

İnsan Genom Anatomisi

BASIC ANATOMY OF HUMAN GENOME

Şükriye AYTER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İnsan genomu üzerindeki çalışmalar son yıllarda İnsan Genom Projesinin de katkılı ile büyük bir ivme kazanmış ve Şubat 2001 tarihinde proje tamamlanarak insan genomunun taslak dizisi çıkarılmıştır. Ancak bu taslakta çok büyük boşluklar mevcuttur ve genom yapısında yer alan gen dışı diziler hala eksiktir. Bu bilgilerin tamamlanması ile biyolojik olaylara ve problemlerin çözümüne yaklaşımımız yeni boyutlar kazanacaktır. Örneğin, insan genlerinin beklenenden çok az sayıda (~30.000) bulunması dikkatleri fonksiyon çalışmaları, gen ekspresyonunun kontrolü konularına yöneltmiştir ki bu kapsamda gen dışı dizilerin fonksiyonlarının bilinmesi de çok önemlidir. Genom ile ilgili mevcut verileri değerlendirebilmek için genom yapısını iyi bilmek gerekir. Bu amaçla burada genom yapısını oluşturan moleküllerin özellikleri ve genom organizasyonu üzerinde durulacak ve genom fonksiyonları açısından önemli olan diziler detaylandırılacaktır.

Anahtar sözcükler: İnsan genomu, genler, gen dışı diziler

SUMMARY

Recent Progress made in the Human Genome Project studies has increased our knowledge of human genome anatomy. The project has been completed by February 2001 and now we have draft sequences of genome in our hand. But there are still gaps in this draft , especially in the extragenic non coding sequences . By completion of this knowledge our approach to many biological problem will change. We have already surprised by the number of genes exist in the human genome which is much lower than we expect and now genome studies switched from structural to functional genomics and proteomics. In order to evaluate genome functions we should have good knowledge of genome therefore in this text we will explain the genome structure and organization.

Key words: Human genome, coding sequences, non-coding sequences

Şükriye AYTER

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

06100 ANKARA

Canlı organizmaların evrensel bir özelliği fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan tüm genetik bilgiyi depolamak, kullanmak ve sonraki kuşaklara aktarmaktır. Biyolojik bilgi akışının temel depoları genlerdir, bazı RNA virüsleri hariç genler daima DNA molekülleridir. Bir organizmanın DNA'sında saklanan tüm genetik bilgi o organizmanın genomunu oluşturur.

İnsan genomu dediğimiz zaman genomun esas büyük kısmını oluşturan kompleks nükleer genom ve

mitokondri genomu olmak üzere iki ayrı yapı söz konusudur. Tipik bir haploid memeli genomu 3×10^9 baz çiftinden oluşur. Nükleer genom 24 farklı kromozom halinde bulunur bunlar 22 otozom ve eşey (X ve Y) kromozomlarıdır.

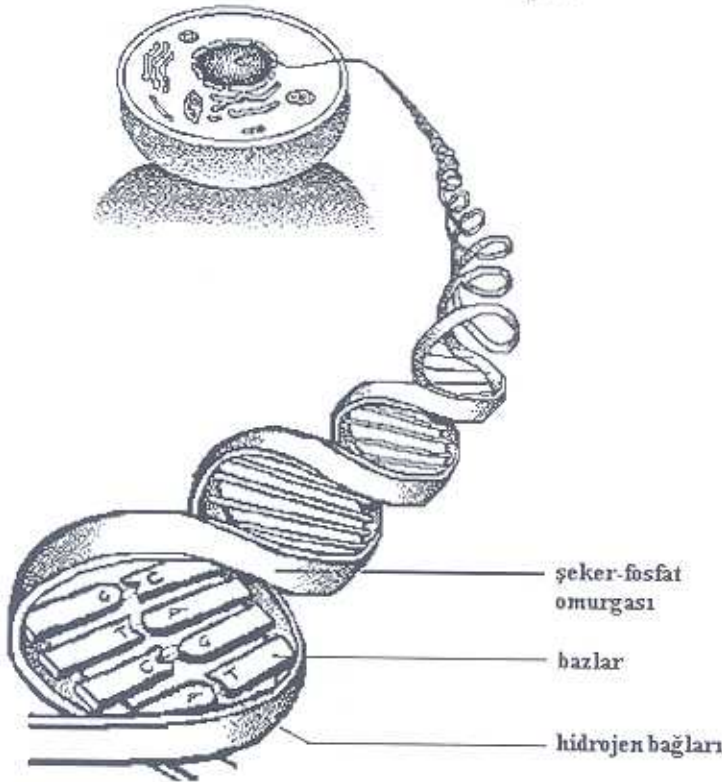
Genomu oluşturan DNA molekülleri dallanma göstermeyen çok uzun nükleotid polimerleridir. Nükleotidler basit alt birimler olmayıp deoksiriboz olarak bilinen şeker, fosfat grubu ve azotça zengin pürin ve

primidin bazından oluşan yapılardır.

DNA molekülleri şeker fosfat omurgasından oluşan iki zincirin bir eksen etrafında sarılması ile meydana gelen çift sarmal (double helix) yapıdadır (Şekil 1) (1,2). DNA çift zinciri için alternatif konformasyonlar söz konusudur ancak fizyolojik şartlarda yaygın biçimde sağa dönümlü B-DNA ve daha nadir olarak da sola dönümlü Z-DNA formlarına rastlanır.

