

Gen Haritalaması Yapılırken Kullanılan Yöntemlere Genel Bakış

OVERVIEW OF THE METHODS THAT ARE USED FOR GENE MAPPING

Ayfer ÜLGENALP

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı

ÖZET

Geçtiğimiz yüzyılın sonlarında biyoloji bilimi kendi devrimini yaratmıştır. İnsan genom projesi ile ortaya çıkan genom taslağında tamamlanması gereken bölgeler vardır. Dünyanın her tarafındaki yüzlerce araştırmacı ve 20 kadar laboratuvar bu proje ile ilgili çalışmıştır. Bilgisayarlar ve yeni teknolojiler ise ilerlemeyi hızlandırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları internete bağlı herkese sunulmuş olup tıp biliminde özellikle farmosötik ve tanı alanında yepyeni ufuklar açmaktadır. Kamu projesi olarak bilinen önce haritala, sonra sekansla stratejisi özellikle tekrar bölgelerde hata oranını düşürmektedir. Gelecekte farklı omurgalı genomlarının da açığa çıkarılması gerekecektir. İnsan genomu hakkındaki pek çok soru bu genomlarla karşılaştırılarak cevaplandırılabilir.

Anahtar sözcükler: Klon-a-dayalı fiziksel haritalama, tekrarlayan diziler, single nükleotid polimorfizm (SNP).

SUMMARY

At the end of last century biology has created its own revolution. The rough draft of the human genome which has been published needs to be improved. Hundreds of people and twenty laboratories around the world worked to create the rough draft of the human genome. With the help of computers and new technologies progression has been expedited. The result of this work is available to everybody connected to the internet. Pharmaceutical industry will benefit from this revolution and diagnosis of illnesses will be much easier. Public project's sequencing strategy which was mapped first, sequenced later; minimized errors especially in repetitive regions. In the future we need to uncover genomes of other vertebrates. A lot of questions about us will be answered by comparing our genome with theirs.

Key words: Clone-based physical mapping, repeated sequences, single nucleotide polymorphism (SNP).

Ayfer ÜLGENALP

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Genetik Bilim Dalı

Bilimlerin belli bir gelişim sırası vardır. Kesin kulları dayanan matematik ve ona bağlı olarak fizik ilk gelişen bilimlerdir. Geçtiğimiz yüzyılın başlarında ise element tablosunun bulunması kimya devrimini yaratmıştır. Bunu biyoloji bilimindeki gelişmeler izlemiştir. 1953 yılında Watson ve Crick'in DNA'nın fiziko-kimyasal yapısını ortaya çıkarması ile tetiklenen gelişmelerle biyoloji bilimi genomumuzun üstündeki örtüyü kaldırmayı başarmış ve içinde bulunduğumuz yüzyıla girerken kendi devrimini yaratmıştır. Biyoloji-

deki gelişmelerden sonra ise artık bu sırayı tıp biliminin alacağı kuşkusuzdur (1).

1989 yılında başlatılan İnsan Genom Projesi (International Human Genome Sequencing Consortium) ya da kamu projesi (the public project) diye bilinen çalışma en büyük uluslararası girişimlerden biridir ve verilerine internet üzerinden de kolayca ulaşmak mümkündür (2). Dünya üzerinde 20 laboratuvar ve yüzlerce insan bu proje için işbirliği içinde ve koordineli bir şekilde çalışarak hedefe ilerlemektedir (3).

Gen haritalaması yapılırken kullanılan yöntemler

Eş zamanlı olarak, Celera Genomics adlı bir şirkette insan genomunu rekor sayılabilecek kısa bir süre içinde tanımlayan endüstriyel sekanslama (dizilerini ortaya çıkarma) projesi ile genomun taslağını tamamlamıştır. (4) J.C. Venter'ın başında bulunduğu bu grup, tüm insan genlerinin %70'inin fonksiyonel olduğu insan beyninden, bu genlerin protein ürünlerini kodlayan mRNA'larını, cDNA klonları haline çevirip, sonra bu klonları birer birer sekanslamışlar ve sonuç olarak haftada 5.000 kadar protein mesajı (2 milyon DNA bazı) okunmasını sağlamışlardır. Celera'nın başarısında yatırımcıların buna inanması, çok yeni robotik sekanslama aletlerinin (capillary sequencer) kullanımı, bilgisayarların gücü ve en önemlisi "public project" in verilerine çok kolay ulaşabilmeleri rol oynamıştır.

