

Genetik varyasyon: SNP ve indeller

Hatırlamakta fayda var...

- Alel
- Genotip
- Genetik belirteç

Genetik çeşitlilik

- Mutasyon
- Rekombinasyon

Neden önemli??



Varyant ?

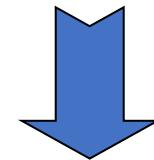
- Normal ya da yabancı tip
- Polimorfizm (ya da polimorfik)
- Mutasyon (ya da mutant)



Mutasyonla
yeni varyantın
Ortaya çıkması



nadir allele'in devamlılığı



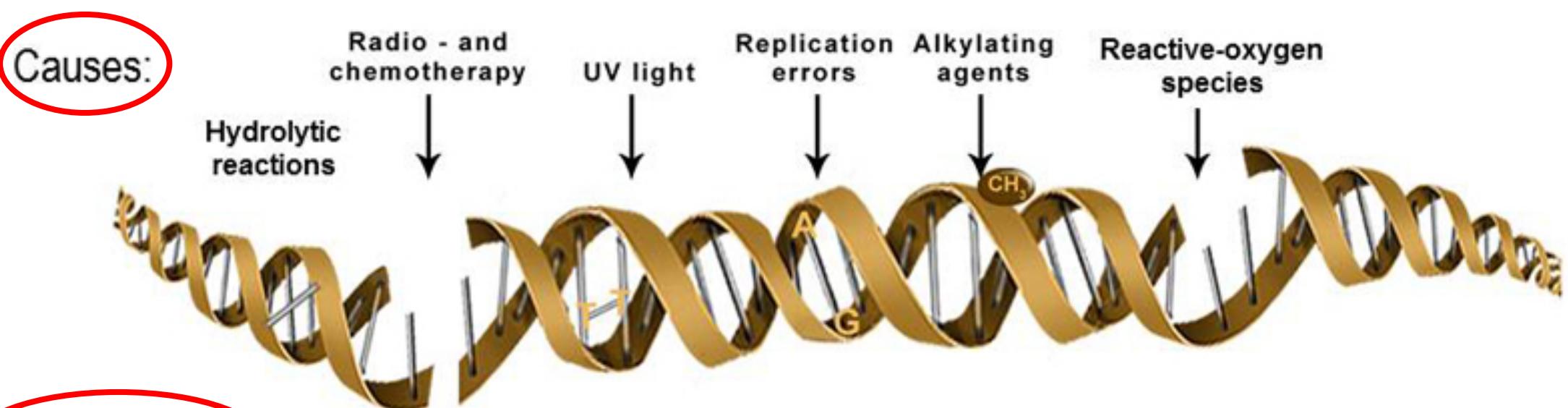
Populasyon genişlemesi ve
allel frekansının
artması



Yeni alel populasyonda
yeni bir polimorfizm
olarak **fikse olur**

Mutasyon tiplerinin sınıflandırılması

- Nedenine göre (spontan ya da uyarılmış)
- Yerleşimine göre
- İşlevine göre
- Uyum başarısına etkisine göre
- Büyüklüğüne göre



Damage type:

Double-strand breaks	Helix- distorting damage	Mismatches , insertions, deletions	O6-alkyl- guanine	Single-strand breaks	Base damage (many types)
-------------------------	--------------------------------	--	----------------------	-------------------------	-----------------------------