Molekülün yapısında bulunan adenin (A) ve guanin (G) pürin, timin (T) ve sitozin (C) ise primidin bazlarıdır. Genetik bilginin ifade edilmesinde önemli rol oynayan RNA'da ise kimyasal yapı çok benzerdir buradaki şeker ribozdur ve primidin bazlarından timin yerine urasil (U) bulunur. Tüm biyopolimerlerde olduğu gibi DNA ve RNA zincirlerinin de iki ucu birbirinden farklıdır. Bazların ard arda dizilmesini sağlayan 3'-5'fosfodiester bağları oluştuğu zaman bir uçta şekerin 3'-OH diğer uçta ise 5'PO₄ grubu yer alır. Böylece DNA ipliklerindeki baz diziliminin bir polaritesi vardır yani aynı baz dizisi 3' ==> 5' yönünde ve 5'==>3' yönünde farklı anlam taşır, ancak hücresel enzimler nükleik asitlerin bir ucunu diğer ucundan ayırırlar ve sadece tek yönde okurlar (3).

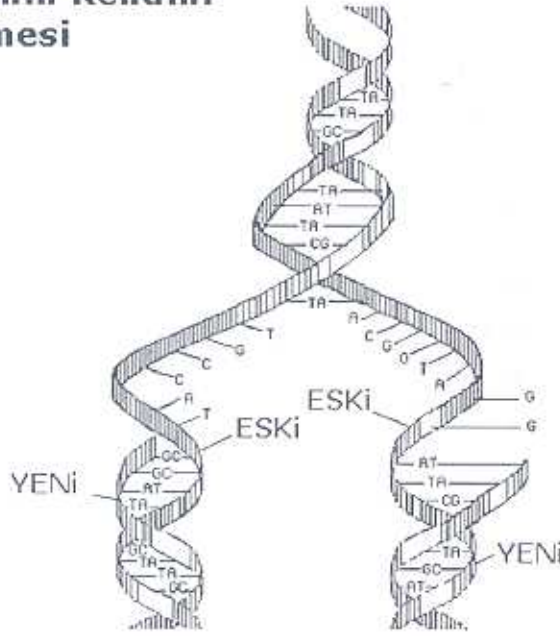
DNA'nın Yapısı



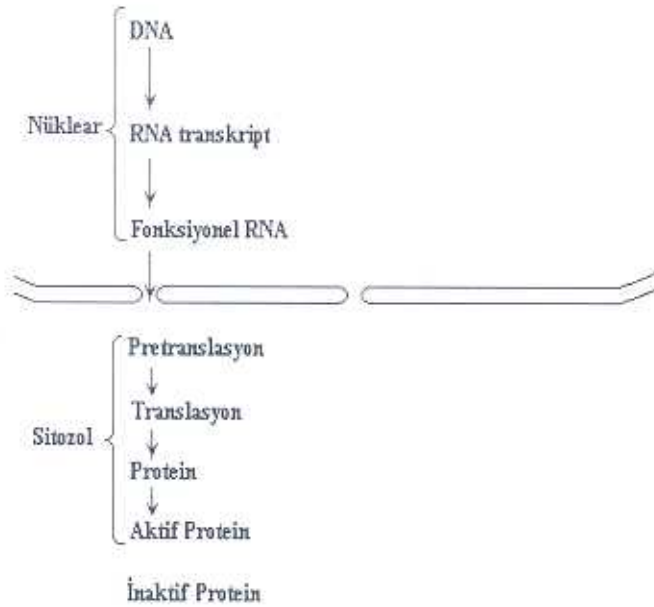
Şekil 1. DNA'nın nükleusa yerleşmesi için ileri derecede paketlenmesi söz konusudur.

DNA moleküllerindeki genetik bilgi polimer boyunca yer alan bazların diziliminde saklıdır. DNA molekülünün iki ipliği birbirinin özdeşi olmayıp komplementer baz dizisine sahiptir. DNA'nın tüm biyolojik fonksiyonları (replikasyon, transkripsiyon, tamir gibi) bu özelliği sayesinde gerçekleşir. Replikasyon sırasında çift iplikli DNA moleküllerinin iplikleri ayrılıp her biri yeni molekülün sentezi için kalıp görevi gördüğü zaman atasal molekülün eşdeğeri olan iki çift iplikli DNA meydana gelir (Şekil 2). Mitoz ve mayoz bölünme sırasında bu replikasyon süreci devamlı olarak gerçekleşir. DNA'nın baz diziliminde saklı olan bilgi organizmanın yapı, fonksiyon ve davranışları için gerekli olan proteinlerin yapı ve miktarını belirler. Proteinlerin gelişme ve farklılaşma sırasında yapımları ve miktarlarının zamanlanması yine genler tarafından belirlenir.

DNA'nın Kendini Eşlemesi



Şekil 2. DNA Replikasyonu semikonservatif olarak gerçekleşir.

