# Genomlar ve Evrimleri

**Prof. Dr. Bektaş TEPE**

**Genel Biyoloji**

**Bölüm 21**

# Yaşam Ağacını Okumak

- Tüm canlıları birbirine bağlayan evrimsel ilişkilere “yaşam ağacı” adı verilir.
- İnsan ve şempanze, bu ağacın en yakın akraba iki dalını temsil eder.
- Yandaki figürde yer alan çocuk ve şempanze, ortak geçmişe sahip iki primat olarak aynı yaprağı incelemektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Benzerlikler ve Farklılıkların Genetik Temeli

- İnsan ile şempanze birbirine çok benzer olsa da konuşma gibi belirgin farklar bulunur.
- Bu farkların genetik temelleri, genom dizileme teknolojilerinin ilerlemesi ile araştırılmaktadır.
- İlerleyen kısımlarda, konuşma ile ilişkili FOXP2 genindeki türler arası farklılıklara değinilecektir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan ve Şempanze Genomlarının Karşılaştırılması

- Şempanze genomu, insan genomundan iki yıl sonra tam olarak dizilendi.
- Artık iki genomu baz baz karşılaştırabiliyor ve türler arasındaki ayırt edici özellikleri araştırabiliyoruz.
- Böylece bizi diğer primatlardan ayıran genetik değişiklikler ortaya çıkarılıyor.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Farklı Türlerin Genomlarının Dizilenmesi

- İnsan ve şempanze dışında; *E. coli*, mısır (*Zea mays*) ve meyve sineği gibi birçok türün genomu dizilenmiştir.
- Ayrıca ahtapot (*Octopus bimaculoides*) ve fil köpekbalığının (*Callorhinchus milii*) genomları da tam olarak aydınlatılmıştır.
- 2014 yılında, insanlara oldukça yakın bir tür olan Neandertal insanının (*Homo neanderthalensis*) genomu da yüksek kalitede dizilenmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genom Karşılaştırmalarının Önemi

- Bu tür genomları tek tek incelemek biyolojide yeni bilgiler sunmaktadır.
- Türler arası karşılaştırmalar, hangi gen setlerinin belirli gruplara özgü özellikleri kontrol ettiğini ortaya koyar.
- Bakterilerden bitkilere kadar farklı canlıların genomları, ortak atadan gelen kadim genlerimizi anlamayı sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genomik ve Biyoinformatik

- Çok sayıda türün genomunun tamamlanmasıyla yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır: genomik.
- Genomik, bir organizmadaki tüm genlerin ve aralarındaki ilişkilerin bütüncül olarak incelenmesidir.
- Bu büyük veri yığınını saklamak ve analiz etmek için biyoinformatik adı verilen disiplin gelişmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan Genom Projesinin Başlangıcı

- İnsan genomunun dizilenmesi, 1990 yılında İnsan Genom Projesi adıyla resmen başlatıldı.
- Proje, uluslararası ve kamu destekli büyük bir bilim konsorsiyumu tarafından yürütüldü.
- Altı ülkede 20 büyük dizileme merkezi ve birçok laboratuvar projeye katkı sağladı.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Projenin Tamamlanması

- İnsan genom dizisi 2003 yılında büyük ölçüde tamamlandı.
- Her bir kromozomun dizisi analiz edilip bilimsel makalelerle yayınlandı.
- Son olarak kromozom 1 ile ilgili çalışma 2006 yılında yayımlandı ve dizileme "neredeyse tamam" kabul edildi.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Nihai Amaç ve Büyük Veri Hacmi

- Her genom projesinin temel amacı, tüm kromozom dizilerinin eksiksiz belirlenmesidir.
- İnsan genomunda 3 milyar baz çiftinin dizilenmesi büyük bir teknik zorluktu.
- İlk aşamalarda dideoksi zincir sonlandırma yöntemi kullanıldı ve süreç önemli ölçüde otomasyona dayanıyordu.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Dizileme Hızındaki Büyük Artış

- 1980'lerde günde 1.000 baz çifti dizileyen laboratuvarlar üretken sayılıyordu.
- 2000 yılına gelindiğinde, her merkez saniyede 1.000 baz çifti dizileyebilir hale geldi.
- 2016'da yaygın kullanılan cihazlar 25 milyon baz çifti/saniye, bazı yeni teknikler ise 66 milyar baz çifti/saniye hızına ulaştı.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yüksek Verimli Dizileme Teknolojileri

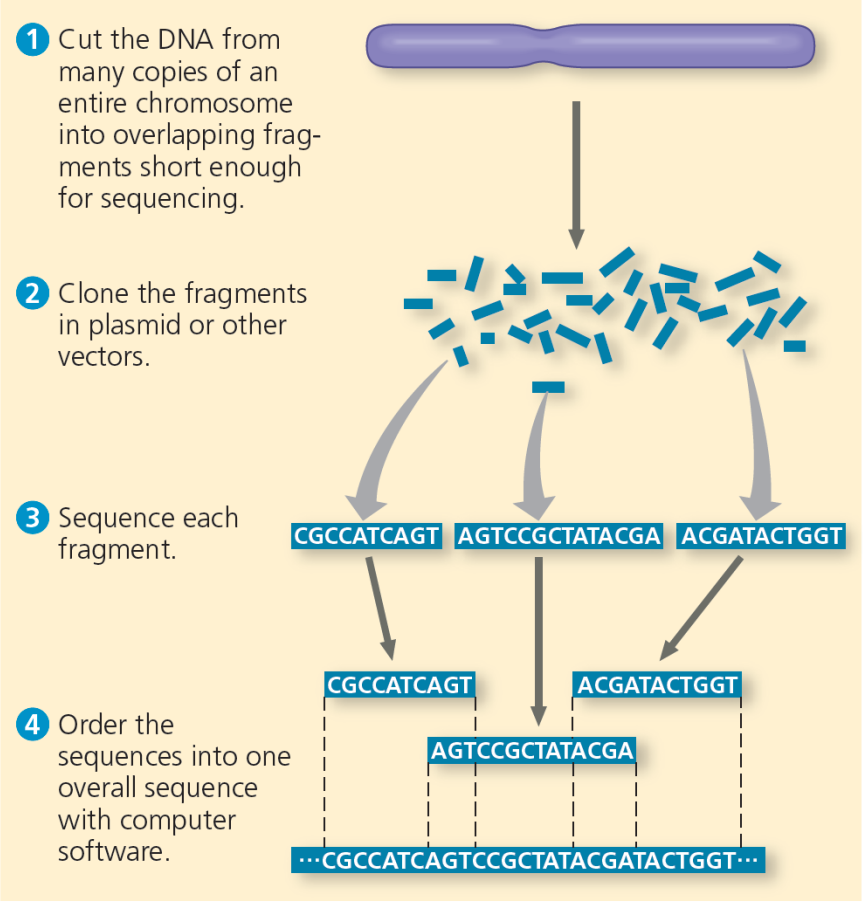
- Çok hızlı analiz yapan ve devasa veriler üreten cihazlara yüksek verimli (high-throughput) denir.
- Modern dizileme makineleri bu kategoriye girer ve genom çalışmalarının hızını çarpıcı biçimde artırır.
- Bu ilerlemeler, genom araştırmalarının ölçeğini tamamen değiştirmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İki Tamamlayıcı Yaklaşım

- Başlangıçta, eldeki genetik bilgilerin üzerine sistemli ve adım adım ilerleyen yöntem uygulanıyordu.
- 1998'de J. Craig Venter, Celera Genomics şirketiyle farklı bir strateji önerdi.
- Bu alternatif strateji tüm-genom "shotgun" yaklaşımıdır.

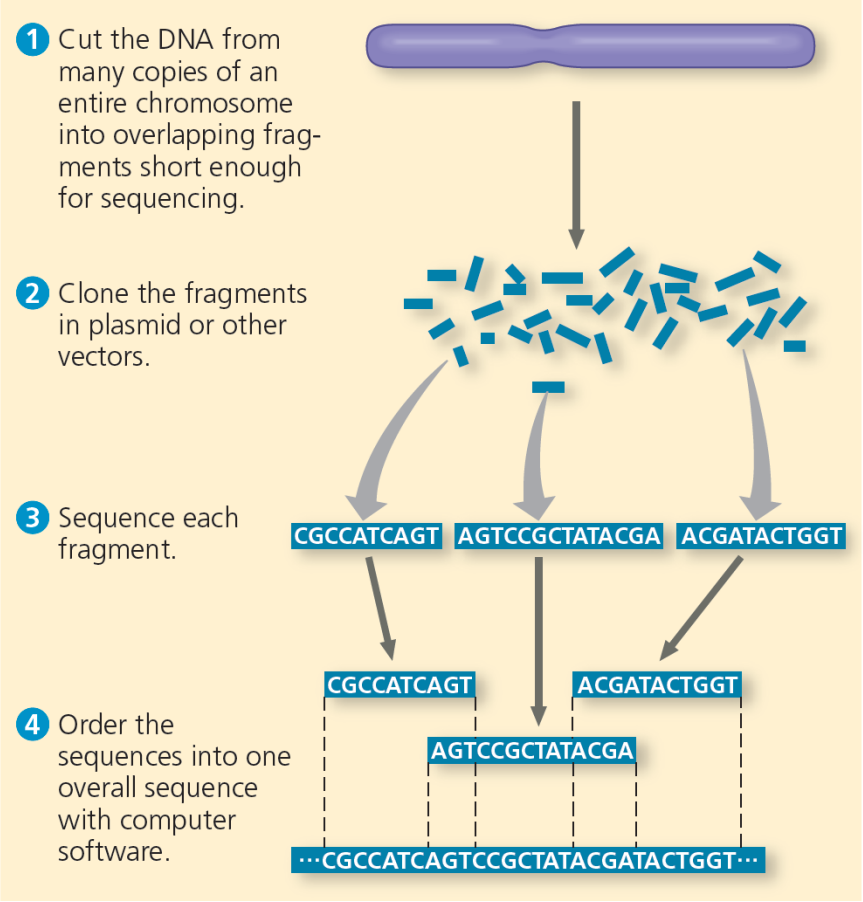



Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Shotgun Yaklaşımının Özelliği

- Shotgun yönteminde DNA rastgele parçalara ayrılır, klonlanır ve dizilenir.
- Bilgisayar yazılımları, çok sayıdaki kısa diziyi üst üste bindirerek tek bir bütün diziyi oluşturur.
- Böylece genom hızlı şekilde okunabilir hale gelir.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yeni Nesil Dizileme Teknikleri

- “Next-generation” teknikler shotgun yaklaşımını geliştirmiş ve çok daha hızlı hale getirmiştir.
- Çok küçük DNA parçaları aynı anda dizilenir ve bilgisayarlar bunları hızla birleştirir.
- Bu tekniklerde klonlama adımı gereksizdir, süreç daha pratik ilerler.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Maliyet ve Süre Açısından Büyük Değişim

- İlk insan genomunun dizilenmesi 13 yıl sürdü ve maliyeti 100 milyon dolar civarındaydı.
- James Watson'ın genomu 2007'de 4 ayda ve 1 milyon dolara dizilendi.
- 2016 itibarıyla 1.000 dolara, 1 günden kısa sürede bireysel genom dizilemek mümkündür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Metagenomik Yaklaşımı

- Metagenomikte, çevreden alınan bir örnekteki tüm türlerin DNA'sı birlikte dizilenir.
- Türleri ayrı ayrı kültüre almak gerekmez; bilgisayar yazılımları karışık veriyi türlere ayırır.
- Bu yöntem, insan bağırsak florası gibi mikroorganizma topluluklarını çalışmayı büyük ölçüde kolaylaştırmıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Metagenomiğin Uygulama Alanları

- Metagenomik, laboratuvarda kültüre alınması zor türler için güçlü bir araştırma yoludur.
- Kuzey Kutbu'ndaki eski toprak örneklerinde bile 50.000 yıl önce yaşamış türlerin izleri belirlenmiştir.
- Böylece ekosistemlerin tarihsel yapısı da anlaşılabilmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Dizilenmiş Verinin Yorumlanması

- Genom dizileri başlangıçta yalnızca peş peşe gelen A, T, C ve G harflerinden oluşur.
- Bu devasa bilgiyi anlamlandırmak yeni analiz yaklaşımlarını zorunlu kılar.
- Bir sonraki kısımda, genom verilerinin nasıl çözümlendiğine odaklanacağız.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Biyoinformatiğin Doğuşu ve İhtiyaç

- İnsan Genom Projesi sırasında her gün devasa miktarda DNA dizisi üretilmeye başlandı.
- Bu verileri organize etmek ve kayıt altında tutmak için ortak veri merkezlerine ihtiyaç duyuldu.
- Projenin hedeflerinden biri de kolay erişilebilir veri tabanları ve analiz yazılımlarının geliştirilmesiydi.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Merkezi Kaynakların Oluşturulması

- Biyoinformatik kaynaklarının araştırmacılar için erişilebilir olması, genom analiz hızını ciddi şekilde artırdı.
- Bu amaçla, ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi ve NIH, NCBI adlı kurumu kurdu.
- NCBI web sitesi, genomik çalışmalar için veri tabanları, yazılımlar ve kapsamlı bilgi kaynakları sunar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Uluslararası İş Birliği ile Genişleyen Veri Tabanları

- NCBI; Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarı, Japon DNA Veri Bankası ve Çin'deki BGI ile iş birliği içindedir.
- Bu büyük merkezlerin yanında, belirli alanlara yönelik daha dar kapsamlı veri tabanları sağlayan küçük laboratuvar siteleri de vardır.
- Örneğin bazı siteler sadece belirli kanser türlerindeki genetik değişikliklere odaklanır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# GenBank ve Artan Veri Miktarı

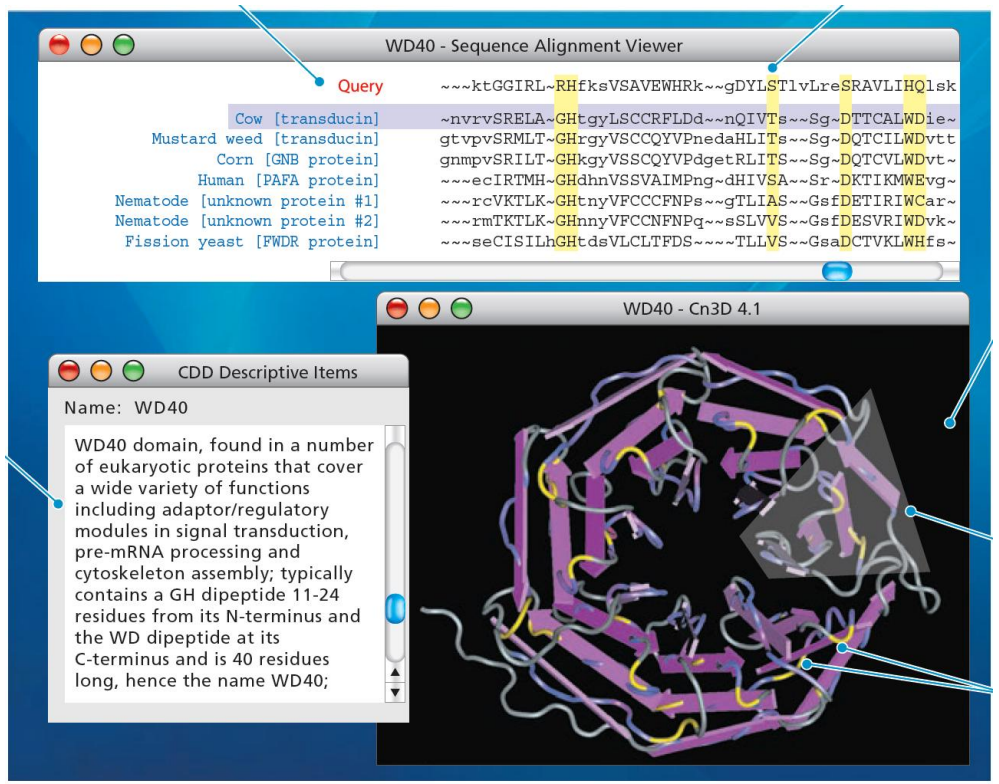
- GenBank, NCBI'nin DNA dizilerine ait ana veri tabanıdır.
- 2016 yılı itibarıyla 194 milyon genetik fragment ve toplamda 213 milyar baz çifti içerir.
- Veri tabanı sürekli güncellenir ve içeriği hızla artmaya devam eder.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# BLAST ve Diğer Analiz Yazılımları

- BLAST, bir DNA dizisinin GenBank'taki tüm dizilerle karşılaştırılmasını sağlar.
- Protein dizilerini karşılaştırabilen yazılımlar da mevcuttur.
- Başka bir program, korunmuş protein bölgelerini belirleyip üç boyutlu modellerini gösterebilir.