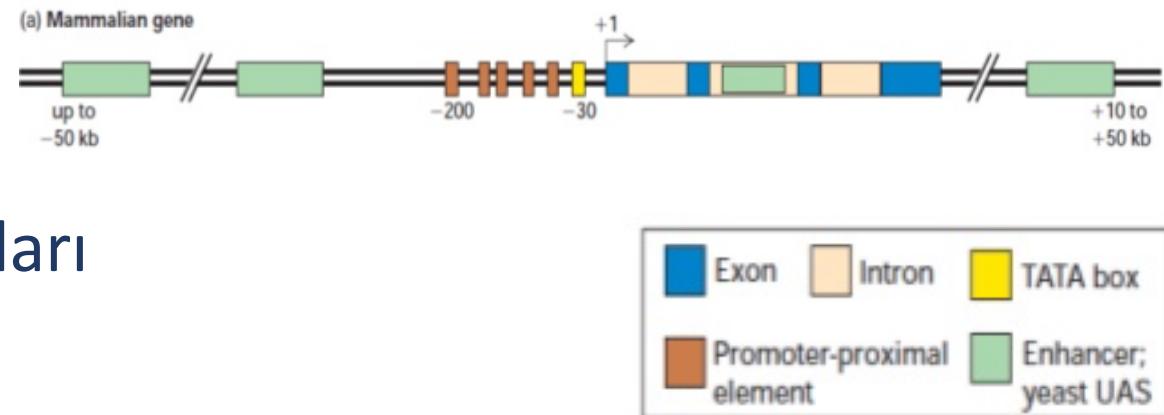
Repair systems:

DSB repair (HR, NHEJ)	Nucleotide excision repair	Mismatch repair	Direct reversal	Single-strand break repair	Base excision repair
---------------------------	----------------------------------	--------------------	--------------------	-------------------------------	-------------------------

Plus DNA-damage signaling systems

Mutasyonun yerleşimi

- Promoterda
- Ekzonda
- Intronda
- Poliadenilasyon bölge mutasyonları
- 5`UTR mutasyonları
- Diğer düzenleyici bölge mutasyonları



Mutasyonların gen işlevine etkisi

Geri mutasyon orijinal fenotipi geri getiren nokta mutasyonlarıdır

Letal mutasyon mutasyonu taşıyan canlıının ölümüne neden olur

İşlev kazandıran mutasyon yeni bir işlev kazandırarak gen ürününü değiştirir

İşlev kaybı mutasyonu genin işlevi azalır ya da tamamen kaybolur

Negatif baskın mutasyonlar değişikliğe uğramış gen ürünü yabanıl tip alelin tersi etki gösterir.

Uyum başarısına etki

- Çoğu mutasyon nötrdür- fakat uzun vadede yararlı ya da zararlı etkileri olabilir
- Zararlı mutasyonlar yabaniş hale döner ya da yararlı bir işlev kazandırabilir
- Bazı zararlı mutasyonlar ise hastalıklara neden olurlar

Mutasyonlar (büyüklüğüne göre)

- **Büyük mutasyonlar**

Genom mutasyonu = kromozom sayısının değişmesi

- **Orta büyülükte mutasyonlar**

Kromozom mutasyonları = kromozom yapısının değişmesi

- **Küçük mutasyonlar**

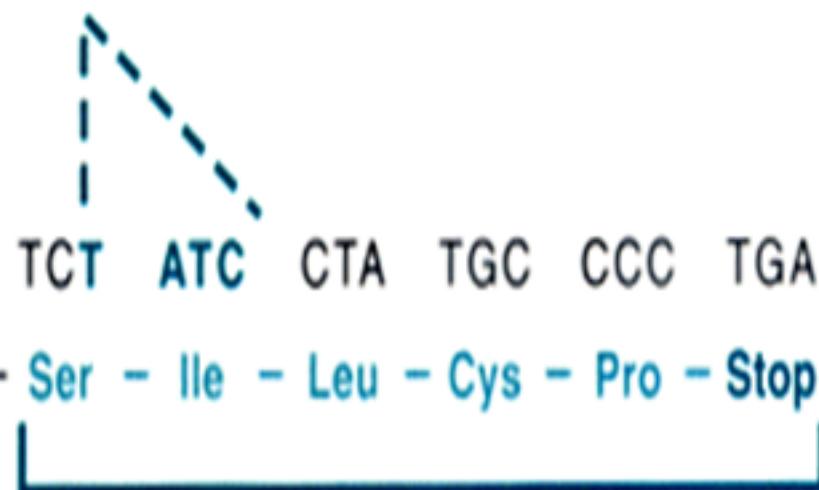
Gen mutasyonları = tek nükleotit değişikliklerinden tüm gene kadar

... - Arg - Ile - Ser - Tyr - Gly - Pro - Asp - ...