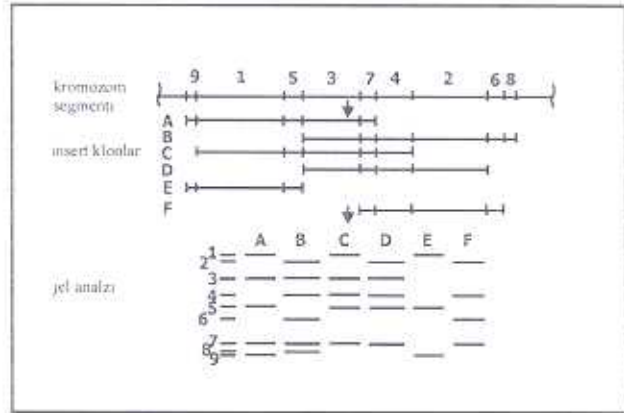
Klonlama

İnsan genom projesi ile 1980'lerde başlayan "önce haritala, sonra sekansla" stratejisinin şu anda yarından fazlası tamamlanmıştır. Çıkan sonuçlar stratejinin sağlamlığını kanıtlamaktadır. Çeşitli uluslararası sekanslama merkezlerine dağıtılan proje ile, sekanslanan parçalar haritalanmış, genomik bölgelere yerleştirilmiş ve bulunan bütün parçalar birleştirilerek şu andaki genom taslağı ortaya çıkarılmıştır.

International Human Genome Mapping Consortium (IHGMC) insan genomunun klonla dayalı (clone based) fiziksel haritasını açıklamıştır. (5). Bu sadece genomun gösterildiği bir harita olmayıp sekansların eklenebildiği ve sekanslanmanın başlangıç noktası sayılabilecek bir harita olmuştur (Şekil 1).

"Klonla dayalı fiziksel haritalama" şu şekilde çalışır: Genomun kopyaları restriksiyon endonükleaz (RE) enzimleri kullanılarak 150.000 bp uzunluğunda "partial digestion" metodu ile kesilir (partial digestion: reaksiyonun sonuna kadar beklemeden, her türlü kesim yapılmasını sağlayacak şekilde önceden bitirilmesi işlemidir). Parçalar bacterial artificial chromosome (BAC)'lara takılır ve bakterilere yerleştirilir. Böylece bakteriler her bölündüğünde kopyalanmış olurlar. İşlem sonunda, kopyalanan DNA moleküllerinin saflaştırılabilecek ve analiz edilebilecek klonları elde edilmiş olur. Her klon, karakteristik bir patern elde edilecek şekilde,

seçilen restriksiyon endonükleaz enzimleri ile tamamen kesilir. Bu paternlerin karşılaştırılmasıyla klonlar arasındaki örtüşmeler açığa çıkar ve belli bir düzende sıralanırlar. Sonuç, fiziksel haritadır.



Şekil 1. 1981 yılında çizilen yukarıdaki şekil "klona dayalı fiziksel haritalama"nın temelini izah etmektedir. Üstteki çizgide işaretlenen kısımlar genomu belli bölgelerden tanıyıp kesen restriksiyon endonükleaz enzimi kesim bölgeleridir. Numaralar (1-9) uygun yerlerden bölünen DNA parçalarını göstermektedir. Aşağıdaki çizgiler (A-F) rastgele sonlanmış klonlardır. Farklı restriksiyon endonükleaz enzimleri ile "partial digestion" yapılarak DNA parçaları elde edilmiş, daha sonra bu parçalar bakteri içine yerleştirilerek, bakteri replikasyonu ile çoğaltılmışlardır (klonlama). Bir restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesilen her klonun kesilen parçaları ise boyutlarına göre elektroforezde yürütülmüştür. Gen haritası oluşturmak için şekil aşağıdan yukarıya uygulanır.

Her BAC klonu RE enzimleri ile daha küçük parçalara kesilip yeniden klonlandığında ise subklonları oluşur. Elde edilen subklonlar sekanslanır. Her subklonun dizileri birleştirilerek BAC klonun sekansına ulaşılır (Orijinal klonun her parçası birkaç defa analiz edilecek şekilde yeterli sayıda subklon sekanslanmış olmalıdır). Genomu oluşturan BAC kümesinin sekanslanmasının birleştirilmesiyle bütün genom oluşturulur (BAC'dan BAC'a yaklaşım).