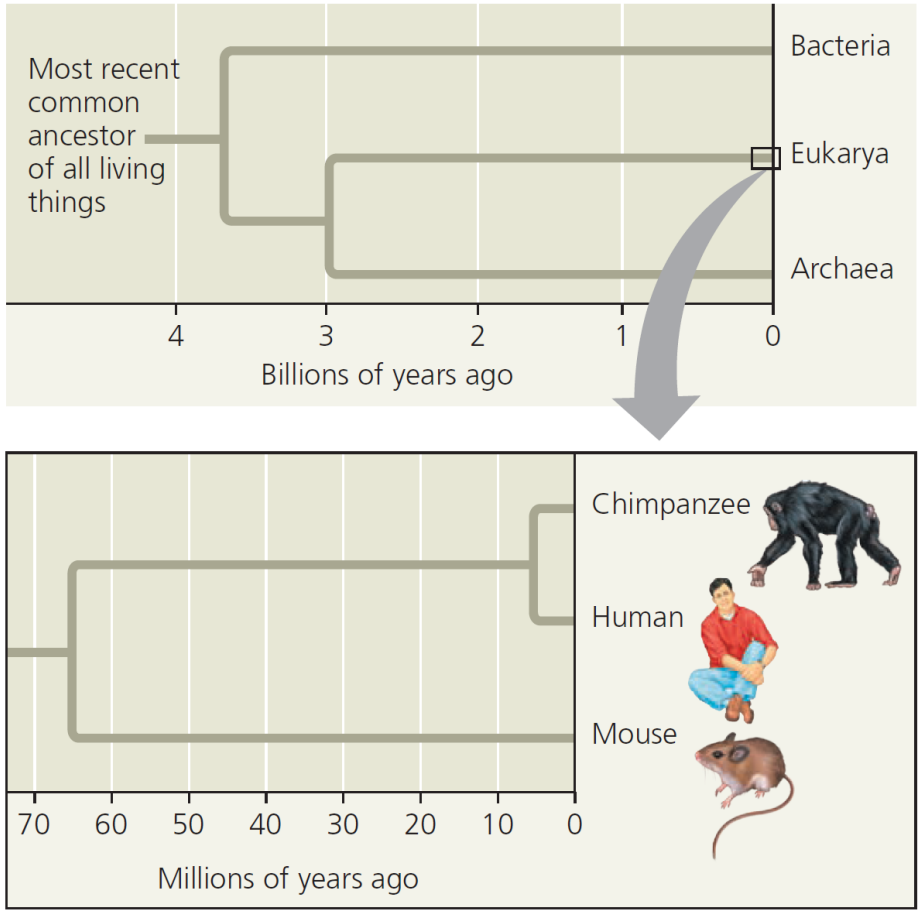



Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Evrimsel İlişkileri Anlamaya Yönelik Araçlar

- Birden fazla DNA ya da protein dizisini hizalayabilen yazılımlar vardır.
- Bu yazılımlar, diziler arasındaki benzerliklere dayanarak evrimsel ağaçlar oluşturabilir.
- Böyle bir ağacın örneği yanda gösterilmektedir.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Üç Boyutlu Protein Yapılarının Depolanması

- Rutgers Üniversitesi ve UC San Diego tarafından yönetilen Protein Data Bank, çözümlenmiş tüm 3D protein yapılarını içerir.
- Bu yapıların uzaysal görünümü döndürülerek farklı açılardan incelenebilir.
- Ders notlarınızdaki birçok protein yapısı bu veri tabanından elde edilmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Araştırmacılar İçin Ücretsiz Bilgi Kaynakları

- Tüm bu kaynaklar dünya çapındaki araştırmacılar için ücretsiz olarak erişime açıktır.
- Bu durum, genom analizi ve biyolojik keşiflerin hızla ilerlemesini sağlamaktadır.
- Şimdi, bilim insanlarının bu verilerle hangi soruları yanıtlayabildiğine bakalım.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Protein Kodlayan Genlerin Belirlenmesi

- Artık araştırmacılar genleri doğrudan DNA dizileri üzerinden inceleyebilmektedir.
- Ancak uzun dizilerde hangi kısmın gerçekten gen olduğunu belirlemek zorlu bir süreçtir.
- Bu sürece ‘gen anotasyonu’ adı verilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen Anotasyonunda İlk Adım: Bilgisayar Analizleri

- Bilgisayar yazılımları, gen varlığına işaret eden dizisel sinyalleri tarar.
- Başlangıç/bitiş kodonları, RNA ekleme bölgeleri gibi belirgin işaretler değerlendirilir.
- Ayrıca cDNA'lardan elde edilmiş EST dizileri, bilinen mRNA'lara karşı sorgulanır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genlerin Tanımlanmasında Karşılaştırmalı Analizler

- İnsan genlerinin yaklaşık yarısı proje öncesinde bilinmesine rağmen, diğerleri dizileme ile keşfedildi.
- Yeni bulunan genler, önce diğer canlılardaki bilinen genlerle karşılaştırılarak incelenir.
- Genetik kodun fazlalığı nedeniyle, karşılaştırmalar genelde protein dizileri üzerinden yapılır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genin Gerçekten İfade Edildiğinin Kanıtlanması

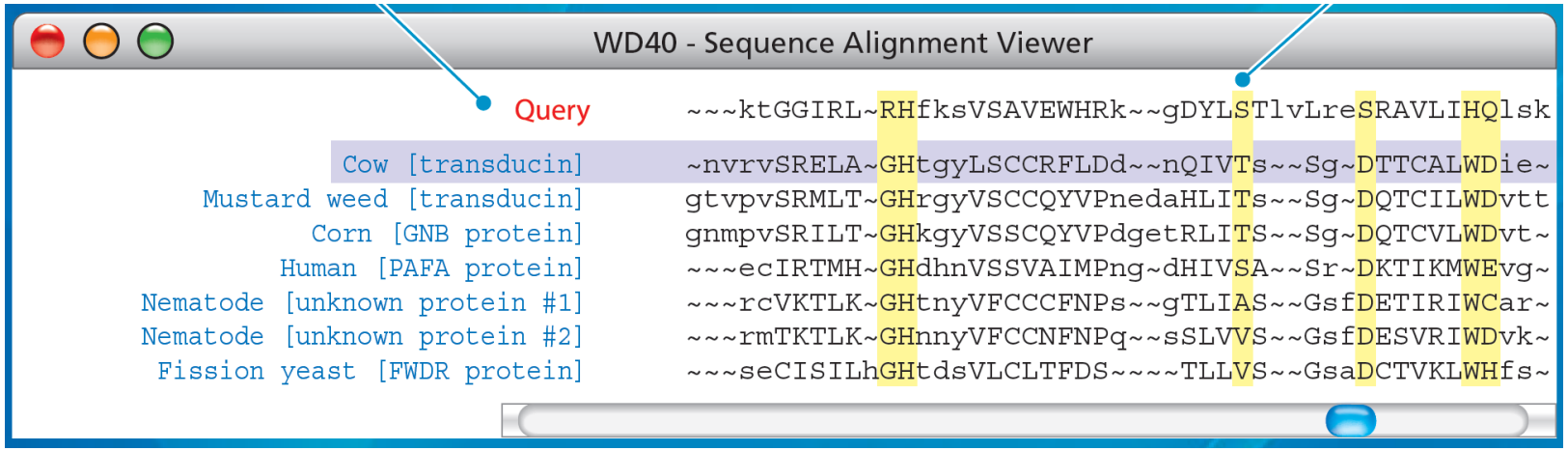
- Bir genin varlığını doğrulamak için o bölgeden RNA üretildiği gösterilmelidir.
- Bu amaçla RNA-seq gibi yöntemler kullanılır.
- Böylece genin canlıda işlevsel olarak yer aldığı anlaşılır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bilinen Protein Domeinleri ile Eşleşmeler

- Bazı yeni gen dizileri, diğer türlerde işlevi bilinen protein bölgeleri ile eşleşebilir.
- Örneğin muskmelon bitkisindeki bir araştırmada WD40 domain ile kısmi benzerlik bulunması heyecan vericidir.
- Bu bölgeler, hücre içi sinyal iletiminde görev yapan proteinlerde yaygındır.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Hiçbir Benzerliği Olmayan Yeni Genler

- Bazı yeni genlerin ise hiç bilinen bir dizisel benzerliği olmayabilir.
- *E. coli* genomu dizilendiğinde genlerin yaklaşık üçte biri bu durumdaydı.
- Bu tür genlerde protein işlevi, yapı analizi ve fonksiyonel deneylerle ortaya çıkarılır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Fonksiyonel Analiz ve Gen Susturma Yaklaşımları

- Gen işlevini anlamak için, genin baskılanarak fenotipteki değişimin gözlenmesi sık kullanılan bir yöntemdir.
- Bu tür fonksiyonel denemelerde CRISPR-Cas9 sistemi yaygın şekilde kullanılmaktadır.
- Böylece proteinin görevine dair net kanıtlar elde edilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genleri Sistem Düzeyinde Anlamak

- Biyoinformatik, çok geniş gen kümelerini ve aralarındaki etkileşimleri incelememize güçlü bir hesaplama desteği sağlar.
- Bu yaklaşım, farklı türlerin genomlarının karşılaştırılması için de kullanılmaktadır.
- Genomik çalışmalar, genom organizasyonu, gen ekspresyonu, embriyonik gelişim ve evrim gibi temel biyolojik sorulara yeni bakış açıları kazandırır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# ENCODE Projesinin Amacı

- ENCODE projesi, 2003–2012 yılları arasında yürütülen uzun soluklu bir araştırma girişimidir.
- Hedef, insan genomundaki işlevsel tüm unsurların belirlenmesidir.
- Bu amaçla, farklı kültür hücreleri üzerinde çok sayıda deneysel teknik kullanılmıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# ENCODE Projesinin Odak Noktaları

- Araştırmacılar protein kodlayan genleri ve kodlamayan RNA genlerini belirlemeye çalışmıştır.
- Gen ekspresyonunu düzenleyen güçlendirici (enhancer) bölgeler ve promotörler kapsamlı biçimde taranmıştır.
- DNA ve histon modifikasyonları ile kromatin yapısı incelenmiştir; bunlar diziyi değiştirmeden ekspresyonu etkiledikleri için “epigenetik” özellikler olarak tanımlanmıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# ENCODE Projesinin Kapsamı ve Önemi

- Projenin ikinci fazında 32 araştırma grubundan 440'tan fazla bilim insanı görev almıştır.
- 2012'de tamamlanan bu faz, 1600'den fazla büyük veri setini içeren 30 makalenin eşzamanlı olarak yayımlanmasıyla sonuçlanmıştır.
- Bu sayede, farklı deneylerin sonuçları birbiriyle karşılaştırılabilmiş ve insan genomu çok daha bütünsel olarak anlaşılmıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genomun Transkripsiyon Çeşitliliği

- İncelenen hücre tiplerinin en az birinde genomun yaklaşık %75'inin transkribe edildiği belirlenmiştir.
- Buna karşın, genomun yalnızca %2'den azı protein kodlamaktadır.
- Genomun en az %80'ini oluşturan DNA elementlerine biyokimyasal işlevler atfedilmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Model Organizma Genomları ile Karşılaştırma

- *Caenorhabditis elegans* ve *Drosophila melanogaster* gibi model canlılar üzerinde benzer genom analizleri yapılmaktadır.
- Bu türlerde DNA teknolojisi ile deneysel testler yapılabilmesi, insan genomunun işleyişini anlamaya katkı sağlar.
- Böylece potansiyel olarak işlevsel görünen DNA bölgelerinin aktiviteleri doğrudan sınanabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Roadmap Epigenomik Projesi

- ENCODE kültür hücreleriyle sınırlı olduğu için klinik uygulamalara geçişi zorlaştırmıştır.
- Roadmap Epigenomics Projesi, yüzlerce insan hücre tipi ve dokusunun epigenomunun kapsamlı olarak tanımlanmasını hedeflemiştir.
- Odak noktaları arasında kök hücreler, sağlıklı yetişkin dokuları ve kanser ile nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklarla ilişkili dokular bulunmaktadır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Roadmap Epigenomik Projesinin Çıktıları

- 2015 yılında 111 dokuya ait epigenom verileri raporlanmıştır.
- Sekonder tümör hücrelerinin epigenom profillerine bakarak orijinal tümör dokusunun belirlenebildiği bulunmuştur.
- Bu sonuçlar, epigenomik bilginin tıbbi tanı açısından yüksek potansiyel taşıdığını göstermiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Proteomik ve Hücresel İşlevler