Normal HEXA allele ... CGT ATA TCC TAT GCC CCT GAC ...

Tay-Sachs allele ... CGT ATA TCT ATC CTA TGC CCC TGA C...

... - Arg - Ile - Ser - Ile - Leu - Cys - Pro - Stop

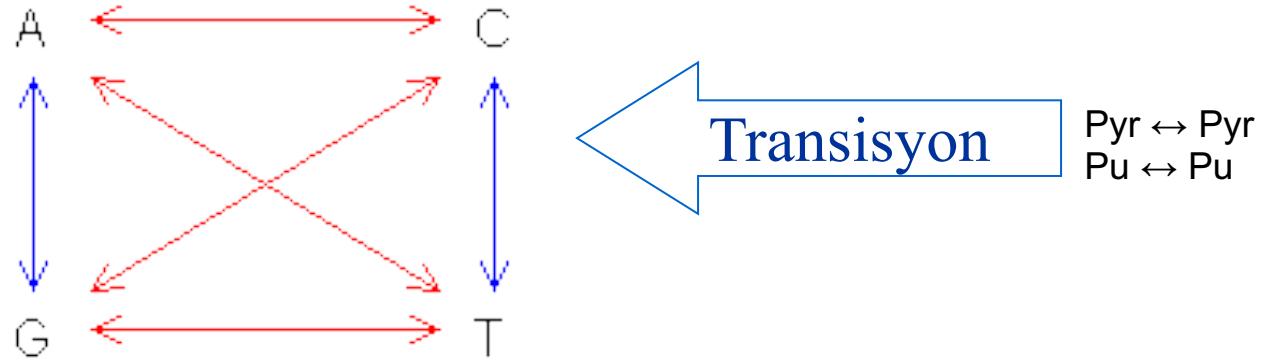


Altered reading frame

Four-base insertion in the hexosaminidase A gene in Tay-Sachs disease, leading to a frameshift mutation

Nükleotit değişiklikleri

(a)

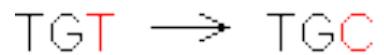


(b)