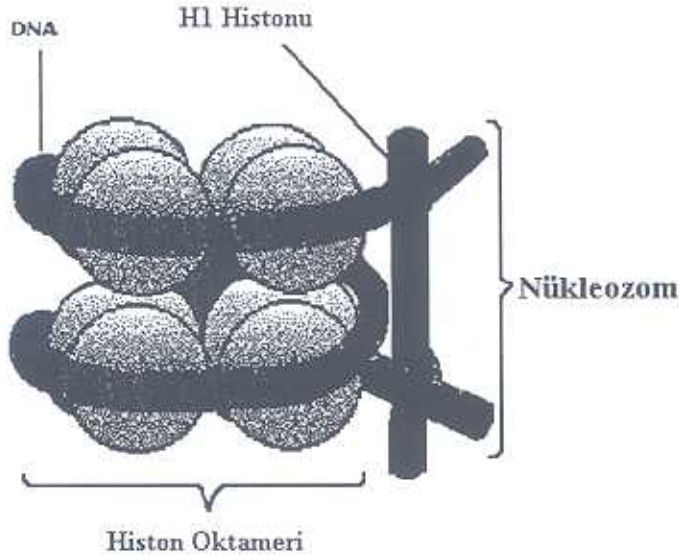


Şekil 3. Gen ekspresyonu basamakları

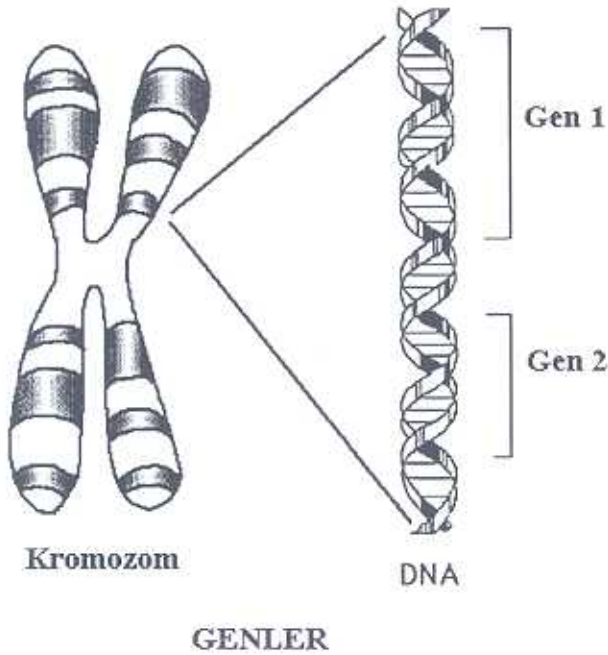
Genetik bilginin akışı DNA ==> RNA ==> Protein şeklinde gerçekleşir. Bu şema santral dogma olarak bilinir ve Retro viruslar hariç tüm canlılar için benzer mekanizma geçerlidir (4). DNA'daki bilginin RNA'ya aktarılması transkripsiyon, bu bilginin amino asit dizisine dönüşmesi ise translasyon olarak adlandırılır. Transkripsiyon ürünü RNA'lar nükleus içinde değişik şekillerde işlenirler (RNA processing - intronların çıkarılması "splicing", RNA'nın birim uzunluğa kesilmesi, polü A eklenmesi, RNA "editing" vb.) benzer şekilde proteinlerin de sentez sonrası modifikasyonları söz konusudur (Şekil 3).

En basit organizmalarda bile genomik DNA'nın uzunluğu hücre boyutlarını aşar ve hücre içine yerleşimi için yoğun bir şekilde paketlenmesi gerekir. İnsan genomunda paketlenmesi gereken DNA çok büyüktür ve bu nedenle paketlenme sorunu da yeni boyutlar kazanır (Şekil 1).

DNA'nın lizin ve arjininden zengin, bazik histon proteinleri ile ilişkisi sonunda kromatin yapısı ortaya çıkar. DNA paketlenmesinin ilk aşaması nükleozom oluşumudur (Şekil 4). Nükleozomlar kromatinin tekrarlayan alt birimleridir, 146 bp uzunluğunda DNA'nın histon oktameri etrafında sarılması ile oluşur. Oktamer yapıda H2A, H2B, H3 ve H4'ten ikiser adet bulunur. Nükleozomlar birbirinden bağlac DNA ile ayrılır nükleozom yapısında yer almayan H1 ise bağlac DNA ile ilişki halindedir (2). Elektron mikroskop altında ipe dizilmiş boncuk taneleri gibi görünen kromatin ipliği kromozomların temel yapısını meydana getirir (2).



Şekil 4. DNA'nın nükleusa yerleşmesi için ileri derecede paketlenmesi.



Şekil 5. En ileri derecede paketlenme mitoz sırasında kromozom yapısında görülür.

Kromatin yapısında heterokromatin ve ökromatin bölgeler mevcuttur, bunlar çok yoğun ve daha açık bölgeler olarak gözlenir. Ökromatin genomun gen ekspresyonu açısından en aktif bölgesini oluştururken heterokromatin geç replike olan, RNA'ya hiç çevrilmeyen veya nadiren çevrilebilen inaktif bölgeleridir. Ancak hücrenin gereksinimlerine göre heterokromatin bölgeler de ökromatine dönüşebilir. Genomun en ileri derecede paketlenmiş hali mitoz bölünme sırasında görülen kromozomlardır (Şekil 5).