- Genom dizileme çalışmalarındaki ilerlemeler, protein kümelerinin sistematik olarak incelendiği proteomik yaklaşımları teşvik etmiştir.
- Proteom, bir hücrenin ya da hücre grubunun ürettiği tüm proteinleri ifade eder.
- Hücre aktivitelerini esas olarak proteinler yürüttüğü için, nerede ve ne zaman sentezlendiklerinin anlaşılması kritik önemdedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Sistem Biyolojisine Geçiş

- Genomik ve proteomik, yaşamı daha bütüncül bir bakışla incelememizi sağlar.
- Araştırmacılar, hücre ve organizmaların işleyişine katkı sağlayan tüm gen ve proteinlerin kataloglarını oluşturmaktadır.
- Odak noktası, tek tek parçalardan çok, bu parçaların biyolojik sistemlerdeki bütünleşik işlevleridir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Sistem Biyolojisinin Amacı

- Sistem biyolojisi, bir sistemdeki parçaların etkileşimlerini inceleyerek tüm sistemin dinamik davranışlarını anlamayı hedefler.
- Bu yaklaşım, büyük veri kullanımı nedeniyle büyük ölçüde gelişmiş bilgisayar teknolojileri ve biyoinformatiğe dayanır.
- Böylece hücresel ve organizmasal açıklamaları daha gerçekçi modellerle yapmak mümkün olur.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen ve Protein Etkileşim Ağlarının Haritalanması

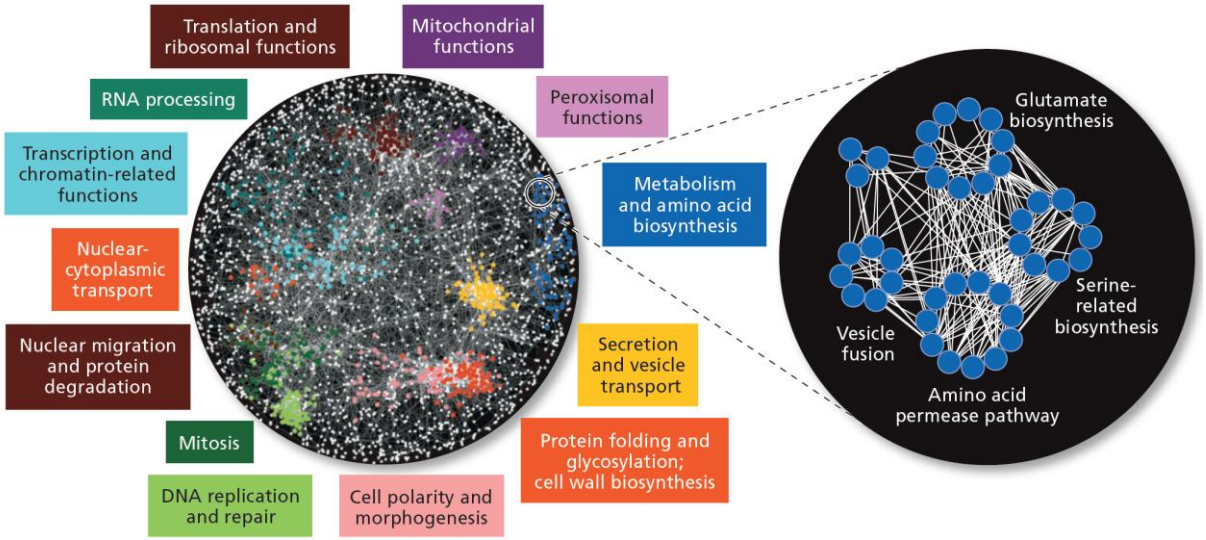
- Sistem biyolojisinin önemli hedeflerinden biri, gen ve protein etkileşim ağlarını tanımlamaktır.
- *Saccharomyces cerevisiae*'da çift gen silme denemeleriyle protein etkileşimleri analiz edilmiştir.
- Çift mutantların koloni büyüklüklerine bakılarak gen ürünlerinin birlikte işlev görüp görmediği anlaşılmıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Hücresel Etkileşimlerin Görselleştirilmesi

- Araştırmacılar, etkileşim benzerliklerine göre proteinleri model üzerinde konumlandırmıştır.
- Bu işlem, ağ şeklinde bir "fonksiyonel harita" oluşturulmasını sağlamıştır.
- Çalışma sonucu elde edilen etkileşim haritası yanda gösterilmektedir.
- Bu kadar çok proteinin entegrasyonu için güçlü bilgisayar sistemleri ve özel yazılımlar geliştirilmiştir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kanser Araştırmalarında Sistem Biyolojisi

- The Cancer Genome Atlas, çoklu gen ve gen ürünlerinin birlikte analiz edildiği önemli bir sistem biyolojisi projesidir.
- Amaç, biyolojik sistemlerdeki değişimlerin kansere nasıl yol açtığını anlamaktır.
- Bu çalışma, National Cancer Institute ve NIH iş birliğinde yürütülmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Pilot Proje ve Hedeflenen Kanser Türleri

- Üç yıllık pilot proje, akciğer kanseri, over kanseri ve glioblastoma'daki ortak mutasyonları belirlemeyi amaçlamıştır.
- Kanser hücreleriyle normal hücrelerin gen dizileri ve gen ekspresyonları karşılaştırılmıştır.
- Glioblastoma üzerinde yapılan çalışma, bilinen bazı genlerin rolünü doğrulamış ve birkaç yeni gen adayını ortaya koymuştur.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Projenin Genişletilmesi

- Elde edilen başarılar nedeniyle proje, insanlarda yaygın ve ölümcül görülen on farklı kanser türünü de kapsayacak şekilde genişletilmiştir.
- Böylece farklı kanser tiplerinin moleküler temeli daha kapsamlı biçimde incelenebilmektedir.
- Bu yaklaşım, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yüksek Verimlilikteki Teknolojilerin Kullanımı

- Hızlı ve ucuzlayan yüksek verimli analiz teknikleri kansere yönelik çalışmalarda daha yaygın hâle gelmiştir.
- Sadece protein kodlayan genlerin değil, tüm tümör genomlarının dizilenmesi hedeflenmektedir.
- Bu sayede ortak kromozomal anomaliler ve diğer tutarlı genomik değişiklikler saptanabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Mikroarray ve RNA-Seq Yaklaşımları

- Silikon ve cam üzerine yerleştirilmiş gen çipleri, kanser hastalarındaki gen ekspresyonlarını analiz etmek için kullanılmaktadır.
- RNA-Seq teknolojisi giderek mikroarray analizinin yerini almaktadır.
- Kanserde aşırı ya da düşük düzeyde ifade edilen genlerin belirlenmesi kişiye özgü tedavi fırsatı sunar.

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları

- Bu çalışmalar sayesinde kanser alt tipleri daha net biçimde sınıflandırılabilmektedir.
- Örneğin, meme kanserinde daha rafine tedavi seçenekleri geliştirilmiştir.
- Tedavilerde hastanın genetik yapısı ve tümörün moleküler özelliklerine göre karar verilmesi mümkün olur.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genetik Bilginin Tıpta Kullanımı

- Gelecekte tıbbi kayıtlarda bireylerin DNA dizilerinin yer alması beklenmektedir.
- Bu dizilerde hastalıklara yatkınlık oluşturan bölgeler işaretlenebilir.
- Böylece hastalıklar ortaya çıkmadan önce önlem almak veya daha etkili tedaviler uygulamak mümkün olabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Moleküler Düzeyde Ortaya Çıkan Özellikler

- Sistem biyolojisi, moleküler düzeyde ortaya çıkan yeni özellikleri açıklamada oldukça etkilidir.
- Her biyolojik organizasyon seviyesinde, alttaki yapıtaşlarının düzenlenişine bağlı olarak yeni özellikler ortaya çıkar.
- Genetik sistemlerin bileşenleri ve etkileşimleri anlaşıldıkça bütün organizmalar hakkındaki bilgimiz de derinleşir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genom Büyüklüğü ve Gen Sayısı

- Tamamlanmış binlerce genom dizisi vardır ve on binlercesi hâlen taslak durumdadır.
- Tamamlanmış genomlar arasında yaklaşık 5.000 bakteri ve 242 arkea genomu bulunmaktadır.
- 283 ökaryotik türün dizisi tamamlanmış olup 2.635'i kalıcı taslak durumundadır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genom Boyutu: Prokaryot–Ökaryot Karşılaştırması

- Prokaryot genomları genellikle 1–6 Mb arasında değişir; örneğin *E. coli* genomu 4.6 Mb'dır.
- Arkea genomları da çoğunlukla bu aralığa yakındır.
- Ökaryot genomları daha büyüktür: *Saccharomyces cerevisiae* yaklaşık 12 Mb, insanlar ise 3.000 Mb genom büyüklüğüne sahiptir.

**Genome Sizes and Estimated Numbers of Genes***

| Organism | Haploid Genome Size (Mb) | Number of Genes | Genes per Mb |
|---|---|---|---|
| **Bacteria** | | | |
| *Haemophilus influenzae* | 1.8 | 1,700 | 940 |
| *Escherichia coli* | 4.6 | 4,400 | 950 |
| **Archaea** | | | |
| *Archaeoglobus fulgidus* | 2.2 | 2,500 | 1,130 |
| *Methanosarcina barkeri* | 4.8 | 3,600 | 750 |
| **Eukaryotes** | | | |
| *Saccharomyces cerevisiae* (yeast, a fungus) | 12 | 6,300 | 525 |
| *Urticularia gibba* (floating bladderwort) | 82 | 28,500 | 348 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematode) | 100 | 20,100 | 200 |
| *Arabidopsis thaliana* (mustard family plant) | 120 | 27,000 | 225 |
| *Drosophila melanogaster* (fruit fly) | 165 | 14,000 | 85 |
| *Daphnia pulex* (water flea) | 200 | 31,000 | 155 |
| *Zea mays* (corn) | 2,300 | 32,000 | 14 |
| *Ailuropoda melanoleuca* (giant panda) | 2,400 | 21,000 | 9 |
| *Homo sapiens* (human) | 3,000 | < 21,000 | 7 |
| *Paris japonica* (Japanese canopy plant) | 149,000 | ND | ND |

*Some values given here are likely to be revised as genome analysis continues. Mb = million base pairs. ND = not determined.

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genom Boyutu Fenotiple İlişkili mi?

- Ökaryot genom büyüklükleri arasında fenotip ile doğrudan bir ilişki görülmemektedir.
- Bazı bitkiler çok büyük genomlara sahipken, bazıları çok daha küçük genomlara sahiptir.
- Genom boyutları tek hücreli ökaryotlardan bitkilere kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Örnek Genom Boyutları

- *Paris japonica*, yaklaşık 149 milyar baz çifti ile oldukça büyük bir genom taşır.
- *Utricularia gibba* ise sadece 82 Mb'lık çok küçük bir genoma sahiptir.
- Tek hücreli *Polychaos dubium*'un genomu 670 milyar baz çiftiyle son derece büyüktür.
- Aynı hayvan grubu içinde dahi geniş genom farklılıkları bulunabilir; örneğin bazı çekirgelerin genomu meyve sineğinden 11 kat büyüktür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Prokaryot ve Ökaryotlarda Gen Sayısı

- Bakteri ve arkelerde gen sayısı genellikle ökaryotlara göre daha azdır.
- Serbest yaşayan prokaryotlarda yaklaşık 1.500–7.500 gen bulunur.
- Ökaryotlarda ise gen sayısı tek hücreli mantarlarda yaklaşık 5.000, bazı çok hücreli türlerde 40.000'in üzerine kadar çıkabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen Sayısı ve Genom Boyutu İlişkisi

- Ökaryotlarda gen sayısı, genom büyüklüğünü düşündüğümüzde beklenenden daha düşüktür.
- Örneğin *C. elegans* genomu 100 Mb büyüklüğünde olup yaklaşık 20.100 gene sahiptir.
- *Drosophila melanogaster* genomu daha büyüktür (165 Mb), ancak yalnızca yaklaşık 14.000 gene sahiptir.

**Genome Sizes and Estimated Numbers of Genes***

| Organism | Haploid Genome Size (Mb) | Number of Genes | Genes per Mb |
|---|---|---|---|
| **Bacteria** | | | |
| *Haemophilus influenzae* | 1.8 | 1,700 | 940 |
| *Escherichia coli* | 4.6 | 4,400 | 950 |
| **Archaea** | | | |
| *Archaeoglobus fulgidus* | 2.2 | 2,500 | 1,130 |
| *Methanosarcina barkeri* | 4.8 | 3,600 | 750 |
| **Eukaryotes** | | | |
| *Saccharomyces cerevisiae* (yeast, a fungus) | 12 | 6,300 | 525 |
| *Urticularia gibba* (floating bladderwort) | 82 | 28,500 | 348 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematode) | 100 | 20,100 | 200 |
| *Arabidopsis thaliana* (mustard family plant) | 120 | 27,000 | 225 |
| *Drosophila melanogaster* (fruit fly) | 165 | 14,000 | 85 |
| *Daphnia pulex* (water flea) | 200 | 31,000 | 155 |
| *Zea mays* (corn) | 2,300 | 32,000 | 14 |
| *Ailuropoda melanoleuca* (giant panda) | 2,400 | 21,000 | 9 |
| *Homo sapiens* (human) | 3,000 | < 21,000 | 7 |
| *Paris japonica* (Japanese canopy plant) | 149,000 | ND | ND |

*Some values given here are likely to be revised as genome analysis continues. Mb = million base pairs. ND = not determined.

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan Gen Sayısı Beklentileri

- İnsan genomu 3.000 Mb ile *C. elegans* ve *Drosophila*'dan çok daha büyüktür.
- İnsan Genom Projesi başlangıcında 50.000–100.000 gen tahmin edilmekteydi.
- Ancak ENCODE verileri, insan genomunda 21.000'den az gen bulunduğunu göstermiştir; bu durum bilim insanlarını oldukça şaşırtmıştır.

**Genome Sizes and Estimated Numbers of Genes***

| Organism | Haploid Genome Size (Mb) | Number of Genes | Genes per Mb |
|---|---|---|---|
| **Bacteria** | | | |
| *Haemophilus influenzae* | 1.8 | 1,700 | 940 |
| *Escherichia coli* | 4.6 | 4,400 | 950 |
| **Archaea** | | | |
| *Archaeoglobus fulgidus* | 2.2 | 2,500 | 1,130 |
| *Methanosarcina barkeri* | 4.8 | 3,600 | 750 |
| **Eukaryotes** | | | |
| *Saccharomyces cerevisiae* (yeast, a fungus) | 12 | 6,300 | 525 |
| *Urticularia gibba* (floating bladderwort) | 82 | 28,500 | 348 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematode) | 100 | 20,100 | 200 |
| *Arabidopsis thaliana* (mustard family plant) | 120 | 27,000 | 225 |
| *Drosophila melanogaster* (fruit fly) | 165 | 14,000 | 85 |
| *Daphnia pulex* (water flea) | 200 | 31,000 | 155 |
| *Zea mays* (corn) | 2,300 | 32,000 | 14 |
| *Ailuropoda melanoleuca* (giant panda) | 2,400 | 21,000 | 9 |
| *Homo sapiens* (human) | 3,000 | < 21,000 | 7 |
| *Paris japonica* (Japanese canopy plant) | 149,000 | ND | ND |

*Some values given here are likely to be revised as genome analysis continues. Mb = million base pairs. ND = not determined.