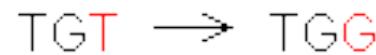
Silent mutation

Missense mutation

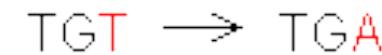
Nonsense mutation



Cys → Cys

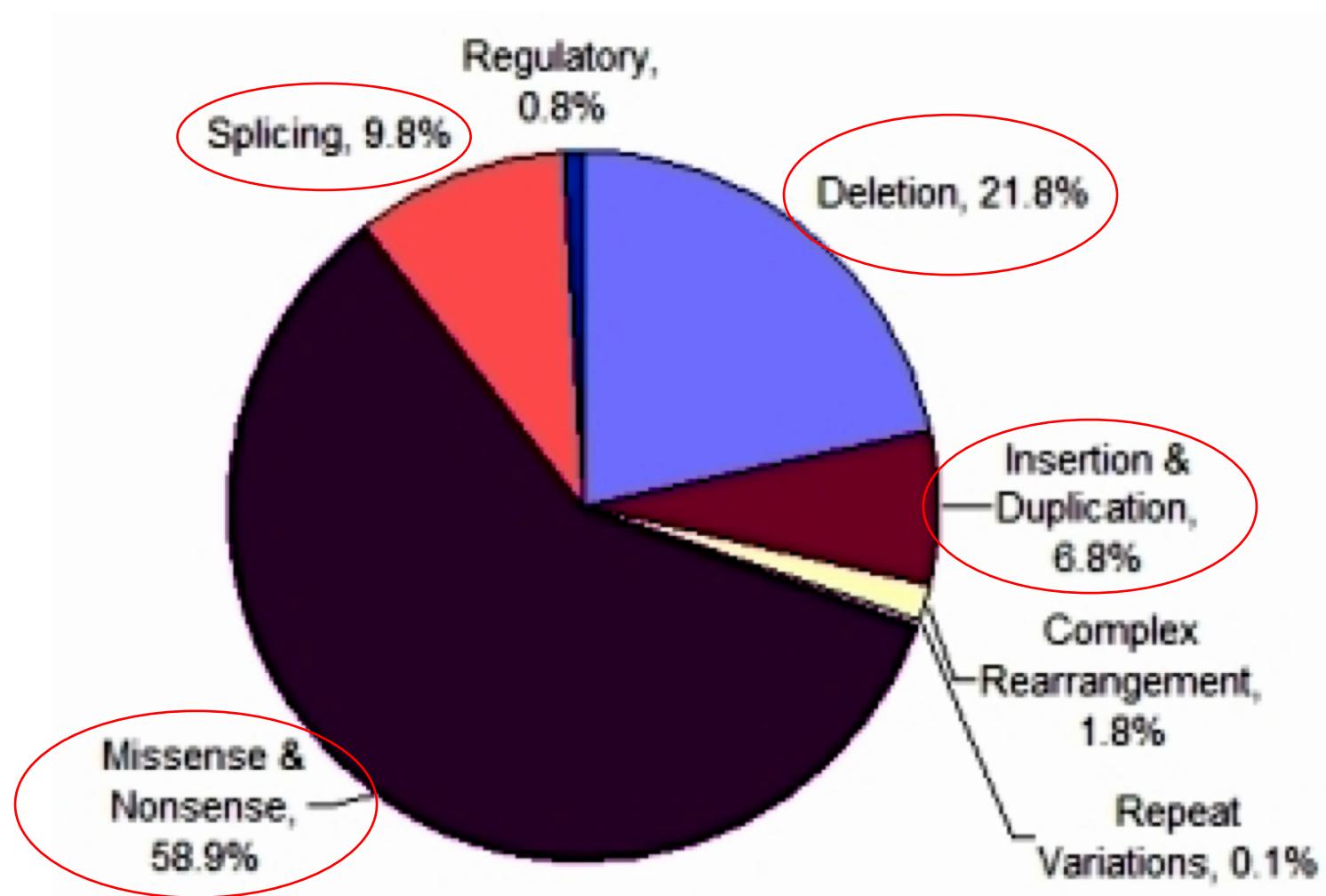


Cys → Trp



Cys → Stop

Hastalığa neden olan mutasyonların siklikları

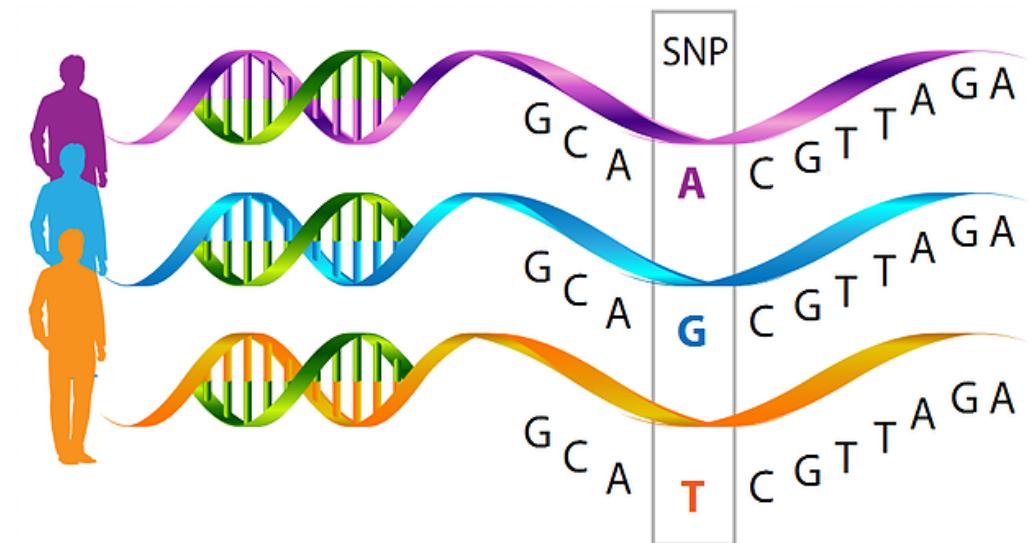


Genetik polimorfizmler

- Kromozomal
- Ardarda gelen tekrar dizileri
- Satelit dna (perisentrik heterokromatin)
- Minisatelit (VNTR, telomer)
- Microsatelit (STR)
- SNP