Bu yaklaşım, 1980'lerden 1990'ların başlarına kadar *Caenorhabditis elegans* (solucan) ve *Saccharomyces cerevisiae* (maya) genomlarının haritalanması ve sekanslanmasında kullanılan yöntemle benzemektedir. Şimdi için için yeni teknoloji ve aletlerin gelmesi ile

yöntem hızlanmış. Solucan genomu insan genomunun ancak %3'ü, maya genomu ise %0,5'i kadar olduğu halde dizilerinin tamamlanması yaklaşık yedi yıl sürmüştür. İnsan genomu ise iki yılda çözülmüştür.

Klona dayalı fiziksel haritalamanın bir zayıf tarafı ise devamlılığının bazı yerlerde kesilmesidir. Örn; genomun her zaman her parçasını örten bir BAC klonu bulunamayabilir yada genomda uzun tekrarların veya veri hatalarının olduğu durumlarda klonlar arasındaki örtüşmeler saptanamayabilir. Mevcut harita 1000'den fazla kesiklik içermektedir. Bu durum insan genomu projesinin bir sonraki aşaması için problem çıkaracaktır. Şu andaki harita birkaç milyon baz çiftlik (bp) devamlılığı sağlamaktadır.

Genetik ve sitogenetik haritalar daha az hassastırlar. Genetik haritalar rekombinasyon oluşma olasılığına (6), sitogenetik harita (7) ise genomun çeşitli bölgelerindeki farklı boyama özelliklerine dayanır. Klona dayalı fiziksel haritalama ise çeşitli merkezlerce değişik şekillerde uygulanmıştır (8,9). Bunun nedeni genom araştırma merkezlerinin genom haritalarına farklı derecede itibar etmeleridir. Bu yaklaşımın avantajı, çok fazla tekrar diziler bulunduran ve karmaşık bir yapıya sahip olan "Y kromozomu" ile çalışırken en iyi şekilde ortaya konmuştur (10).

"BAC'dan BAC"a yaklaşımın mantığı ile genom projesinin son aşaması daha kolaylaşacaktır. Konsorsiyum 30.000'den fazla BAC dizisini geliştirerek her BAC'tan daha fazla subklonları sekanslamayı ve hassasiyeti artırmayı hedeflemektedir. Neticede boşluklar dolacak ve çelişkiler azalacaktır. Şu ana kadar yarış halinde giden genom sekanslama çalışmalarının finalinde "public project" in tek başına kalması olasıdır.

Gelecekte insan genom projesi tamamlanıp diğer memeli genomlarına geçildiğinde ise insan genomundan çok fazla yararlanılıp ortak bölgeler karşılaştırılacak ve belki de bu teknikler kullanılmayacaktır (11).

Yanıtlar

"A, G, C ve T" bu baz dizilerinden neler öğrendiğimizi anlamak, şüphesiz analitik bölümleri okuyarak olacaktır. Ancak üzerinde durulması gereken cevaplardan biride genomun hala tam olarak ifade edilemediğidir. Taslak sekanslar kullanılan aletlerin kısıtlı kalması

nedeni ile hala boşluklara ve tamamlanmamış kısımlara sahiptir (12).

Sekansların %90'i kromozomun ökromatik bölgeleri için tamamlanmıştır. Genomun tahmin edilen büyüklüğü 3.2 Gb (gigabaz)'dır. Bunun yaklaşık 2.95 Gb'lık kısmı ökromatiktir. Sadece %1.1-%1.4'lük kısım proteinlerin kodlandığı sekanslardır. Bu da RNA'ya çevrilen sekansların (%28) sadece %5'idir. DNA'nın yarıdan fazlası çeşitli tiplerdeki tekrarlayan dizileri içerir. Bu parazitik DNA dizilerindeki tekrar sayısı ve tekrarlayan bölgenin genişliği canlılar arasında değişiklik gösterir. Ancak teknikler ilerledikçe, bu dizileri ve genomun heterokromatin bölgelerini detaylı bir şekilde test etmek mümkün olacaktır.