İnsan genomunun ortalama baz kompozisyonu %42 GC'dir. Kromozomlar üzerinde baz çifti kompozisyonu bölgesel değişimler gösterir. G - bantlar A-T'den, R - bantlar ise GC'den zengin bölgelerdir. Satellit DNA'nın baz kompozisyonu ise diğer DNA'lardan biraz farklıdır. Kromozomların büyüklüğü ve üzerindeki genlerin dağılımı da farklılıklar gösterir. Kromozomların üzerindeki genlerin dağılımı, pürifiye CpG adacıklarının (genlerle ilişkili olduğu bilinen) metafaz kromozomlarına hibridizasyonu ile çıkarılmıştır (5). Bu sonuçlara göre;

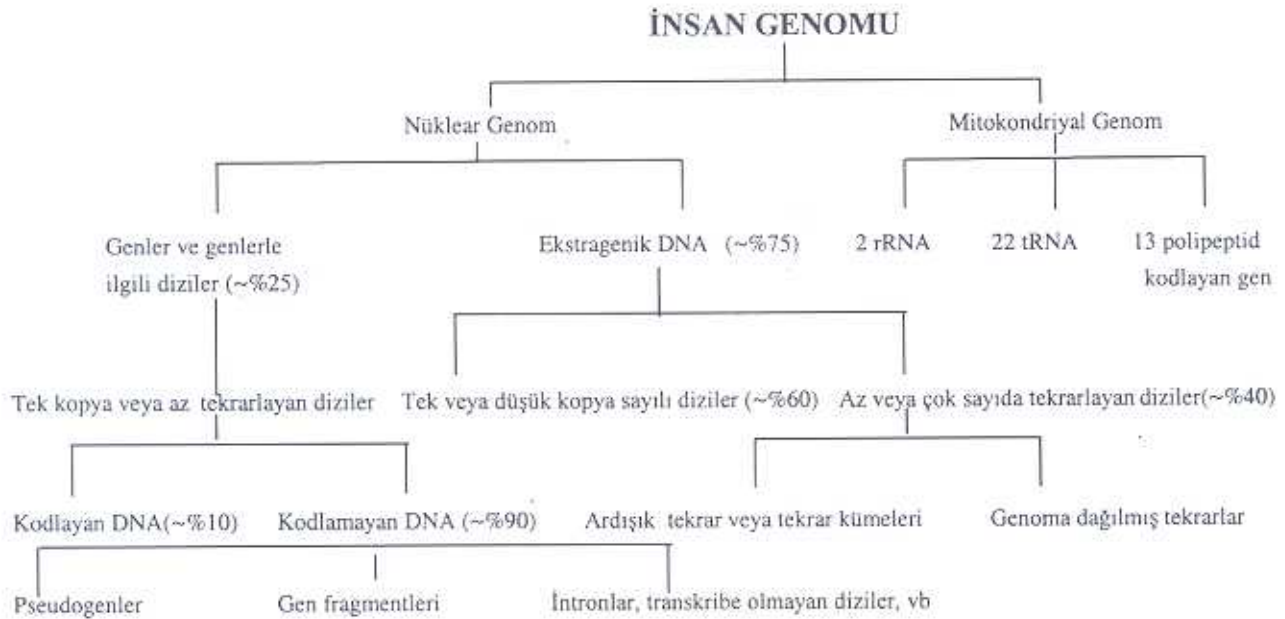
1. Gen yoğunluğu subtelomerik bölgelerde fazladır.
2. Bazı kromozomlar genden yana zengin iken diğerleri oldukça fakirdir. Kromozomlarda G-bantlarının genden yana fakir, R-bantlarının ise zengin olduğu düşünülmektedir.

DNA dizilerine ait komplekslik derecesi hibridasyon kinetikleri çalışılarak çıkarılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları bize insan genomunun çok karmaşık yapıda olduğunu göstermiştir. Genom organizasyonu Şekil 6'da şematik olarak özetlenmiştir. İnsan genomundaki dizileri kodlayan ve kodlamayan DNA dizileri olarak incelemek yerinde olur.

Kodlayan DNA dizileri

Genom üzerinde proteine veya RNA'ya çevrilen diziler gen olarak adlandırılırlar. İnsan genlerinin özel-

liklerine bakacak olursak ~%95'i polipeptid kodlayan genlerdir, bu genlerin sayısının 80.000 civarında olduğu düşünülürken, proje kapsamında genlerin dizi analizleri tamamlandığı zaman çok daha düşük sayıda, 30.000 civarında bulunmuştur. İnsan genlerinin azınlıkta kalan diğer %5 kadarı ise RNA kodlar ki bunların sayıları da 3.000 - 4.000 kadardır. RNA kodlayan genler de ekspresyonu etkilerler en az diğerleri kadar önemlidirler. RNA gruplarına ait bazı örnekler Tablo I'de görülmektedir.



Şekil 6. İnsan genom organizasyonun şematik özeti.