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Daha Az Genle Daha Fazla Protein

- İnsanlar ve diğer omurgalılar, genlerinden daha fazla protein üretebilmektedir.
- Bunun en önemli nedeni, RNA transkriptlerinin alternatif olarak ekzonlanmasıdır (alternative splicing).
- Tipik bir insan geni yaklaşık 10 ekzona sahiptir ve bu ekzonlar farklı şekillerde birleştirilir.
- Bazı genler yüzlerce farklı polipeptid formu oluşturabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Protein Çeşitliliğini Artıran Ek Faktörler

- Farklı hücre tiplerinde ya da gelişim evrelerinde, polipeptitlerde eklenme veya bölünme gibi post-translasyonel değişiklikler görülebilir.
- miRNA gibi küçük düzenleyici RNA'ların keşfi de bu çeşitliliğe katkı sağlamıştır.
- Bu düzenleme mekanizmalarının bazı canlılarda daha fazla karmaşıklık yarattığı düşünülmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen Yoğunluğu (Gene Density) Karşılaştırmaları

- Gen yoğunluğu, belirli uzunluktaki DNA içinde kaç gen bulunduğunu gösterir.
- Prokaryot genomları daha küçük olmasına rağmen, gen yoğunlukları yüksektir.
- İnsanlarda ise genom, bakterilerden yüzlerce ila binlerce kat daha fazla baz çifti içerirken, yalnızca 5–15 kat daha fazla gen vardır.

**Genome Sizes and Estimated Numbers of Genes***

| Organism | Haploid Genome Size (Mb) | Number of Genes | Genes per Mb |
|---|---|---|---|
| **Bacteria** | | | |
| *Haemophilus influenzae* | 1.8 | 1,700 | 940 |
| *Escherichia coli* | 4.6 | 4,400 | 950 |
| **Archaea** | | | |
| *Archaeoglobus fulgidus* | 2.2 | 2,500 | 1,130 |
| *Methanosarcina barkeri* | 4.8 | 3,600 | 750 |
| **Eukaryotes** | | | |
| *Saccharomyces cerevisiae* (yeast, a fungus) | 12 | 6,300 | 525 |
| *Urticularia gibba* (floating bladderwort) | 82 | 28,500 | 348 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematode) | 100 | 20,100 | 200 |
| *Arabidopsis thaliana* (mustard family plant) | 120 | 27,000 | 225 |
| *Drosophila melanogaster* (fruit fly) | 165 | 14,000 | 85 |
| *Daphnia pulex* (water flea) | 200 | 31,000 | 155 |
| *Zea mays* (corn) | 2,300 | 32,000 | 14 |
| *Ailuropoda melanoleuca* (giant panda) | 2,400 | 21,000 | 9 |
| *Homo sapiens* (human) | 3,000 | < 21,000 | 7 |
| *Paris japonica* (Japanese canopy plant) | 149,000 | ND | ND |

*Some values given here are likely to be revised as genome analysis continues. Mb = million base pairs. ND = not determined.

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen Yoğunluğunun Düşük Olmasının Nedeni

- Ökaryot genomlarının büyük bölümü protein kodlamaz ve bilinen bir RNA ürününe de dönüşmez.
- Düzenleyici DNA dizileri daha karmaşıktır ve genler arasında geniş aralıklar bulunur.
- Tek hücreli ökaryotlarda bile gen yoğunluğu prokaryotlara göre daha düşüktür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bakteriyel Genlerde İntron Bulunmaz

- Bakterilerde DNA'nın neredeyse tamamı protein, tRNA veya rRNA genlerinden oluşur.
- Bazı kısa düzenleyici bölgeler dışında kodlanmayan dizi çok azdır.
- Bakterilerde protein kodlayan genler intron içermez.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan Genomunda Kodlamayan DNA Fazlalığı

- İnsanlarda kodlamayan DNA miktarı bakterilere göre 10.000 kat daha fazladır.
- İnsan genlerinin uzun olmasının başlıca nedeni intronlardır.
- Ortalama bir insan geni 27.000 baz çifti uzunluğundayken, bakteriyel genler yaklaşık 1.000 baz çiftidir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genler Arası Kodlamayan DNA

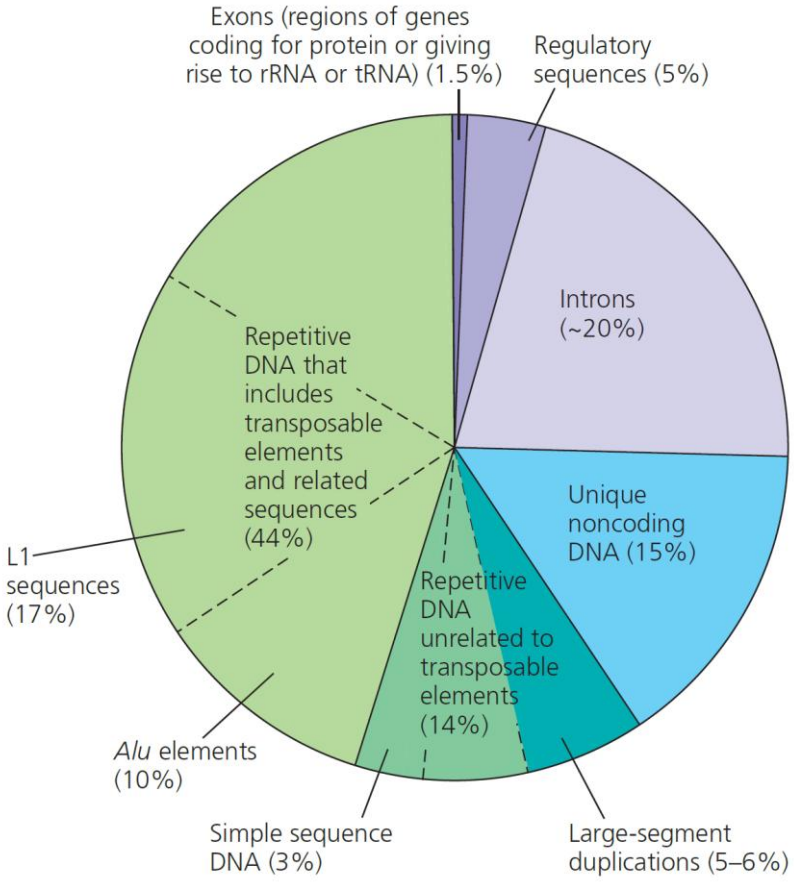
- Çok hücreli ökaryotlarda, genler arasında çok geniş kodlamayan DNA bölgeleri bulunur.
- Bu bölgeler, düzenleyici elementler nedeniyle karmaşık organizasyon gösterir.
- Bir sonraki kısımda, bu geniş DNA bölgelerinin insan genomundaki yapısından ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kodlamayan DNA'nın Çokluğu

- Çok hücreli ökaryot genomlarının büyük kısmı protein kodlamayan DNA'dan oluşur.
- İnsan genomunun yalnızca yaklaşık %1.5'i proteinleri veya rRNA/tRNA'ları kodlar ya da onlara dönüştürülür.
- Yandaki figür, insan genomundaki diğer %98.5'lik bölümün yapısını göstermektedir.
- Kodlayan genlere odaklanmış olsak da, genomdaki en büyük pay kodlamayan bölgelere aittir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan Genomunda Düzenleyici Bölgeler ve İntronlar

- Genlere bağlı düzenleyici bölgeler genomun yaklaşık %5'ini oluşturur.
- İntronlar ise insan genomunun yaklaşık %20'sini kapsar.
- Geriye kalan bölgeler, işlevsel genler arasında yer alır ve çoğunlukla kodlamayan DNA'dır.
- Bunlar arasında gen parçaları ve zamanla işlevini yitirmiş pseudogenler bulunur.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Tek Kopyalı Kodlamayan DNA

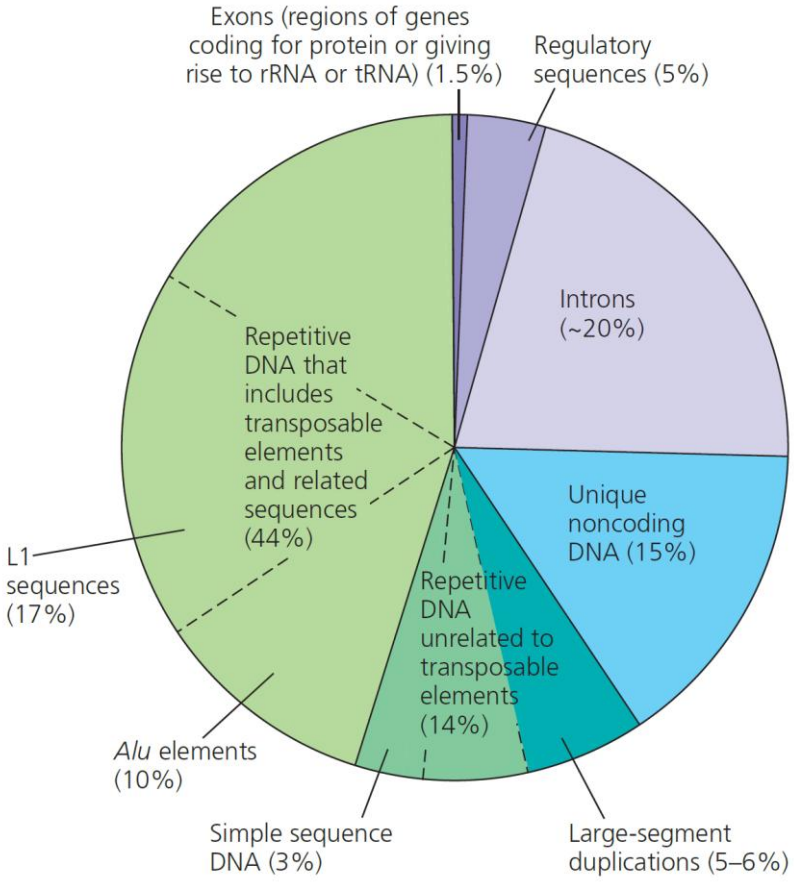
- Genomda benzersiz (tek kopyalı) kodlamayan DNA bölgeleri bulunur.
- Bu bölgeler, pseudogenler ve küçük gen parçalarını içerebilir.
- Küçük kodlamayan RNA'ları kodlayan genler, intronlar ile benzersiz kodlamayan DNA arasında dağılmış az bir yüzdelik oluşturur.
- Ancak bunların toplam oranı düşük seviyededir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Tekrarlayan DNA'nın Genomdaki Baskınlığı

- İnsan genomundaki kodlamayan DNA'nın büyük kısmı tekrarlayan dizilerden oluşur.
- Tekrarlayan DNA, genomda birden fazla kopyası bulunan dizilerdir.
- Genom yerleşimleri genler arasında olup geniş alan kaplar.
- Yandaki görsel bu dağılımı görsel olarak da ortaya koymaktadır.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# “Çöp DNA” Kavramının Çöküşü

- Kodlamayan DNA geçmişte “junk DNA” olarak adlandırılmıştır.
- Ancak farklı türlerin genom karşılaştırmaları, bu DNA bölgelerinin korunmuş olduğunu göstermektedir.
- İnsan, fare ve sıçan genomlarında yaklaşık 500 bölge tamamen aynıdır.
- Bu yüksek korunma düzeyi, işlevsel rollerinin olduğunu güçlü şekilde düşündürmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# ENCODE Bulgularının Önemi

- ENCODE projesi, kodlamayan DNA'nın büyük bir bölümünün önemli işlevlere sahip olduğunu göstermiştir.
- Düzenleme, kromatin yapısı ve gen ifadesi gibi birçok süreçte rol oynar.
- Genom yapısının evrimsel süreçleri anlamamızda önemli bir anahtar olduğu vurgulanmaktadır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonların Keşfi

- Hem prokaryot hem de ökaryot genomlarında hareket edebilen DNA segmentleri bulunur.
- Bu hareketli DNA parçalarına transpozon (transposable element) denir.
- İnsan genomundaki tekrarlayan DNA'nın yaklaşık %75'i transpozon kökenlidir; bu da genomun %44'üne karşılık gelir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Barbara McClintock'un Çalışmaları

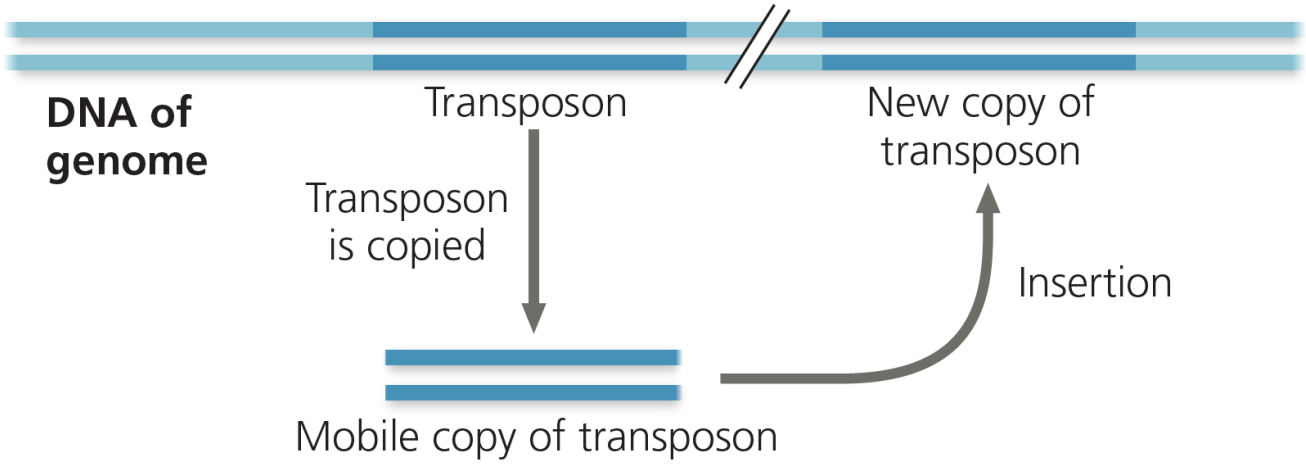
- 1940–1950'lerde mısır bitkisi üzerinde yaptığı çalışmalarla transpozonların varlığını ortaya koymuştur.
- Mısır tanelerindeki renk değişimlerini açıklayabilmek için DNA'nın yer değiştirdiğini öne sürmüştür.
- Başlangıçta şüpheyle karşılansa da bulguları sonradan doğrulanmıştır.
- McClintock bu öncü keşfiyle 1983'te Nobel Ödülü almıştır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonlar ve Hareket Mekanizmaları