Tekrarlayan Diziler

Bir başka omurgalının (puffer fish) genomu üzerinde yapılan çalışmalar, tekrar dizilerin çok az olmasına rağmen mükemmel fonksiyonel bir canlı kodlandığını göstermiştir. Muhtemelen tekrar dizileri genomu uygun bir konakçı gibi kullanan "parazitik DNA" (selfish DNA) parçalarıdır. "Junk (işe yaramaz) DNA" olarak da anılan bu kısımlar aslında genom açısından incelenmesi gereken önemli parçalarıdır. Kromozomun yapısındaki telomer ve sentromerler de selfish DNA'ların oluşturduğu büyük yapılardır. Tekrar dizilerinin etkileri negatif veya pozitif olabilir. Örneğin genomun regüle bölgelerinde olmaması önemlidir aksi halde gen regülasyonunu bozabilir. Buna karşılık Alu sınıfı insersiyon polimorfizmlerinin yeni fonksiyonların oluşmasında (özellikle populasyon çalışmalarında) pozitif bir etkisi vardır.

İnsanlardaki parazitik DNA tekrarları evrim boyunca korunmuştur. Oysa daha genç ve daha dinamik olan fare genomunda yeni parazitik DNA sekansları vardır. Oldukça çarpıcı olan bu gözlem farenin kısa yaşam süresi veya fizyolojisindeki bir farkta yansyabilir.

Şu anda genomun global organizasyonu hakkında öğrendiklerimiz daha önceki bilinen bilgilerin geliştirilmesi ile elde edilmiştir. Örneğin, genomun GC ve AT bazlarından zengin bölgeler içerdiğini biliyorduk. Şimdi ise bu yapıyı çok daha tamamlanmış bir şekilde anlamış bulunuyoruz. Fakat "GC/AT oranını ne tuttu-

ruyor?” bunu hala cevaplayabilmiş değiliz. Çoğu genler heterokromatik bölgenin dışında bulunur ve GC bazlarından zengin bu genom bölgelerinde gen yoğunluğu yüksek, intron büyüklüğü düşüktür. Bilgisayarlar yardımı ile genler bulunurken bu yoğun bölgelerin çözülmesi de karşılaşılan diğer bir zorluk olmuştur.

Genom sekanslama çalışmaları ile pek çok araştırmacı ilgilendikleri sistemlerde (Örn. sinyal proteinler için yeni bir gen arayan hücre biyoloğu veya yeni iyon kanalları arayan bir nörobiyolog) yeni genlerin bulunmasına yardımcı olmuşlardır. Bu tür çalışmalarda tamamlanamamış, eksik kalmış birkaç gende olmuştur. Projenin çalışmaları ile karşılaştırıldığında ise orada da aynı bölgelerde eksiklikler ve genin tamamının bulunamadığı görülmüştür. Bu da bize araştırmacı grupların çalışmalarının çok detaylı olduğunu ve bu tür çalışmalarla bilgilerin çoğalabileceğini göstermiştir. İnsan genom projesi genel olarak sorularımıza şu anda iyi cevaplar veriyor fakat detaylı soruların cevaplarının ise kuşkusuz geleceğe kaldığı görülüyor.

Bu proje ile, şu ana kadar 31.000 protein kodlayan gen olduğu tahmin edilmektedir. Bunun 22.000 kadarı “kamu projesi”, 26.000 kadarı ise “Celera” ile listelenmiştir. 740 kadarda çeşitli hücresel görevleri olan ancak protein kodlamayan RNA tanımlanmıştır. Ayrıca daha bir çoğununda bulunması gerekmektedir. Diğer canlıların genomları ile karşılaştırsak; maya hücresinde 6000, sinekte 13.000, solucanda 18.000, bitkide ise 26.000 protein kodlayan gen vardır. Ancak tüm bu rakamlar gen arama programlarının kısıtlı olması nedeniyle çok kesin değildir. Yeni genlerimizin saptanamaması durumunda, solucan veya bitkiye göre çok daha karmaşık olan yapıyı araştırmak, yine geleceğe kalan çok önemli bir soru olacaktır.