Tablo I. RNA moleküllerinin tipleri ve fonksiyonlarına ait örnekler

Tipleri	Fonksiyonları
mRNA	protein kodlayan RNA
rRNA	mRNA'nın translasyonu
tRNA	mRNA translasyonunda adaptör molekül
hnRNA	mRNA öncülü/ intermedyer molekülü
scRNA	Signal recognition particles, tRNA processing
snRNA	mRNA processing, poly A, histon 3'processing
snoRNA	rRNA processing / maturasyon
Telomeraz RNA	Telomeraz bileşeni
XIST RNA	X kromozom inaktivasyonunu yönlendiren regülatör element
SRA RNA	Steroid reseptör koaktivatörü

Genlerin Büyüklüğü ve İnternal Organizasyonu

Memeli genlerinin büyüklüğü çok geniş bir yelpaze oluşturur özellikle insan genleri birkaç yüz nükleotid (örnek: globin...vb.) ile birkaç mega baz (distrofin... vb.) arasında değişir. Bu genlerinin iç organizasyonuna baktığımız zaman proteine çevrilen ekzon bölgeleri, protein kodlamayan intron dizileri ile birlikte bulunur ve bu nedenle kesintili genlerden söz edilir (6,7). Genlerin organizasyonuna baktığımız zaman onların ekspresyonu için gerekli olan ve genlere komşu olan, daima genlerle birlikte olan diziler mevcuttur. Bu diziler arasında "TATA box" ve "CCAAT box" dizilerini içeren promotörleri ve "enhancer" ları sayabiliriz. Bu kodlamayan diziler RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonun regülasyonunda rol oynarlar. Bu gen ekspresyonu için gerekli olan ekstra dizilerin hiçbirisi protein yapısına yansımaz transkripsiyon sonrası uzaklaştırılırlar (2,8).

İnsan genomunda intron içermeyen genler de vardır ancak bunlar çok azınlıkta olup genellikle de küçük genlerdir.

Histon genleri, Küçük RNA'ları kodlayan genler, G-proteinleri ile birlikte çalışan reseptör genleri ve intron taşıyan X-linked genlerin otozomal kopyaları bunlara örnek verilebilir.

Ribozomal genler ve histon genleri gibi ürünlerine fazla miktarda gereksinim duyulan bazı genler çok sayıda özdeş kopyalar halinde bulunurlar. Bu özdeş kopyalar ard arda kümeler halinde tekrarlanabileceği gibi genomda dağılmış vaziyette de olabilirler (8).

Bu özdeş kopyalar yanında bir de birbirleri ile ilişkili ama tamamen özdeş olmayan genler bulunur ki bunlara da **multigen aileleri** adı verilir, bunların hepsinin spesifik fonksiyonları vardır ve ürünleri izoformlar veya izoenzimleri oluştururlar.

Gen aileleri lokal gen duplikasyonu ile oluşup kümeler halinde bulunabileceği gibi evrim boyunca eski genomların duplikasyonu yada nadiren retropozisyonu sonunda da oluşabilirler ve genellikle genomda dağılmış vaziyette dirler.

Bazı genler arasındaki benzerlik ise sadece protein fonksiyonu düzeyinde gözlenir bunların da atasal olarak ortak bir orijinden geldiği düşünülmektedir ve **süper gen aileleri** olarak adlandırılırlar. Bu genlerin ürünleri korunmuş kısa amino asit dizileri taşıdıklarından fonksiyon olarak ilişkili genlerdir.

Bu çok kopyalı genlerin bir kısmı, RNA genleri veya protein kodlayan genler defektifdirler. Bu nedenle bir de **pseudo-genlerden** söz edilmektedir. Bunlarda o kadar fazla mutasyon birikimi vardır ki fonksiyonel gen ürünü vermeleri mümkün değildir. Değişik sınıflara ait pseudogenlerin bir kısmı intron diziler içerirken diğerleri içermez.

Intron dizileri bulunan pseudogenler genlerin fonksiyonel olmayan DNA kopyalarıdır, bunlar gendeki intron ve ekzonları, hatta genle birlikte bulunan dizileri dahi taşıdıkları halde fonksiyonel genin homologuna karşı gelen terminasyon kodonları hatalıdır ve bu özellikleri ile tanımlanırlar. Pseudogenler kümeler halinde bulunurlar ve ardarda duplikasyonlar sonunda oluştuğu düşünülür. Bunların bir kısmı ise fonksiyonel ürün vermese bile ekspresse olabilirler.

Intron içermeyen pseudogenlere baktığımız zaman bunlar genellikle aktif genin non fonksiyonel ekzonik dizilerine ait kopyalardır ve genomda dağılmış vaziyette dirler.

Ekstragenik DNA tekrarları ve hareketli elementler

İnsan genomunun büyük bir kısmı gen dışı tekrar dizilerinden oluşmuştur ve bu diziler ard arda tekrarlar ve genomda dağılmış tekrarlar olarak iki gruba ayrılabilir.

1. Ardarda yerleşik tekrar DNA dizileri - Aynı dizinin ardarda n sayıda tekrarlanması şeklinde, tekrar blokları olarak görülür. Tekrarlanan bu dizilerde tekrar sayısı değişken olduğundan genellikle polimorfiktir (Şekil 7). Bu diziler kendi içlerinde gruplara ayrılırlar.

1.1. Satellit DNA

Yoğunluk ayırımına dayalı santrifügasyondaki davranışları nedeni ile böyle adlandırılmışlardır.

satellit 1 – 1.687 g/ cm³

satellit 2 - 1.693 g/ cm³
 satellit 3 - 1.697 g/ cm³

İnsan DNA'sında 5 major Satellit DNA sınıfı bulunmaktadır.