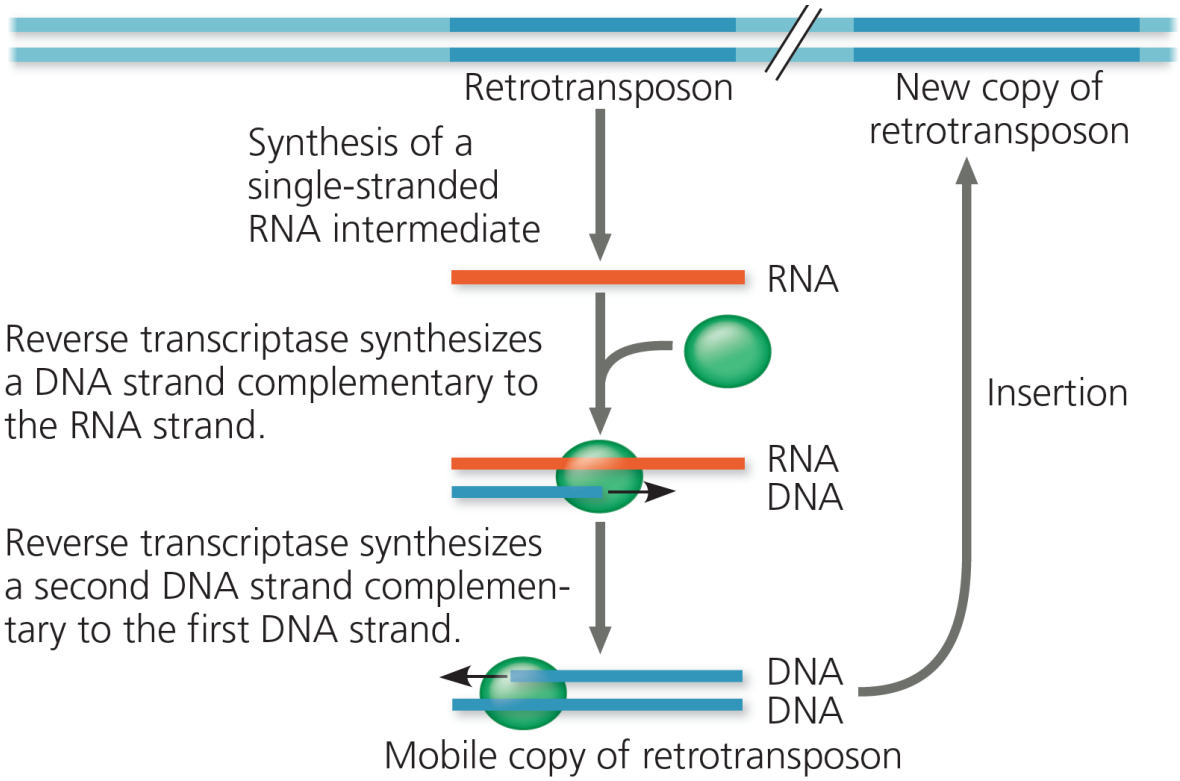
- Transpozonlar DNA aracılı hareket eder.
- “Kes–yapıştır” mekanizması: Orijinal yerinden çıkarak yeni bir yere taşınır.
- “Kopyala–yapıştır” mekanizması: Bir kopya oluşturur, eski yerinde de kalır.
- Bu süreçte transpozaz enzimi görev yapar.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Retrotranspozonlar

- Retrotranspozonlar RNA aracılı hareket eder.
- DNA'dan RNA'ya kopyalanır; sonra RNA tekrar DNA'ya dönüştürülerek yeni yere eklenir.
- Bu dönüşümü reverse transkriptaz enzimi sağlar.
- Retrotranspozonlar hareket ettiklerinde orijinal bölgede daima bir kopya bırakır.

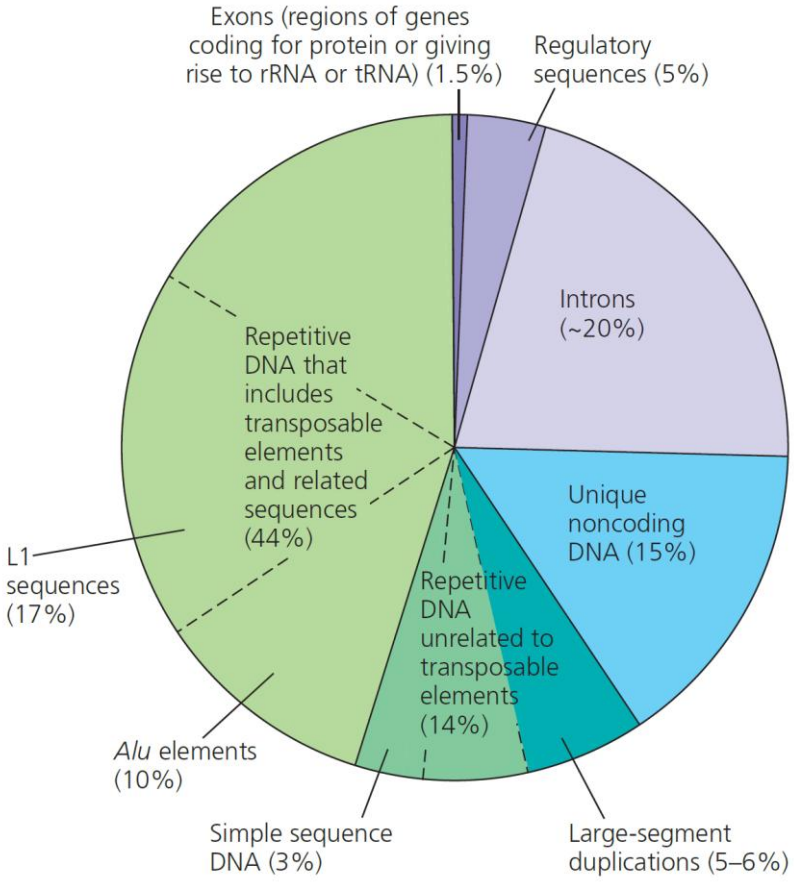



Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonlarla İlgili Dizilerin Yaygınlığı

- Ökaryot genomlarında transpozonların ve onlarla ilişkili dizilerin çok sayıda kopyası bulunur.
- Tek bir birim yüzlerce ya da binlerce baz çifti uzunluğunda olup genomda dağınık şekilde yer alır.
- Kopyalar birbirine benzer fakat tamamen aynı değildir.
- Transpozonlarla ilgili diziler memeli genomlarının yaklaşık %25–50'sini oluşturur.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonların Hareket Özelliği

- Bu dizilerin bir kısmı hareket edebilir ve hareket için gerekli enzimleri kendileri kodlayabilir.
- Bazıları ise hareket yeteneklerini tamamen kaybetmiştir.
- Amfibi ve birçok bitkide transpozon oranları daha da yüksektir.
- Bazı bitki genomlarının büyük olmasının nedeni, gen artışı değil, transpozon artışıdır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bitki Genomlarına Örnek

- Mısır genomunun %85'i transpozonlardan oluşur.
- Bu durum genom büyüklüğünün esas olarak transpozon birikimiyle arttığını gösterir.
- Transpozon sayısı, türler arasında genom boyutunu etkileyen önemli bir faktördür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsanlarda Alu Elementleri

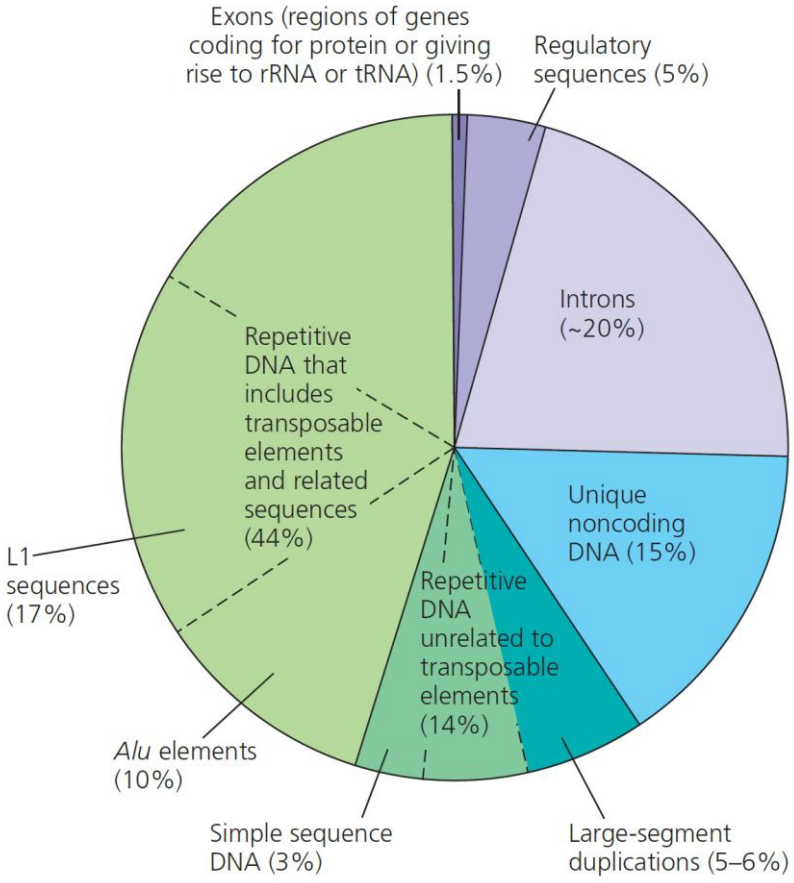
- İnsan ve primat genomlarının büyük kısmında Alu elementleri adı verilen benzer diziler bulunur.
- Alu elementleri insan genomunun yaklaşık %10'unu oluşturur.
- Bu diziler yaklaşık 300 nükleotid uzunluğundadır ve protein kodlamaz.
- Birçok Alu dizisi RNA'ya çevrilir ve bazıları gen ifadesinin düzenlenmesine katkı sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# LINE-1 (L1) Retrotranspozonları

- İnsan genomunun %17'si LINE-1 (L1) retrotranspozonlarından oluşur.
- Yaklaşık 6.500 baz çifti uzunluğundadır ve Alu dizilerinden çok daha uzundur.
- Normalde transpozisyon hızları düşüktür.
- Gelişmekte olan beyin hücrelerinde daha aktif olup nöron çeşitliliğine katkıda bulunabilir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonların İşlevsel Olmayan Yapısı

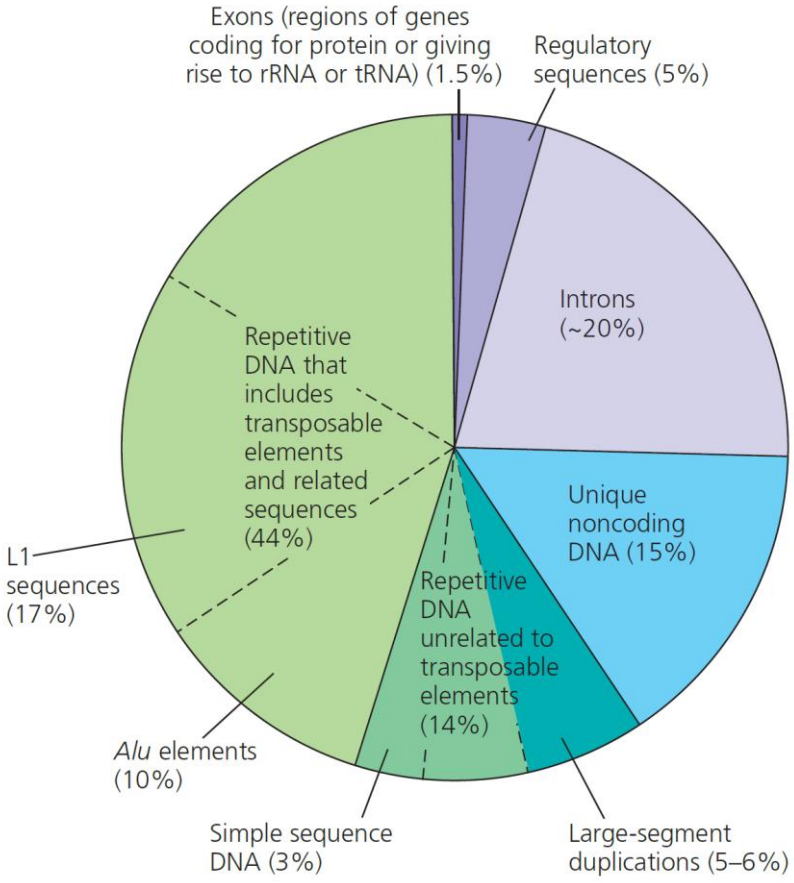
- Birçok transpozon protein kodlasa da bu proteinler hücrenin normal işlevlerine katılmaz.
- Bu nedenle transpozonlar, tekrarlı DNA ile birlikte genellikle “kodlamayan DNA” sınıfına dahil edilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Diğer Tekrarlayan DNA Türleri

- Transpozonlarla ilişkili olmayan tekrarlayan DNA, DNA replikasyonu veya rekombinasyon hatalarıyla oluşmuş olabilir.
- İnsan genomunun yaklaşık %14'ünü oluşturur.
- Bunun yaklaşık üçte biri, 10.000–300.000 baz çifti uzunluğunda tekrar edilen DNA segmentlerinden oluşur.
- Bu uzun tekrarlar bazı işlevsel genleri içerebilir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Basit Dizi DNA
# (Simple Sequence DNA)

- Çok sayıda peş peşe tekrar eden kısa dizilerden oluşur.
- Verilen örnekte tekrar birimi GTTAC dizisidir ve 5 nükleotid içerir.
- Tekrar birimi genellikle 2–15 nükleotid uzunluğundadır.
- Tekrarlar birçok kromozomal bölgede bulunur ve sayıları değişiklik gösterebilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# STR (Short Tandem Repeat) Analizi