Genom Karmaşıklığı

Genlerimizin çoğu evrimsel bir geçmişten gelmektedir. Gerçekten insan genomu için bilinen 1278 protein ailesinden 94’ü diğer omurgalılarda da vardır. Tek hücreli bakteri ve mayadan itibaren temel fonksiyonlar (DNA replikasyonu, DNA’nın RNA’ya transkripsiyonu, RNA’nın proteine translasyonu gibi) oldukça iyi

korunmuştur. İnsanla solucan veya sinek arasındaki farklılık ise daha çok bizim proteinlerimizin karmaşıklığından kaynaklanmaktadır. Protein başına düşen fazla domain ve domainlerin yeni kombinasyonlar oluşturması bu karmaşıklığın izahıdır (Bu tıpkı eski parçalardan yeni bir yapının oluşturulması gibi).

Genlerimizin sadece birkaçı doğrudan, büyük çoğunluğu ise evrim geçirerek bakteriden gelmiştir. Yani bakteriyel genomlar vertebralı genomu için donör olabilmektedir. Böylece genetik modifikasyonlar sonucu yapılabildiği gibi doğal olarak birkaç organizmanın genlerini içeren “kimeralar” oluşabilir.

Bu projeye yönelik en heyecan verici sorular “insan neden oluşur?” gibi sorular yerine “organizmaların farklılıkları nelerdir?” gibi genoma bakarak cevaplandırılacak sorular olmalıdır. Çünkü organizmalar birbirinin uzantısıdır. Yani bitkiler, solucanlar, sinekler ve insanlar birbirlerinin uzantısıdır. Celera grubu, protein motiflerini ve çeşitlerini çok detaylı tablolarda sunmaktadır. Bu tablolardan organizmalara spesifik hangi protein tipleri ve motiflerinin öne çıktığı görülebilir.

Omurgalılara özgü iki çeşit gen görülmektedir: Bir tanesi omurgalılara has yetenekler (nöronal komplekslik, kan pıhtılaşması, kazanılmış immün cevap gibi), diğeri ise genel kabiliyetlerle (hücre içi ve hücreler arası haberleşme, transkripsiyonun kontrolü, programlı hücre ölümü gibi) ilgili olmaktadır. Bunun gibi pek çok canlının (fare, balık, köpek...) genomları bilinmeye başladığında bunların herbiri “evrim puzzle”ındaki boşlukları dolduracak ve heyecan verici karşılaştırmalar yapılabilecektir. Bizler nefesimizi tutmuş bir şekilde şempanze genomunu bekliyoruz. Konuşmanın orijini frontal lobların gelişimini, aksi yönde hareket edebilen başparmağımızı, dik postürümüzün öncesini ve daha pek çok soruyu bu iki genomu karşılaştırarak daha kolay cevaplayabileceğimizi umuyoruz. Çünkü bu özellikler ve yeteneklerin bilgisayarlarla görülemeyen küçük değişimlerle (örn. gen regülasyonu, intronların RNA’dan kesilerek uzaklaştırılması, proteinler arası etkileşimler) sağlandığı olasıdır.

Bundan sonraki yapılacaklar neler olmalıdır?

- 1) Şüphesiz yeni alet ve hedeflerle çok daha fazla

çalışmak ve öncelikle insan genomunun en hassas ve detaylı şeklini ortaya çıkarabilmek (boşlukları doldurmak, hataları temizlemek, analitik metotlardaki belirsizliklerden kurtulmak),

- 2) Çok daha çeşitli genomları bilmek ve bunların herbiri ile kendi genomumuza ışık tutabilmek,
- 3) Genelden özele doğru geçmemiz gerekmektedir. Çünkü her geni kendi başına değerlendirerek ve özelliklerine konsantrasyon olarak önemi ortaya çıkartılmalıdır. Farklı hücre ve dokularda genlerin aktivite seviyelerini tarayabilen aletlerin ortaya çıkıyor olması ise bu tür araştırmaları kolaylaştıracaktır.
- 4) Bütün bu bilgilerimizi farmasötik buluşlarda kullanabilmek. "single nucleotide polymorphism (SNP)"leri, kullanarak epidemiyolojistler bilinmeyen hastalıkların genetik yapılarını bulabilirler. Aynı zamanda SNP'ler tıpta ilaçlara gösterdiğimiz kişisel reaksiyonları da (ilaç spesifitesi) belirleyebilir. Bu şekilde farmasötik endüstriye de daha hassas (kişiyeye özel) ilaçlara yönelme olanakları sağlanabilir. Belki de bu SNP'lerin analizi matematik başarısı, hafıza, fiziksel uyum, hatta yaratıcılık gibi bireysel kabiliyetlerimizin genetik temelini açığa çıkarabilir.