SNP

- Polimorfizmin en basit ve yaygın görülen tipidir
- İnsan genomunda her 1000 bazda bir SNP bulunur
- Çoğu SNP hücresel işlevler üzerine etkisizdir





Hastalığa dirençli populasyon



Hastalığa yatkın populasyon

Her birey binlerce SNP için tarandı

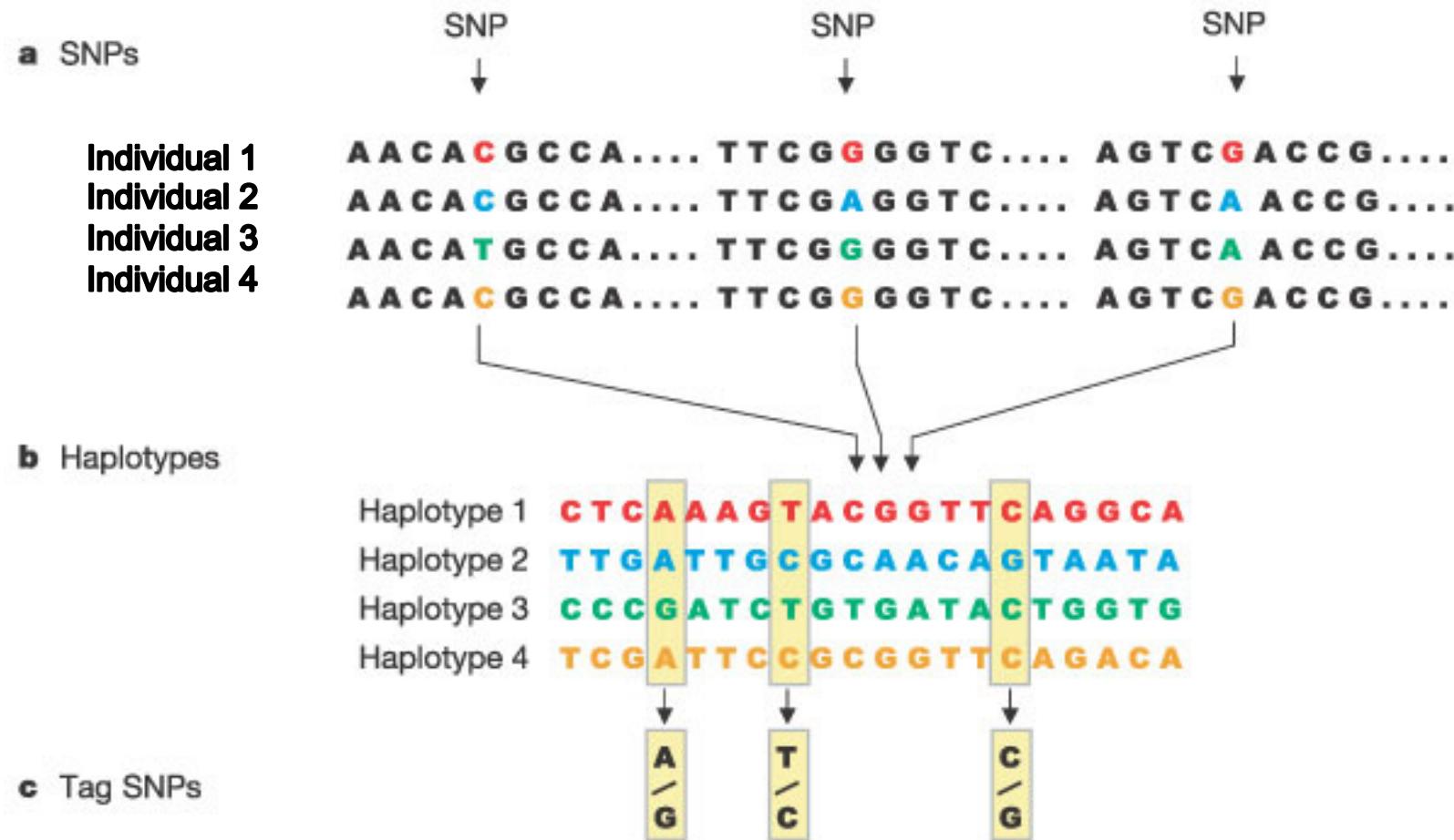
ATG**A**TTATAG

geneX

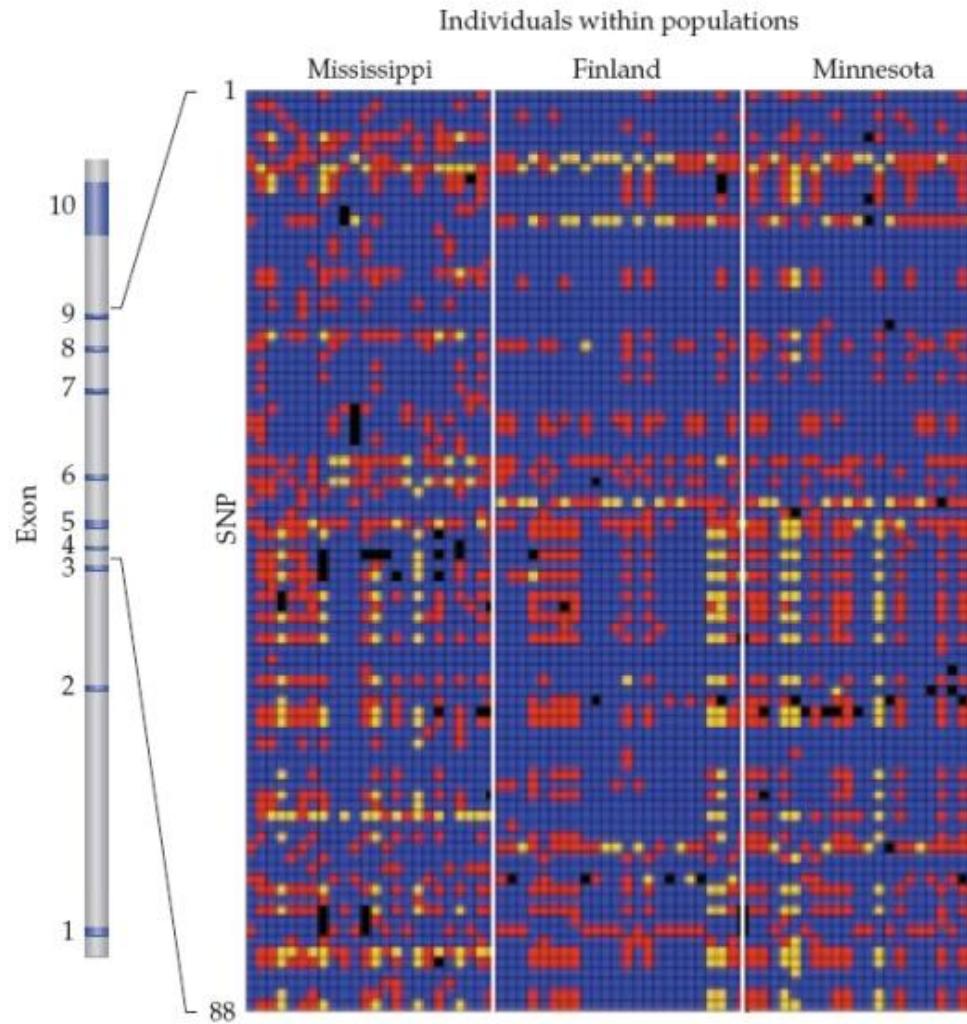
ATGT**T**TATAG

Dirençli bireylerin hepsi *geneX*'de 4. pozisyonda 'A' içerirken,
hastalığa yatkın olanlar 'T' içerir