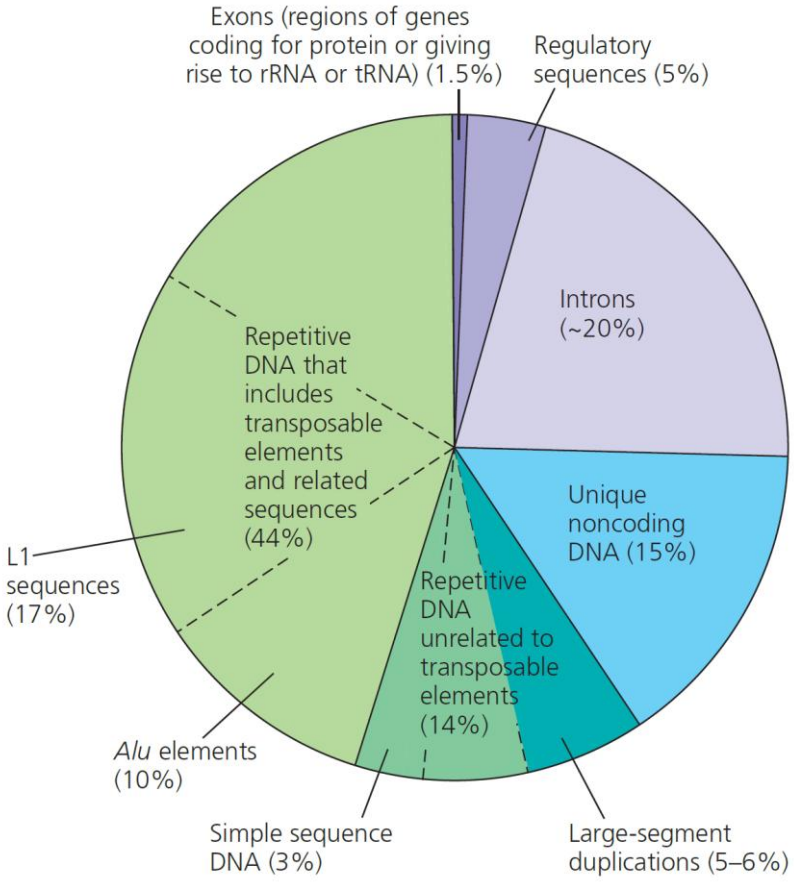
- Tekrar birimi 2–5 nükleotid olduğunda bu dizilere STR adı verilir.
- STR'ler kişiden kişiye tekrar sayısı bakımından farklılık gösterir.
- İnsanlar diploid olduğu için her STR bölgesinde iki allel bulunur.
- STR analizi, genetik profillerin hazırlanmasında kullanılır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Basit Dizi DNA'nın Genomdaki Payı

- Basit dizi DNA, insan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturur.
- Tekrarlanan birimlerin sayısı genoma göre değişkenlik gösterir.
- Bazı bölgelerde yüz binlerce tekrar bulunabilir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kromozom Yapısındaki Rolü

- Basit dizi DNA'nın çoğu telomer ve sentromerlerde bulunur.
- Sentromerik DNA, hücre bölünmesinde kromatit ayrılması için gereklidir.
- Bu diziler interfaz çekirdeğinde kromatin organizasyonuna katkı sunabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Telomerik DNA'nın Önemi

- Telomer uçlarındaki tekrar dizileri, her replikasyonda gen kaybını önler.
- Telomer proteine bağlanarak kromozom uçlarını parçalanmaya karşı korur.
- Ayrıca kromozomların diğerleriyle birleşmesini engeller.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Dizileme Çalışmalarındaki Zorluklar

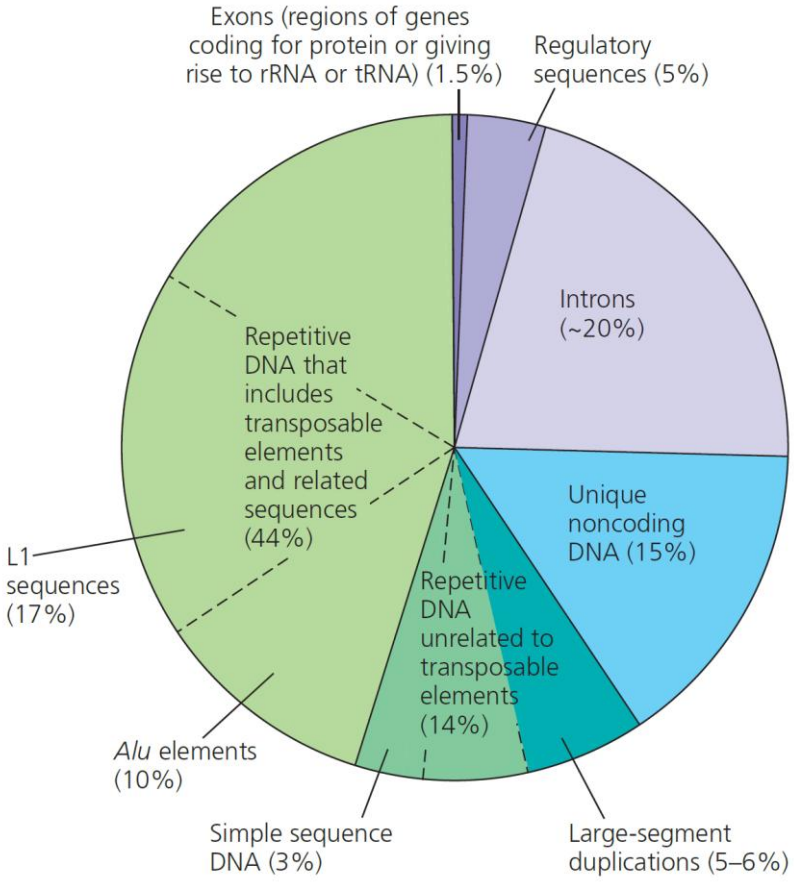
- Çok kısa tekrar dizileri genom dizilemesinde yeniden birleştirmeyi zorlaştırır.
- Bilgisayarlar bu tekrar bölgelerini doğru şekilde birleştirmekte zorlanabilir.
- Bu durum genom boyutu tahminlerinde belirsizliğe neden olur.
- Bu nedenle bazı genom bölgeleri “kalıcı taslak” olarak kabul edilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genlerin Genomdaki Yeri

- İnsan genomunun yalnızca yaklaşık %1.5'i proteinleri ya da tRNA ve rRNA gibi RNA moleküllerini kodlayan dizilerden oluşur.
- Genlerle ilişkili tüm DNA, yani kodlayıcı bölgeler ile intronlar ve düzenleyici diziler birlikte düşünüldüğünde, genomun yaklaşık %25'ini oluşturur.
- Ortalama bir gen uzunluğunun sadece yaklaşık %6'lık kısmı son gen ürününde temsil edilir.
- Bu durum, gen yapısının büyük bölümünün kodlama dışı bölgelerden oluştuğunu gösterir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Ökaryot Genlerinin Kopya Sayıları

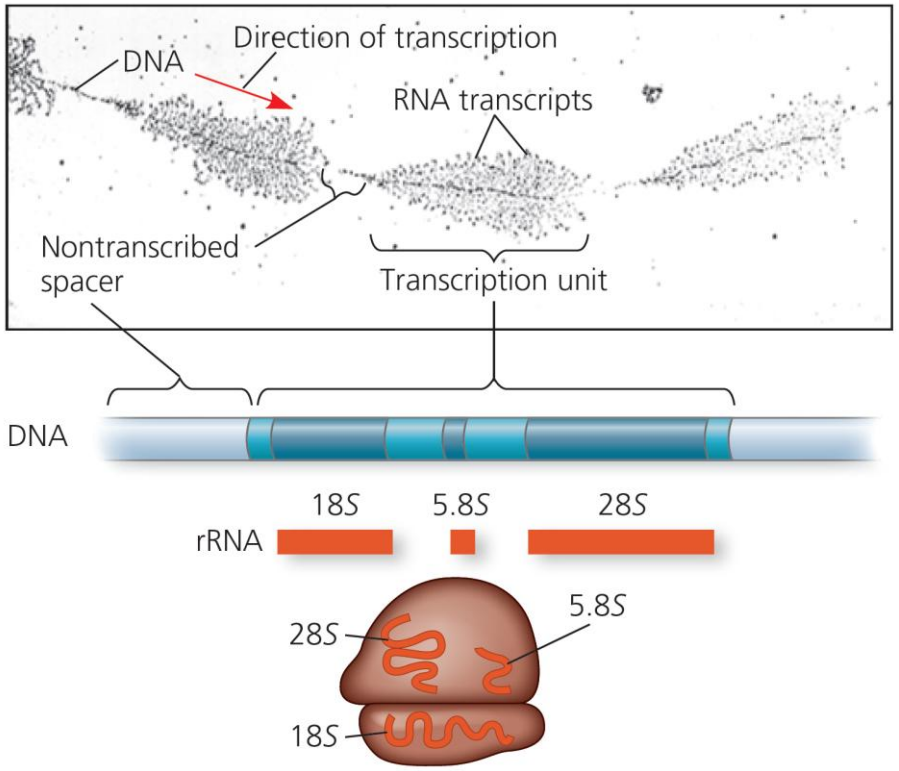
- Birçok ökaryot geninin yalnızca tek bir kopyası bulunur ve bunlara “unique” genler denir.
- İnsan genomunda bu unique genler, gen ilişkili DNA’nın yarısından daha azını oluşturur.
- Genlere ilişkin DNA’nın geri kalanı multigen aileler halinde bulunur.
- Bu aileler, birbirine çok benzeyen veya tamamen özdeş iki ya da daha fazla gen içerir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Özdeş Dizilerden Oluşan Multigen Aileleri

- Özdeş DNA dizilerinden oluşan multigen aileleri genellikle genomda ardışık kümeler hâlinde bulunur.
- Histon genleri dışında, bu ailelerdeki genlerin son ürünleri çoğunlukla RNA moleküllerdir.
- Büyük rRNA moleküllerini kodlayan genler böyle bir aileye örnektir.
- Bu transkripsiyon birimi yüzlerce hatta binlerce kez tekrarlandığı için hücreler kısa sürede çok sayıda ribozom üretebilir.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# rRNA Üretiminin Organizasyonu

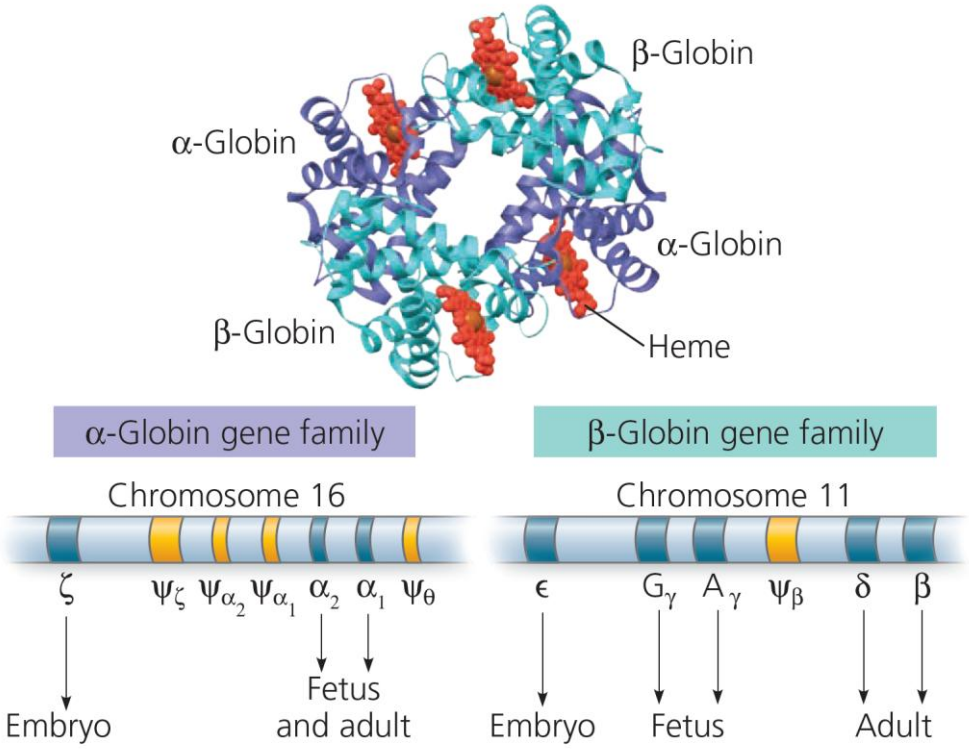
- Tek bir primer transkript işlenerek üç farklı büyük rRNA molekülü elde edilir.
- Bu rRNA'lar, proteinlerle birleşerek ribozom alt birimlerini oluşturur.
- Ayrıca 5S rRNA adı verilen başka bir rRNA çeşidi de ribozomal yapıya katılır.
- Bu tekrar düzeni, aktif protein sentezi için gerekli milyonlarca ribozomun hızla üretilmesini sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Benzer Ama Özdeş Olmayan Multigen Aileleri

- Globin genleri, özdeş olmayan multigen ailelerine klasik bir örnektir.
- İnsanlarda α-globin gen ailesi kromozom 16'da, β-globin gen ailesi ise kromozom 11'de yer alır.
- Her iki ailede de gelişim dönemine özgü farklı globin formları bulunur.
- Bu düzen, hemoglobinin gelişim boyunca değişen çevresel koşullara uyum sağlayarak etkin çalışmasını mümkün kılar.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Globin Genlerinin İşlevsel Farklılıkları

- İnsan embriyo ve fetüsündeki hemoglobin, oksijene erişimin sınırlı olduğu ortamlarda daha yüksek oksijen bağlama kapasitesine sahiptir.
- Böylece anneden fetüse oksijen geçişi verimli şekilde gerçekleşir.
- Globin gen kümelerinde ayrıca aktif olmayan bazı pseudogenler de yer alır.
- Bu pseudogenler, bu ailelerin evrimsel geçmişine işaret eder.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# DNA Düzeyinde Evrim ve Mutasyon

- Genom düzeyindeki değişimin temeli mutasyon olup, genom evrimini yönlendiren ana süreçtir.
- İlk canlıların yalnızca yaşamsal işlevleri sürdürebilecek kadar az gene sahip olduğu düşünülür.
- Evrim sürecinde genom boyutu artmış ve yeni gen çeşitliliği ortaya çıkmıştır.
- Artan genetik materyal, yeni işlevlere sahip proteinlerin evrimine olanak tanır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kromozom Setlerinin Kopyalanması (Poliploidi)

- Mayoz sırasında homolog kromozomların ayrılmaması gibi hatalar, ekstra kromozom setlerinin oluşmasına neden olabilir.
- Bu duruma poliploidi adı verilir ve çoğu durumda ölümcül olsa da bazen genlerin evrimleşmesini kolaylaştırabilir.
- Poliploid canlılarda, bir gen kopyası temel işlevi görmeye devam ederken diğer kopyalar mutasyon biriktirerek yeni işlevler kazanabilir.
- Bu süreç uzun vadede yeni türlerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bitkilerde Poliploidinin Rolü

