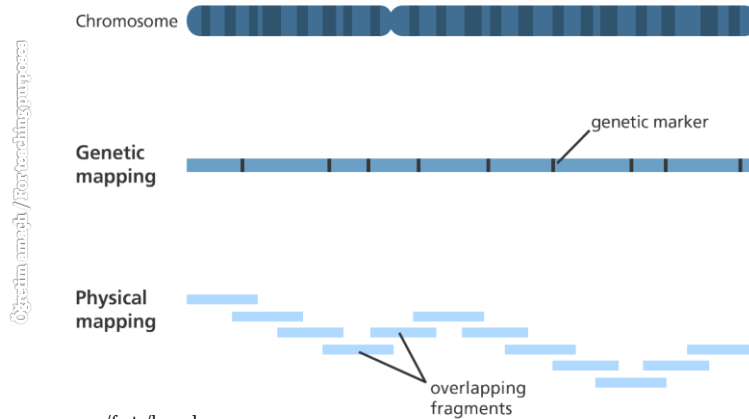
- İnsan Genom Projesi (İGP)'nde de ilk basamaklar genetik ve yüksek çözünürlüklü fiziksel haritalama olmuştur.
- Oluşturulan kütüphanedeki klonlardaki dizileri kontigler şeklinde bir araya getirmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bazı örnekler:
 - Kromozomda yürüme (chromosome walking)
 - Restriksiyon haritalaması
 - STS (sequence tagged site) haritalama



Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. Molecular Biology of the Cell.

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- İGP’de kontiglerin oluşturulmasında STS önemli bir strateji olmuştur.

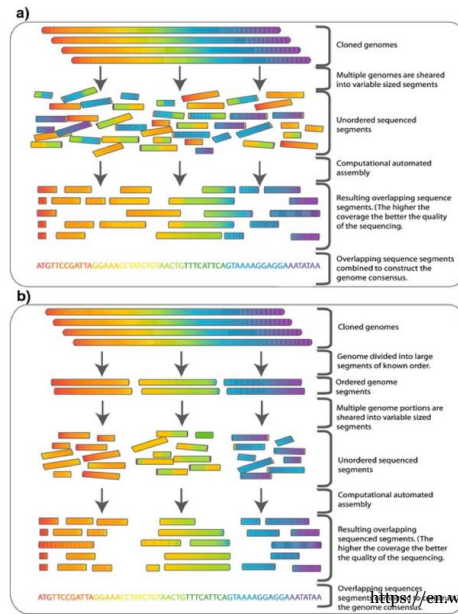


İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- STS’ler genomda tek olarak bulunan, 100-200 bazçifti uzunluğunda DNA dizileridir ve PCR ile kolayca tespit edilebilirler.
- İnsan genomunun 15.000 STS içeren fiziksel referans genetik haritası 1995’te yayınlanmıştır ve İGP’de de kalıp olarak kullanılmıştır.
- Bu stratejide cDNA kütüphanelerinin klonlanmasıyla elde edilen EST (expressed sequence tags) dizileri de kullanılmıştır.

İnsan Genom Projesinde kullanılan «shot-gun» dizileme stratejileri

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

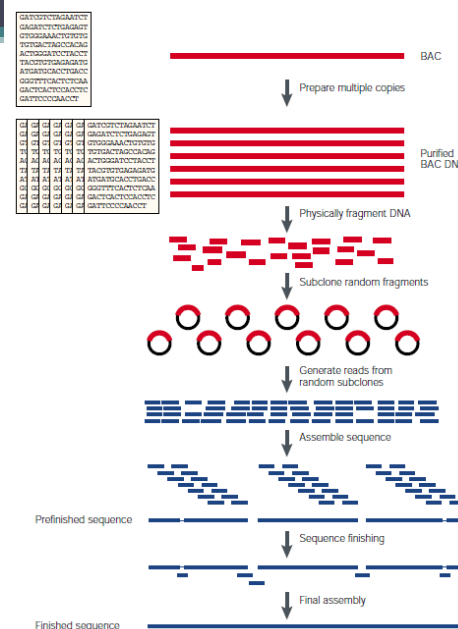


Tüm genom «shot-gun»

Hiyerarşik klon-
klon «shot-gun»
yaklaşımı

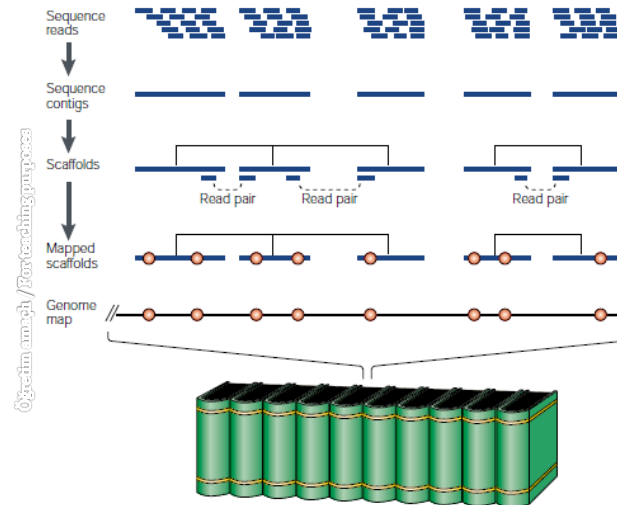
https://en.wikipedia.org/wiki/Shotgun_sequencing