1.1.1. Satellit DNA: 5 –171 bp büyüklüğündeki tekrarlar 100 kb – Mb uzunluğunda bloklar oluşturur, özellikle sentromerlerde yer alırlar.

1.1.2. α (alfoid DNA): 171 bp büyüklüğünde tekrarlardır, tüm kromozomların centromerik heterokromatin bölgelerinde yer alır.

1.1.3. β (Sau 3A ailesi): 68 bp büyüklüğünde tekrarlardır, kromozom 1,9,13,14,15,21,22 ve Y'nin sentromerik heterokromatin bölgesinde yer alır.

1.1.4. Satellit 1 (AT zengin): 25 – 48 bp büyüklüğünde tekrarlardır, kromozomların sentromerik diğer heterokromatin bölgelerinde yer alır.

1.1.5. Satellit 2 ve 3: 5 bp'lik tekrarlardır. hemen hemen tüm kromozomlarda bulunur..

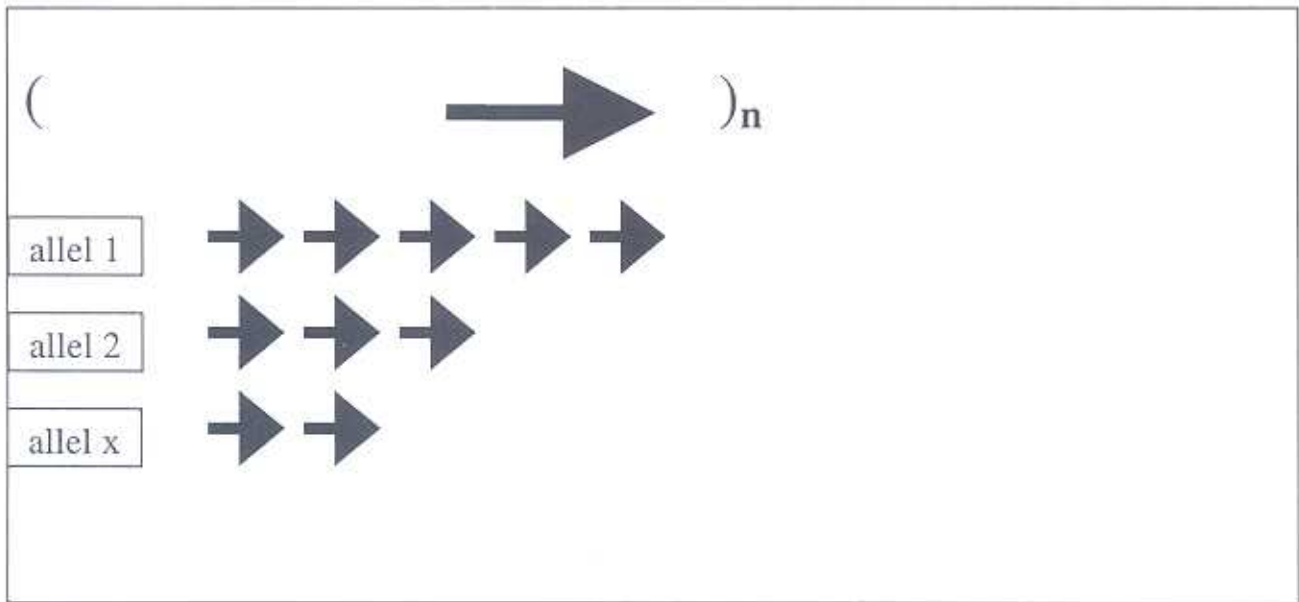
Her sınıfın içinde de satellit alt grupları mevcuttur ancak bunlar kromozoma spesifik olarak bulunurlar ve genellikle tekrar sayısının fazlalığı ile karakterizedirler.

Satellit DNA'lar hiçbir şekilde transkribe olmaz ve heterokromatik bölgelerde, özellikle sentromer yakınlıklarında yerleşirler. α – satellitler sentromer fonksiyonlarında önemli rol oynarlar.