Biyoloji bugün eski soruları cevaplamak için yeni bir metodoloji ile yepyeni bir çağa girmektedir. Bu sorular hem çok derin hem de çok basittir. "Ben nereden geldim?", "neden birbirimizden farklıyız?" bunların ve diğer pek çok sorunun cevabı arka arkaya gelecek ve biyoloji bilimi toplumun değişiminin motoru olacaktır. Ancak yaratılan bu yeni dünya içinde herkesin yeteri kadar "bilimsel okur-yazarlığı" olmasıyla yeni bilgileri kavramak ve "akılcıca" uygulayabilmek mümkün olacaktır (13).

GENOM DİLİ

Allel: İnsanlar anne ve babalarından gelen bir çift kromozom setine sahiptirler. Ve bu setler üzerindeki homolog genler, örneğin tek bir nükleotiddeki farklılık nedeniyle, birbirinin aynı olmayabilir. Allel, bir genin alternatif formlarından herbiridir (örn. AB0 kan grubu lokusunda, A,B ve 0 olmak üzere üç allel vardır).

Bacterial artificial chromosome (BAC): Klonlanmış genomik DNA'yı taşımak için, genetik mühendisliği teknikleri ile hazırlanan, *Escherichia coli* üreme faktörü eklenmiş, dairesel kromozom benzeri yapılar.

Complementary DNA (cDNA): Revers transkriptaz enzimini kullanarak mRNA üzerinden sentezlenen DNA sekansıdır.

DNA polimorfizmi: Herhangi bir genetik hastalığa neden olmayan DNA'daki nükleotid değişimleridir. Mendel kurallarına göre aktarıldıkları için genetik marker olarak kullanılırlar.

Expressed sequence tag (EST): Sekanslanmış cDNA klonları olup gen arama çalışmalarında binlercesi kullanılmıştır. Aranan enzime ait DNA dizilerini verir.

Fenotip: Bir organizmanın gözlenebilen fiziksel özellikleridir.

Genom: Bir organizmanın DNA dizilerinin tümüdür.

Genotip: Bir bireyin taşıdığı genlerin tamamına yada genomun belli bir bölgesindeki allel çiftlerine özgü durumu.

Haplotip: Aynı kromozom üzerinde bulunan, birlikte kalıtılan ve birbirleri ile sıkı bağlantı gösteren alleller topluluğudur.

Heterokromatin: İnterfaz evresinde kondanse durumda bulunduğu için koyu boyanan genetik olarak inaktif kromozom bölgesidir. "Clone" olarak kullanılmazlar, sekanslanmış bir genomun yüzdesi hesap edileceği zaman genellikle bu kısımlar ihmal edilir.

İntonlar ve eksonlar: Bir gen içerisindeki proteine kodlanamayan kısımlar "intron"lar kodlanabilen kısımlar "ekson"lardır. Intronlar transkribe olur ancak translasyon öncesi RNA'dan çıkartılır.

Klonlama ("cloning"): Tek bir genin çoğaltılarak birçok kopyasının çıkarılması. Bunun için önce genom içinden klonlanacak DNA bölgesi RE enzimlerle kesilip çıkarılır. Daha sonra uygun bir vektöre takılarak *E.coli*'de çoğaltılır.

Koruma ("conservation"): Farklı iki organizmada bulunan benzer genler evrim boyunca korunmuştur. Bu korunma farklı iki dizinin baz (RNA veya DNA) yada aminoasit (protein) seviyesindeki benzerliklerinin ölçülmesi ile araştırılabilir. Çok fazla benzerlikler korunmasında çok fazla olduğu anlamındadır.

Mesajcı RNA (mRNA): Proteinler direkt olarak DNA'dan sentez edilemezler. DNA'da bulunan genetik bilgiyi protein sentezinde kullanılmak üzere (bir takım işlemlerden geçtikten sonra) taşıyan mRNA molekülleridir.

Mutasyon: Genetik materyaldeki kalıcı değişikliklerdir. Mutasyonlar her zaman zararlı etkilere sahip olmayabilir. Genetik çeşitliliğin nedenini oluşturur.