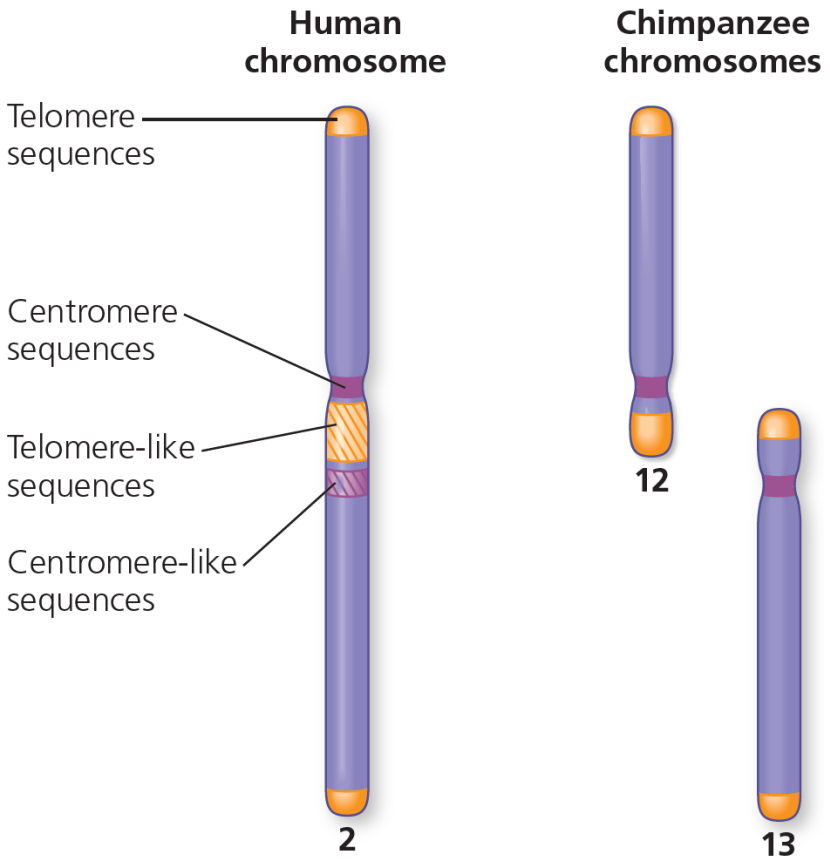
- Poliploidi hayvanlarda nadir görülürken, özellikle çiçekli bitkiler arasında oldukça yaygındır.
- Günümüzde yaşayan bitki türlerinin yaklaşık %80'inin atalarında poliploidiye ait izler bulunur.
- Bu mekanizma, bitkilerde türleşme ve gen çeşitliliğinin önemli bir kaynağıdır.
- Poliploidi ve bitki türleşmesi hakkında ileride daha geniş bilgi verilecektir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kromozom Yapısındaki Değişiklikler

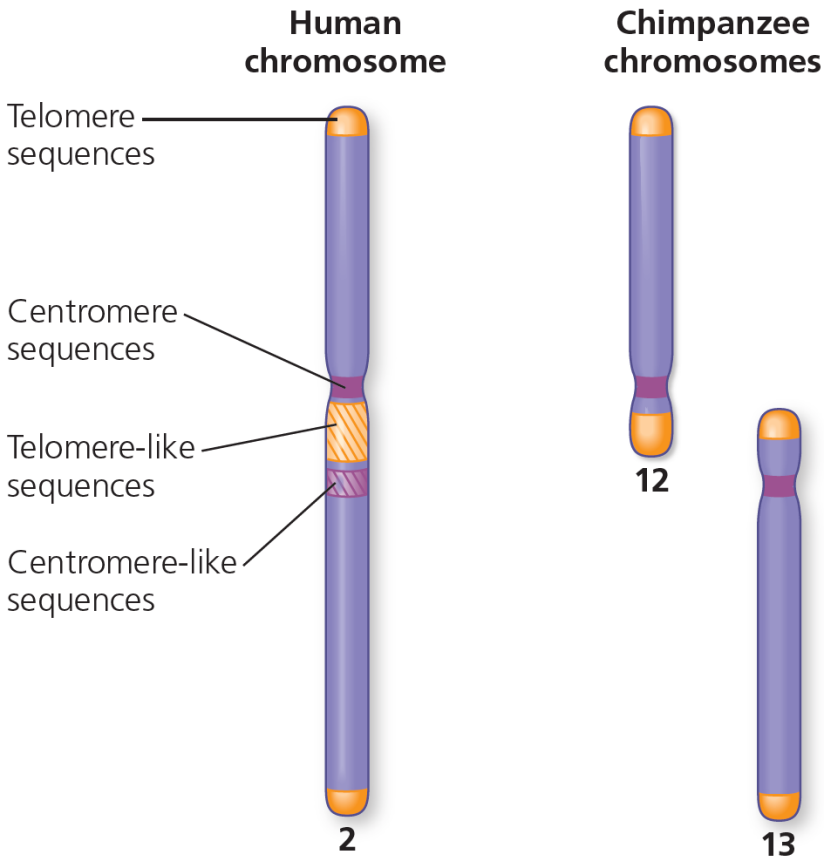
- Türler arasında genom dizilerinin karşılaştırılması, kromozomların evrimsel geçmişinin anlaşılmasına yardımcı olur.
- Bu bilgiler, türleşmeyi yönlendiren kromozom düzeyindeki değişimlerin belirlenmesini sağlar.
- İnsan ve şempanze ortak atasından ayrıldıktan sonra kromozom yapılarında önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır.
- Bu farklılıklar, haploid kromozom sayılarındaki değişimi de açıklamaktadır.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan Kromozom 2'nin Kökeni

- İnsanlarda n = 23, şempanzelerde ise n = 24 kromozom bulunur.
- Bu farkın, insan soyunda iki ata kromozomun uç uca kaynaşmasından kaynaklandığı düşünülür.
- Boyanmış kromozomlardaki bantlanma desenleri, şempanze kromozom 12 ve 13'ün birleşmiş olabileceğini göstermiştir.
- İnsan Kromozom 2'nin dizilenmesi, bu modeli güçlü biçimde desteklemiştir.



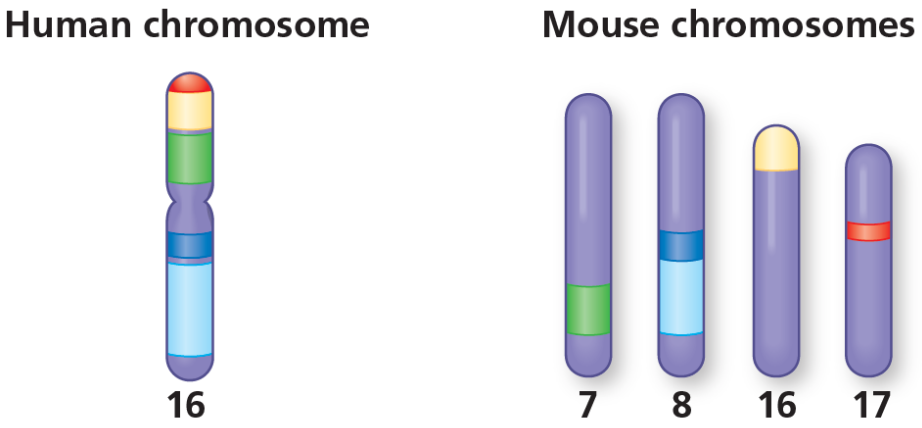

(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan ve Fare Kromozomlarının Karşılaştırılması

- İnsan genomu ile fare genomu karşılaştırıldığında, bazı gen bloklarının iki türde de birlikte kaldığı görülmüştür.
- Örneğin, insan kromozom 16'daki büyük gen blokları farede dört ayrı kromozom üzerinde bulunmuştur.
- Bu durum, bu gen bloklarının ortak atadan bu yana korunarak aktarıldığını gösterir.
- Böylece evrimsel süreçte kromozom yeniden düzenlenmelerinin izleri takip edilebilir.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Memelilerde Kromozomal Evrimin Tarihi

- İnsan ve altı farklı memeli türü arasında yapılan karşılaştırmalarla kromozomal yeniden düzenlenmelerin evrimi ortaya konmuştur.
- Büyük kromozom parçalarında çok sayıda duplikasyon ve inversiyon belirlenmiştir.
- Bu olaylar, mayoz sırasında DNA'nın yanlış kesilip yanlış birleşmesi sonucu gerçekleşir.
- Bu yeniden düzenlenmelerin yaklaşık 100 milyon yıl önce hızlandığı düşünülmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Türleşmede Kromozom Düzenlenmelerinin Rolü

- Farklı kromozomal düzenlenmelere sahip bireyler çiftleşse bile yavruların mayoz bölünmesi verimsiz olur.
- Bu durum, popülasyonlar arasında üreme engellerinin oluşmasına katkıda bulunabilir.
- Bu engeller ise iki popülasyonun ayrı türlere dönüşmesinin yolunu açar.
- Konunun detayları ileride daha geniş ele alınacaktır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Tıbbi Açıdan Önemli Yeniden Düzenleme Noktaları

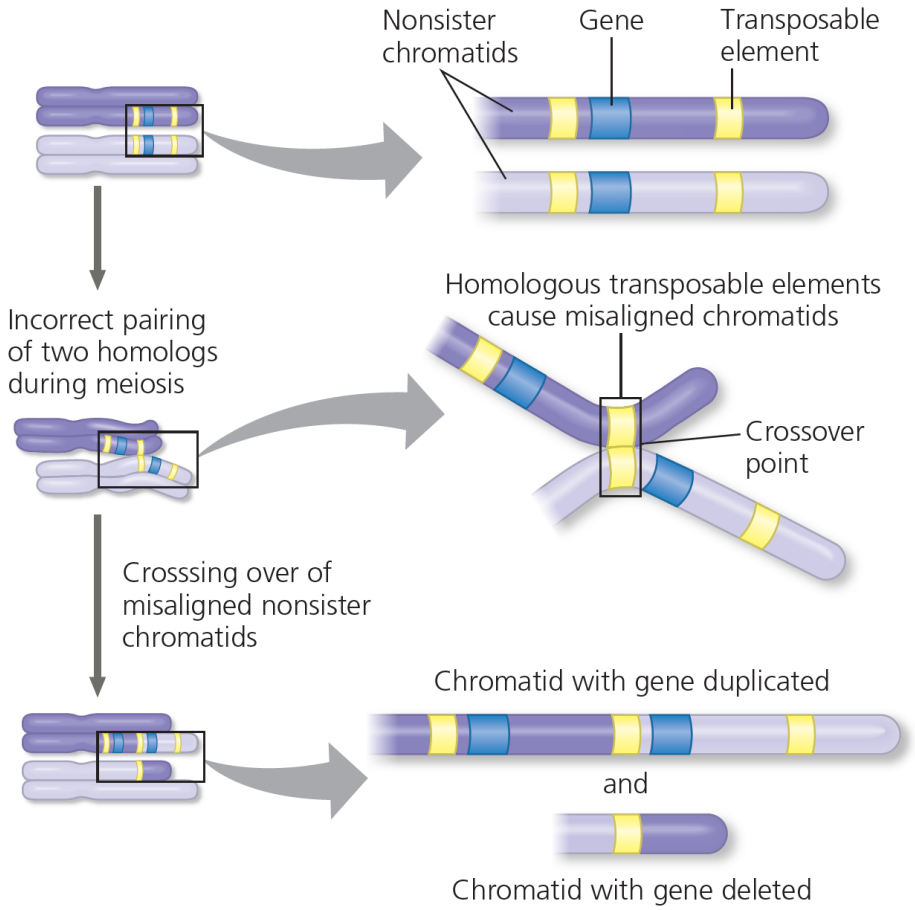
- Kromozom kırılma ve yeniden birleşme bölgelerinin bazıları tekrar tekrar kullanılmıştır.
- Bu bölgeler, genomda rekombinasyon “hot spot”ları (sıcak bölgeler) olarak tanımlanır.
- Aynı noktaların doğuştan gelen bazı hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır.
- Bu nedenle kromozom yapısı ile hastalık ilişkileri arasında güçlü bağlantılar vardır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Küçük Kromozomal Segmentlerin Duplikasyonu

- Mayoz sırasında gerçekleşen hatalar, tek bir gen uzunluğundaki bölgelerin bile duplikasyonuna neden olabilir.
- Eşit olmayan crossing-over olayında bir kromozomda delesyon, diğerinde ise duplikasyon oluşur.
- Transpozonlar, yanlış hizalanmış kardeş olmayan kromatidler arasında crossing-over için ortak bağlanma yerleri sağlayabilir.
- Böylece genlerin kopya sayıları artarak yeni gen varyantları oluşabilir.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# DNA Replikasyonunda Kayma ve Tekrarların Rolü

- DNA eşlenmesi sırasında, kalıp DNA ile yeni zincir arasında kayma meydana gelebilir.
- Bu durumda bazı diziler atlanır ya da iki kez kopyalanır.
- Bunun sonucu olarak belirli bir DNA segmenti silinir ya da çoğalır.
- Bu hata özellikle tekrarlı dizilerin bulunduğu bölgelerde daha sık görülür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bu Hataların Evrimsel Sonuçları

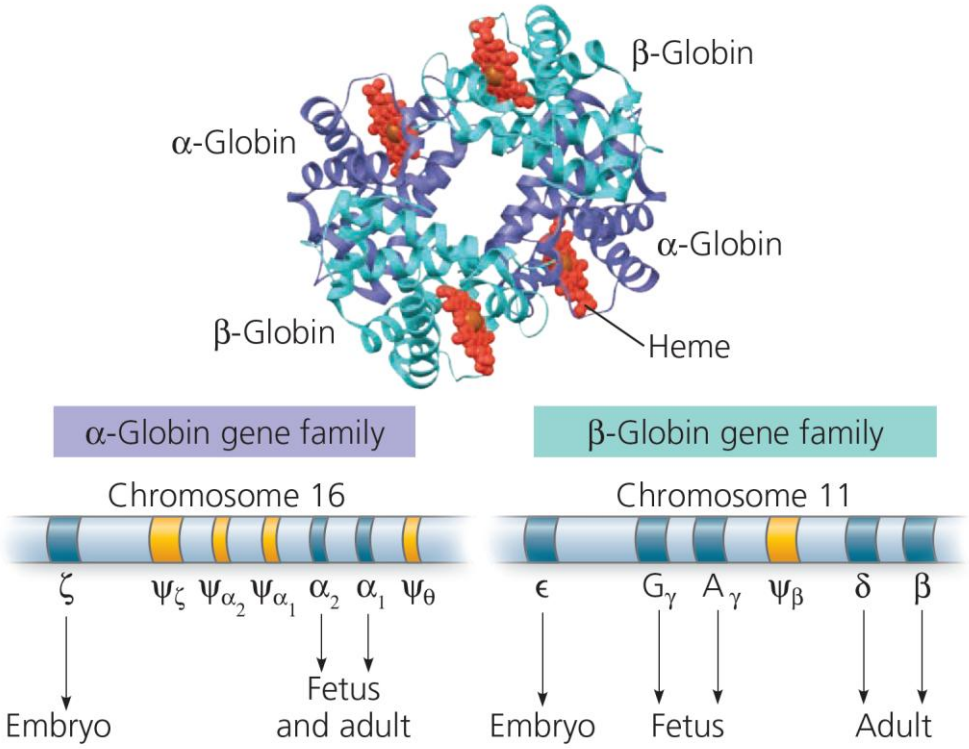
- Tekrarlı dizilerdeki değişken tekrar sayıları, STR analizinin temelini oluşturur.
- Eşit olmayan crossing-over ve replikasyon kaymasının gen duplikasyonlarına yol açtığına dair kanıtlar vardır.
- Globin gen ailesi gibi multigen ailelerinin varlığı bu süreci destekler.
- Gen kopyalarının artması, yeni işlevlerin evrimleşmesi için fırsat sunar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Globin Gen Ailelerinin Evrimsel Kökeni

- Yandaki figürde insan genomundaki α-globin ve ß-globin gen ailelerinin bugünkü organizasyonu görülmektedir.
- Bu genlerin birbiriyle ilişkili oluşu, geçmişte gerçekleşen gen duplikasyonlarını düşündürür.
- Multigen aile içindeki sekans karşılaştırmaları, genlerin hangi sırayla ortaya çıktığına dair ipuçları sunar.
- Bu yaklaşım, globin gen ailesinin ortak bir ata globin geninden evrimleştiğini göstermektedir.