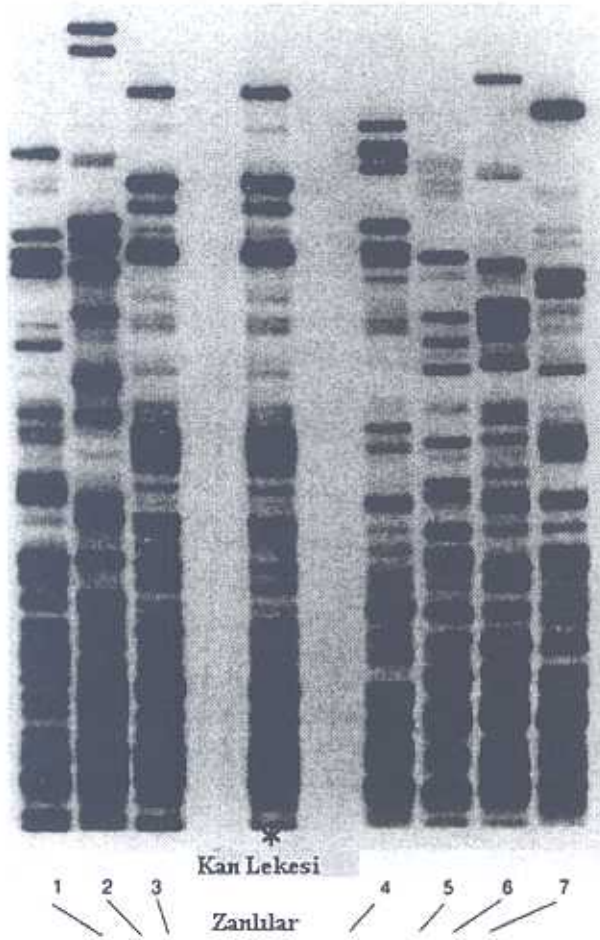
1. 2. Minisatellit DNA'lar

1.2.1. Hiper değişken minisatellitler - VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) Tekrar üniteleri 9-64 arasında değişir. Tekrar blokları ise 0.1 – 20 kb arasında değişir ve genom üzerinde yaklaşık 1.000 kadar blok bulunur. Bunlar özellikle subtelomerik bölgelerde yer alır, polimorfiktirler ve DNA fingerprinting için kullanılırlar. Fonksiyonları tam bilinmemekle birlikte E.colideki rekombinasyon sinyallerine benzediğinden rekombinasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mini satellitler DNA analizi amaçlı olarak babalık testi, adli tıp, zigosite tayini ve kemik iliği transplantasyonlarının monitorize edilmesi gibi değişik alanlarda kullanılmaktadır (Şekil 8) (9).

1.2.2. Telomerik DNA - telomerik DNA'nın temel bileşeni 10 –15 kb lık ard arda yerleşik tekrar üniteleri olup özellikle TTAGGG telomeraz enzimi tarafından ilave edilir. Kromozomları oluşturan linear DNA'nın uçlarını kısaltmaktan korur.



Şekil 7. Ard arda yerleşik DNA tekrarları bloklar halinde polimorfik biçimde görülür.



Şekil 8. Mini satelitler adlı up amaçlı kullanılabilirler

1.2.2. Telomerik DNA-telemerik DNA'nın temel bileşeni 10-15 kb'lık ard arda yerleşik tekrar üniteleri olup özellikle TTAGGG telomeraz enzimi tarafından ilave edilir. Kromozomları oluşturan linear DNA'nın uçlarını kısaltmaktan korur.

1.3. Mikrosatellit DNA'lar

Tekrar üniteleri 1 – 4 bp olup blokların uzunluğu ~150 bp civarındadır. Genom üzerinde üniform olarak dağılmış 100.000'den fazla bölge mevcuttur. Bunlar ileri derecede polimorfik olduklarından genetik marker olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (10). Mikrosatellit polimorfizmlerinin çoğu dinükleotid tekrarları şeklinde görülür CA/GT tekrarı genomun %0.5'ini, CT/GA %2'sini oluştururken CG/GC tekrarları metilasyon ve deaminasyon nedeni ile çok nadir

ortaya çıkar. Protein kodlayan DNA bölgelerinde veya yakınında yer alan trinükleotid tekrarları ise patojenik sonuçlar veren genişlemeye hedef bölgelerdir bunlara örnek tekrarlar ve sonuçları Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II. İnsan genomundaki patolojik durumlara ilgili kararsız trinükleotid tekrarları

Hastalık	Trinükleotid	Normal Tekrar Sayısı	Hastalıkta Tekrar Sayısı
Fragil X	CGG	6 - 50	200 - 2000
Miyotonik distrofi	CTG	5 - 50	100 - 5000
Huntington hast.	CAG	6 - 34	36 - 120
Spinal-Serebral ataksi	CAG	25 - 36	43 - 81

1.4. Megasatellit ve düşük kopyalı DNA tekrarları

Bunların tekrar ünitesi birkaç kb olup, blok uzunluğu da birkaç yüz kbp'dir.

2. Genomda Dağılmış Biçimde Yer Alan Tekrar Dizileri

İnsan genomunun yaklaşık 1/3'ü genomda dağılmış vaziyette bulunan ve hareketli elementlerin dejenerasyon kopyaları olan DNA tekrarlarıdır ve bu diziler kararsız elementler olup genomun değişik bölgelerine göç edebilirler. Bunlar DNA üzerinde kümeler halinde bulunmazlar genomun çeşitli bölgelerine dağılmış vaziyettedirler (11). Hareketli elementler iki grup halinde incelenebilir; **Transpozonlar** (DNA'ların transpozisyonu ile oluşurlar) ve **retropozonlar** (RN'lardan cDNA aracılığıyla DNA'ya aktarılmış halidir). Bunların da alt grupları mevcuttur.

2.1. SINE (Short Interspersed Nuclear Elements)

Alu tekrarları ailesi en tipik örneğidir, insan genomunda en yaygın olarak bulunan dizilerdir (kopya sayıları > 10⁶), GC den zengin bölgelerle ilişkili olup intronik bölgelerde yerleşiktir, fonksiyonları bilinmemektedir ancak SINE'lerde RNA polimeraz III için promotor bölgeler bulunabilir ancak kendileri herhangi bir protein kodlamazlar.