Öğretim amaçlı / For teaching purposes



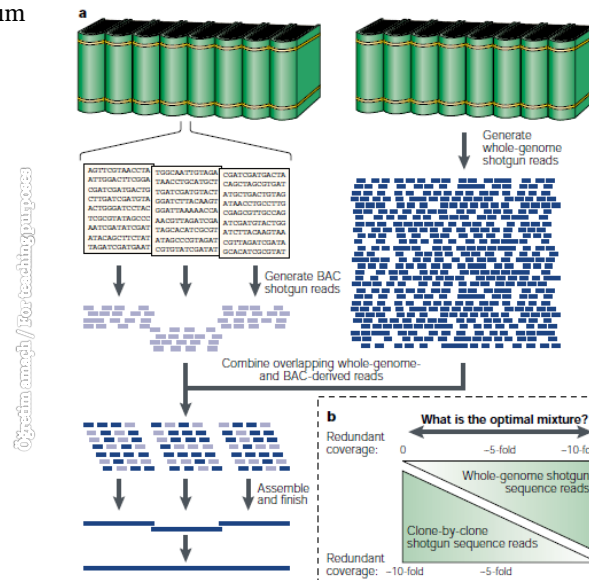
Hiyerarşik klon-
klon «shot-gun»
yaklaşımı

Tüm genom «shot-gun»



Green ED. 2001. Strategies for the systematic sequencing of complex genomes. Nature Reviews Genetics. 2:573-583.
© 2001 MacMillan Magazines Ltd

Hibrit yaklaşım



Green ED. 2001. Strategies for the systematic sequencing of complex genomes. Nature Reviews Genetics. 2:573-583.
© 2001 MacMillan Magazines Ltd

İnsan Genlerinin Haritalanması ve İnsan Genom Projesi

- İGP sonunda elde edilen taslak verideki boşluklar devam eden çalışmalar ile doldurulmuştur.
- Ayrıca dizilerin kodlayıcı bölgeler olup olmadığı yönünde analizler yapılmıştır.
- Proje sonuçları birçok alanda önemli katkılar sağlamıştır.

İNSAN GENETİĞİ

Yrd. Doç. Dr. Naşit İĞCİ



İnsanlarda genetik hastalıklar: Tek gen hastalıkları

- Tek gen özellikleri, genellikle **Mendelyen Kalıtım** olarak adlandırılır.
- Tek gen hastalıkları Mendel kalıtım prensiplerine uyum gösterebilirler. Bunun yanında, Mendel genetiğinden sapmalar olarak adlandırılan modeller de bu kapsamda ele alınabilir.
- Bilinen tek gen fenotipleri «Mendelian Inheritance in Man» (McKusick VA) kitabında toplanmıştır ve bu kitaptaki bilgileri daha sonra internet ortamına taşınmıştır. (OMIM veritabanı) Veritabanı sürekli olarak güncellenmektedir.

İnsanlarda genetik hastalıklar: Tek gen hastalıkları

- Tek gen hastalıklarının teşhisi için detaylı aile ağaçlarının (pedigri) oluşturulması önemlidir.
- Genetik bozukluğu olan bir ailenin dikkate gelmesine neden olan aile bireyine; eğer hastalıktan etkilenmişse **proband (indeks vaka)** denir.
- Eğer kişi hasta olmayıp genetikçiye danışarak dikkat çekmişse **konsültand** denir.

İnsanlarda genetik hastalıklar: Tek gen hastalıkları

- Tek gen hastalıklarında daha önce bahsi geçen otozomal resesif veya dominant kalıtım modelleri geçerli olabilir.
- Bunun dışında yine daha önce bahsedilen X'e bağlı Y'ye bağlı kalıtım ve Mendel genetiğinin uzantıları söz konusu olabilir.
- Bu farklı kalıtım modelleri, genetikçiler tarafından pedigrilere bakılarak değerlendirilir.
- Otozomal resesif fenotipler otozomal dominantlara göre daha nadir olarak bulunurlar.

İnsanlarda genetik hastalıklar: Tek gen hastalıkları

- Otozomal resesif genlerin taşıyıcıları klinik olarak tanınabilir olmasalar da homozigot olarak etkilenmiş kişilerden çok daha sık olarak bulunurlar.
- Belli popülasyonlarda daha sık görülen otozomal resesif hastalıklar vardır.
- Akraba evliliğinin etkisi
- Bazı istisnaları olmakla birlikte otozomal dominant kalıtılan bir fenotip genellikle her kuşakta görülür, etkilenmiş her bireyin etkilenmiş bir ebeveyni vardır.

İnsanlarda genetik hastalıklar: Kromozomal bozukluklar

- Belirli genlerde meydana gelen mutasyonların haricinde, kromozomal düzeyde meydana gelen değişiklikler de hastalıklara yol açabilmektedir.
- Otozomal kromozomların trizomileri (ör: trizomi 21, 18, 13) buna örnek olarak verilebilir.
- Bu tip değişimlerin çoğu düşüklere neden olur.
- Ayrıca eşey kromozomlarında da benzer durumlar görülebilir (ör: XYY, XXX)

Temel Kaynaklar

- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. 2005. **Thompson & Thompson Tıbbi Genetik.** Güneş Kitabevi.
- Klug WS, Cummings MR. 2003. **Genetik Kavramlar.** Çeviri Editörü: Öner C. Palme Yayıncılık.
- Campbell NA, Reece JB. **Biyoloji.** Çeviri Editörleri: Gündüz E, Demirsoy A, Türkan İ. Palme Yayıncılık.
- Şekillerin kaynakları altlarında belirtilmiştir.