haplotip



Farklı populasyonlarda SNP taramaları

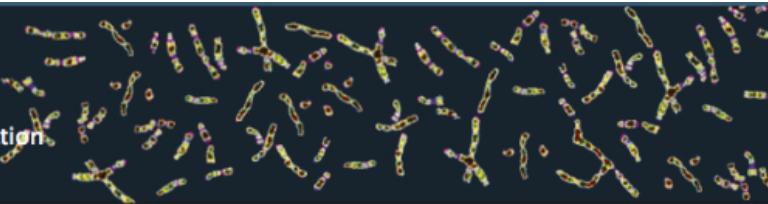


SNP yerine haplotip kullanmanın faydaları

- Bilgi daha fazladır
- Gen işlevi birden fazla SNP'den etkileniyor olabilir
- Yanlış pozitiflik oranının daha düşük olması
- Genotipleme hatalarının büyük ölçüde elimine edilmesi

1000 Genomes

A Deep Catalog of Human Genetic Variation



Home About Data Analysis Participants

genome.gov
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health

Google Search Search

Home | About NHGRI | Newsroom | Staff

Research Grants Health Policy & Ethics Educational Resources Careers & Training

LATEST ANNOUNCEMENTS

WEDNESDAY OCTOBER 12, 2011

October 2011 Integrated Variant

This [October 2011](#) release represents an integrated Deletions based on low coverage and exome sequen

Our [FAQ](#) contains instructions on how to get [smaller](#)

Data access links: [EBI](#) / [NCBI](#)

Link to additional information:[README file](#)

THURSDAY JUNE 23, 2011

June 2011 Data Release

Genotypes for 1094 individuals for the [May 2011](#) genomes project has now been made. This release is in the format [VCF 4.0](#)

Our [FAQ](#) contains instructions on how to get [smaller](#)

Research
Intramural Research
Extramural Research
Population Genomics

Grants
Funding Opportunities
Active Grants Database
Minority Funding

Health
Genetic Disorders FAQ
Clinical Research FAQ
GARD Center

Policy & Ethics
Genetic Discrimination
Genetic Testing
Legislative Database

Educational Resources
Fact Sheets
National DNA Day
Talking Glossary

Careers & Training
Research Training
Educational Opps
Working at NHGRI

Newsroom

About NHGRI

Enhancing Peer Review Application Changes
Read about shortened and restructured application forms and instructions

NOW Highlights NOW

10K Genomes Project to Create Vertebrate Genome Zoo



Drs. Green and Felsenfeld discuss the project in this video interview

Recovery Act at NHGRI

The Human Genome Project

Read the story behind the Human Genome Project

Newsroom

Study Conclusively Ties Rare Disease Gene to Parkinson's
October 21, 2009

NHGRI Launches Improved Online Talking Glossary of Genetic Terms
October 20, 2009

NIH Funds Four Centers of Excellence in Genomic Science
October 19, 2009

Hay! First Analysis of Horse Genome



An international research team, led by researchers at the National Human Genome Research Institute, has found the genome of the domestic horse, *Equus caballus*, has been sequenced. The team's landmark analysis reveals the first complete genome sequence of a non-primate vertebrate, and provides a wealth of new insights into equine biology and evolution.

Horse genome sequence and analysis published
From NHGRI's Talking Glossary of Genetics and Genomics

1001 Genomes

A Catalog of *Arabidopsis thaliana* Genetic Variation.

Mutasyonların evrimsel önemi

- Eğer mutasyon olmasaydı evrim olmazdı
- ancak,
 - çok fazla mutasyon zararlı
 - çok az mutasyon ise etkisi az
 - ortaya çıkan varyasyon ile uyum arasında bir denge olmalı