2.2. LINE (Long Interspersed Nuclear Elements)

Bunlar AT'den zengin bölgelerle ilişkilidir. RNA polimeraz III için internal promotör bulundurlar

SINE / LINE'lerde ortak olan değişken uzunlukta insersiyon / duplikasyon bölgeleri ile poly A tekrarları mevcuttur.

2.3. TE (LTR taşıyan Transposable elementler)

Bunlar 1.5 – 10 kb uzunluğunda ve 300 – 1000 bp'lik LTR'lerle çevrelenmiş Revers Transkriptaz kodlayan dizilerdir. Genellikle fonksiyonel olmayan hERV (human endogenous retrovirus) içerirler. Direk insersiyonel mutagenesiz açısından bu dizilerin genoma etkileri çok önemlidir yaklaşık 1/500 yeni germ line mutasyonlar hareketli elementler nedeni ile ortaya çıkmaktadır (12,13).

2.4. DNA transpozonları

TIR (iki kısa inverted tekrar) dizileri ile çevrelenmiş ve intronsuz tek okuma çerçevesine sahip transpozaz kodlayan dizilerdir.

Genomun hareketli elementlere karşı en önemli savunma mekanizması DNA metilasyonudur. Örneğin TE'lerin çok büyük bir kısmı 5-metil C taşımaktadır ki bu metilasyon transkripsiyonu engeller. Metilasyon ayrıca genomun kondanse duruma geçmesi için hedef bölgeleri uyarır bu da rekombinasyonu azaltır.

Genom üzerindeki hareketli elementlerin metilasyon düzenleri ise eşeye özgü biçimde kalıtılmaktadır örneğin Alu tekrarlarında maternal kopyalar metillenmiş durumdadır.

Mitokondriyal Genom

Nüklear genom yanında çok küçük kalan ancak hücre için çok önemli olan bir de mitokondri genomu vardır. Mitokondri başına 3 – 10 DNA molekülü bulunmakla birlikte hücredeki tüm mitokondriler dikkate alındığı zaman toplam genomun %0.5'ini oluşturmaktadır. Yapısı çok basittir prokaryotik genom özelliklerini gösterir. Nüklear genomdaki tekrarlar ve genlerdeki intron bölgeler mevcut değildir. Nüklear genomun aksine mt genomun %93'ü kodlayan dizilerden oluşur. Ancak mt DNA'nın kodladığı ürünler mitokondri fonksiyonları için yeterli olmadığından burada fonksiyon gören proteinlerin bir kısmı da nüklear ge-

nom tarafından kodlanır. Zigot oluşumu sırasında sperm hücreleri sadece nüklear genomu verdiklerinden mt DNA'nın maternal kalıtımı söz konusudur.

Bundan sonraki genom çalışmaları daha çok fonksiyonel çalışmalar şeklinde devam ettiğinden önümüzdeki yıllarda gen dışı dizilerin fonksiyonları, bunların gen ekspresyonuna katkıları da daha iyi aydınlanacaktır. Şimdiden LINE ve SINE tekrarlarının retropozisyonu ve Alu insersiyonları ile genetik hastalıkların de novo ortaya çıkışları arasında ilişki olduğunu gösteren deliller mevcuttur (14,15). Benzer şekilde viral retropozonların mutasyona neden olduğunu destekleyen bulgular da vardır. Genom yapısı hakkında bilgilerimiz arttıkça genomu analiz etme ve bu bilgileri kullanma kapasitemiz de artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:737-738.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. Third edition. Garland Publishing Inc. New York and London 1994.
3. Dickerson RE. DNA helix and how it is read. Sci Amer 1983; 249: 94-111.
4. Crick F. Central dogma of molecular biology. Nature 1970; 227:561-563.
5. Cross SH, Bird AP. CpG islands and genes. Current Opinion in Genet Dev 1995;5:309-314.
6. Mattic JS. Introns: Evolution and function. Current Opinion Genet Dev 1994;4:823-831.
7. Lambowitz AM, Belford M. Introns as mobil Genetic elements. Ann Rev Biochem 1993;62:587-622.
8. Levin B. Oxford University Press Chapter. Gene VI, 1997.
9. Armour JA, Jeffreys AJ. Biology and application of mini satellite loci. Current Opinion Genet. Dev. 1992;2:850-856.
10. Dip C, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5264 microsatellites. Nature 1996; 380:152-154.
11. Weiner AM, Deininger PL, Efstratiadis A. Nonviral retropozons: genes, pseudogenes and transposable elements generated by the revers flow of genetic in-

İnsan genom anatomisi

- formation. *Ann Rev Biochem* 1986;55:631-661.
12. Weber JL, Wang C. Mutation of human short tandem repeats. *Human Molec Genet* 1993; 2:1123-1128.
 13. Dombroski BA, Mathias SL, Nanthakumar E, et al. Isolation of an active human transposable element. *Science*, 1991; 254:1805-1088.
 14. Higgs DR, et al. Highly variable regions of DNA flank the human globin genes. *Nucleic Acid Res* 1981;9:4213-4224.
 15. Wallace MR, Andersen LB, Saulino AM, et al. A de novo Alu insertion results in NF1. *Nature* 1991;353: 864-866.