Ökaryot: Hücreleri çekirdek içeren ve kompleks bir iç yapıya sahip organizmalardır. Hayvanlar, bitkiler ve mantarlar ökaryot canlılardır.

Ökromatin: İnterfaz nukleusunda tam olarak yoğunlaşmayan, genetik olarak aktif kromozom bölgesidir. Heterokromatin bölgesine göre daha az koyu boyanır.

Prokaryot: Hücre çekirdekleri olmayan basit tek hücreli canlılardır.

Proteom: Genom tarafından kodlanmış proteinlerin tamamı.

Pseudogene: DNA üzerindeki bilinen genlerle benzerlik gösteren ancak; bir dur kodonu oluşumu, delesyon veya diğer yapısal değişimler nedeni ile işlevsel olmayan DNA dizileridir.

Rekombinasyon: Mayoz bölünme esnasında homolog kromozomlar arasındaki karşılıklı parça değişimleri sonucu yeni gen bileşimlerinin ortaya çıkması. Rekombinasyon sonunda yavru kuşak, anne ve babaninkinden farklı gen dizisine sahip olur.

Restriksiyon endonükleaz (RE): Bakterilere özgü enzimlerdir. Her enzim DNA'da spesifik bir diziyi tanıyıp keser. Kendi DNA'larında bu diziler metilasyonla kapanmıştır. Her enzim DNA'nın her iki ipliğini de keser.

Sentromer: Mitöz ve mayoz bölünmeler esnasında iğ ipliklerinin bağlandığı kromozom bölgesi olup heterokromatik bir yapı gösterir.

Single nucleotide polymorphism (SNP): DNA üzerinde yaklaşık bin bazda bir, tek bazda görülen değişimlerdir. Kişiler arasındaki genetik farklılıkların çoğunun nedeni olarak düşünülmektedirler.

Splicing: Primer RNA transkriptinin işlenmesinde intronların çıkarılıp eksonların birleştirilmesini kapsayan aşama (primer RNA splicing mRNA). Aynı gen-den veya primer RNA transkriptinden eksonların kaldırılmasına bağlı olarak farklı proteinler de yapılabilir. Bu yolla oluşan farklı proteinler "splice variant"lardır (alternatif splicing).

Transkripsiyon: DNA'daki bilginin mRNA'ya kopyalanmasıdır. Bir genin proteine dönüşmesindeki ilk basamaktır. Ancak bütün transkriptler protein oluşturmaz.

Transkriptom: Bir genomdan transkribe olmuş (kopyalanmış) RNA'ların tamamı.

Translasyon: Genetik bilginin proteine dönüşmesindeki ikinci aşamadır. mRNA'daki üçlü nükleotid dizini gen ürünü olan polipeptidi oluşturacak amino asit dizinine çevrilir.

Uzun ve kısa kollar: Metafaz kromozomundaki sentromerin dışındaki bölgelerdir. Sentromer genelde kromozomun tam ortasında değildir ve bir kolu diğerinden daha uzundur.

KAYNAKLAR

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171:737-788.
2. <http://genome.cse.ucsc.edu/>
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science, 2001;291:1304-1351.
5. The International Human Genome Mapping Consortium. A physical map of the human genome.

- Nature 2001;409:934-941.
6. Yu A, Zhao C, Fan Y, et al. Comparison of human genetic and sequence-based physical maps. Nature 2001;409:951-953.
 7. The BAC Resource Consortium. Intergration of cytogenetic landmarks into the draft sequence of the human genome. Nature 2001;409:953-958.
 8. Montgomery KT, Decker J, Chiu D, et al. A high-resolution map of human chromosome 12. Nature 2001;409:945-946.
 9. Bentley DR, Deloukas P, Dunham A, et al. The physical maps for sequencing human chromosomes 1,6,9,10,13,20 and X. Nature 2001;409:942-943.
 10. Tilford CA, Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, et al. A physical map of the human Y chromosome. Nature 2001;409:943-945.
 11. Olson MV. Clone by clone by clone. Nature 2001; 409:816-818.
 12. Birney E, Bateman A, Clamp ME, et al. Mining the draft human genome. Nature 2001;409:827-828.
 13. Baltimore D. Our genome unveiled. Nature 2001;409:814-816.