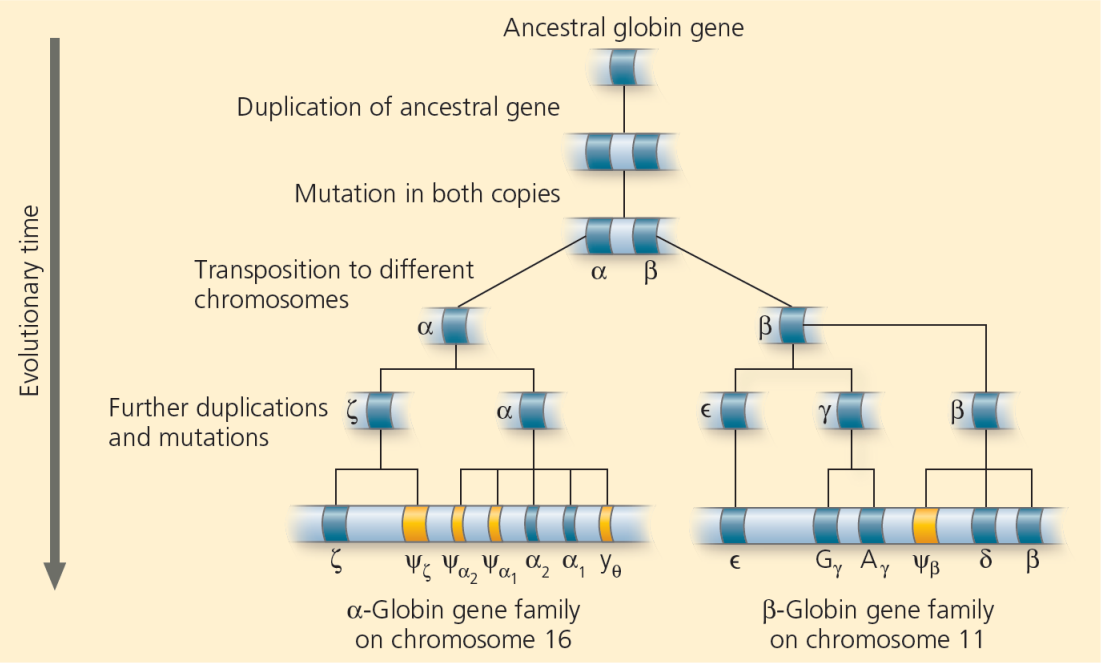



Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Ortak Ata Globin Geninden Ayrışma

- Ortak ata globin geni yaklaşık 450–500 milyon yıl önce α ve β ata genlerine ayrılmıştır.
- Hem α hem de β ata genlerinin daha sonra birkaç kez çoğaldığı ve kopyaların zamanla farklılaştığı gösterilmiştir.
- Böylece günümüzdeki α-globin ve β-globin gen ailelerindeki çeşitlilik oluşmuştur.
- Bu ata gen ayrıca miyoglobini ve bitkilerde bulunan leghemoglobini de doğurmuştur.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Globin Süper Ailesi ve Ortak İşlev

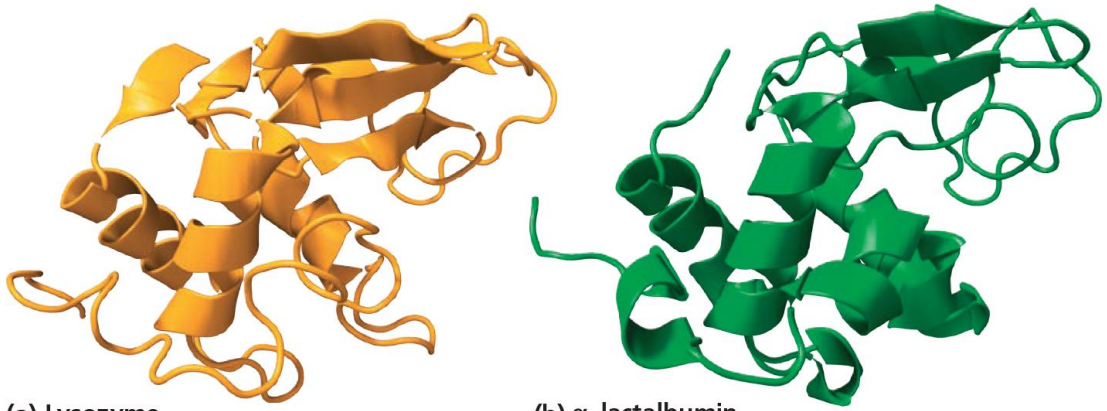
- Miyoglobin ve leghemoglobin, globin süper ailesine dahil olan monomerik oksijen bağlayıcı proteinlerdir.
- Duplikasyon sonrası gen kopyaları mutasyon biriktirdikçe yeni işlevsel farklılıklar oluşmuştur.
- Temel oksijen taşıma işlevi korunurken gelişim dönemine özgü avantaj sağlayan değişiklikler evrimde seçilmiştir.
- Fonksiyonlarını yitirmiş pseudogenler, bu evrimsel sürecin izlerini taşır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yeni İşlev Kazanan Genlerin Evrimi

- Gen duplikasyonu bazen tamamen yeni işlevli proteinlerin ortaya çıkmasına yol açar.
- Lizozim ve α-laktalbumin buna klasik bir örnektir.
- Lizozim, hayvanları bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyan bir enzimdir.
- α-laktalbumin ise memelilerde süt üretiminde rol oynayan, enzim olmayan bir proteindir.



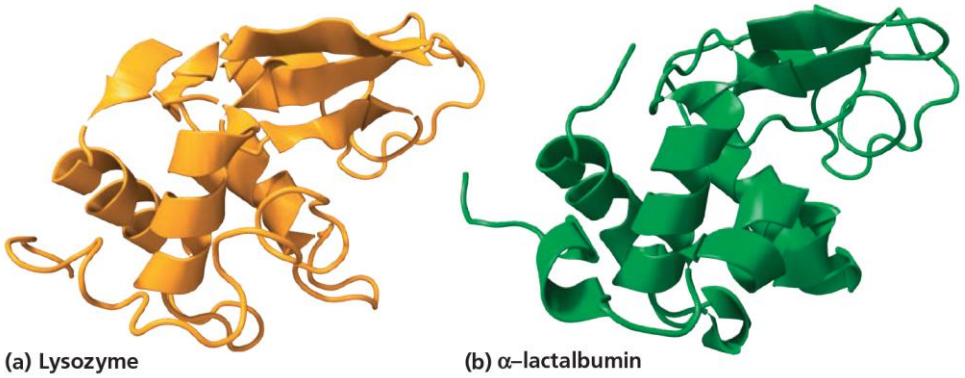
(a) Lysozyme (b) α–lactalbumin

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Lizozim ve α-Laktalbumin Akrabalığı

- İki proteinin amino asit dizileri ve 3D yapıları oldukça benzerdir.
- Lizozim geni kuşlarda da bulunurken, α-laktalbumin yalnızca memelilerde vardır.
- Bu durum, memeli soyunda lizozim geninin çoğalıp kopyalardan birinin yeni işlev kazanarak α-laktalbumine dönüştüğünü düşündürür.
- Memelilerde benzer sekanslara sahip en az sekiz lizozim ailesi üyesi tanımlanmıştır.




| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Lysozyme | 1 | KVFERCELAR | TLKRLGMDGY | RGISLANWMC | LAKWESGYNT | RATNYNAGDR |
| α–lactalbumin | 1 | KQFTKCELSQ | LLK--DIDGY | GGIALPELIC | TMFHTSGYDT | QAIVENN--E |
| Lysozyme | 51 | STDYGIFQIN | SRYWCNDGKT | PGAVNACHLS | CSALLQDNIA | DAVACAKRVV |
| α–lactalbumin | 51 | STEYGLFQIS | NKLWCKSSQV | PQSRNICDIS | CDKFLDDDIT | DDIMCAKKIL |
| Lysozyme | 101 | RDPQGIRAWV | AWRNRCQ–NR | DVRQYVQGCG | V | |
| α–lactalbumin | 101 | D–IKGIDYWL | AHKALCT--E | KLEQWLCEKL | – | |

(c) Amino acid sequence alignments of lysozyme and α–lactalbumin

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Ekzon Düzeyinde Yeniden Düzenlenmeler

- Genlerin evriminde sadece tüm genlerin duplikasyonu değil, gen içi dizilerin yeniden düzenlenmesi de önemli rol oynar.
- Bir ekzon genellikle bir proteinin işlevsel bir bölgesini kodlar.
- Eşit olmayan crossing-over sonucu bir ekzonda duplikasyon gerçekleşebilir.
- Bu durum, proteinin ilgili bölgesinin sayısını artırarak bağlanma veya stabilite gibi özelliklerini geliştirebilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Kollajen: Ekzon Tekrarlarına Örnek

- Bazı proteinleri kodlayan genlerde tekrar eden ekzonsal yapılar görülür.
- Kollajen geni buna iyi bir örnektir; tekrarlayan ekzon dizisi, proteinin tekrarlı yapısını yansıtır.
- Bu tekrarlı ekzonlar büyük olasılıkla geçmişte gerçekleşen duplikasyonlardan kaynaklanmıştır.
- Böylece yapısal özellikler evrimsel olarak güçlendirilmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Ekzon Shuffling (Karıştırma) ile Yeni Fonksiyonlar

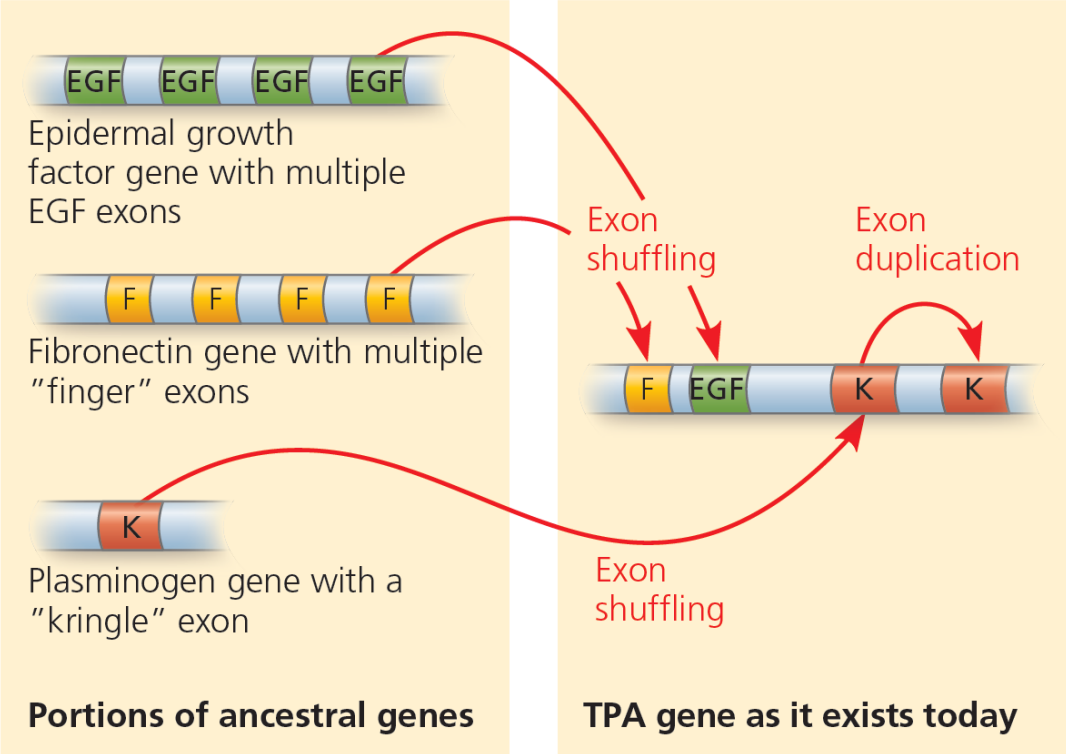
- Mayoz sırasında oluşan rekombinasyon hataları farklı ekzonların karışımına yol açabilir.
- Ekzon shuffling adı verilen bu süreç, yeni fonksiyonel alanlara sahip proteinlerin ortaya çıkmasını sağlar.
- Bir gen ya da iki farklı gen arasında ekzon alışverişi gerçekleşebilir.
- Bu olay, yeni protein kombinasyonlarının evrimsel olarak seçilmesine olanak tanır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# TPA Geninin Evrimi

- Doku plazminojen aktivatörü (TPA) kan pıhtılaşmasını düzenleyen bir proteindir.
- TPA proteini, üç farklı tipten dört protein domaini içerir.
- Bu domainlerin her biri ayrı ekzonlar tarafından kodlanır ve bunların bazıları kopyalanmış ekzondur.
- TPA geninin, ekzon shuffling ve duplikasyon olaylarıyla zaman içinde oluştuğu düşünülmektedir.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Transpozonların Evrimsel Önemi

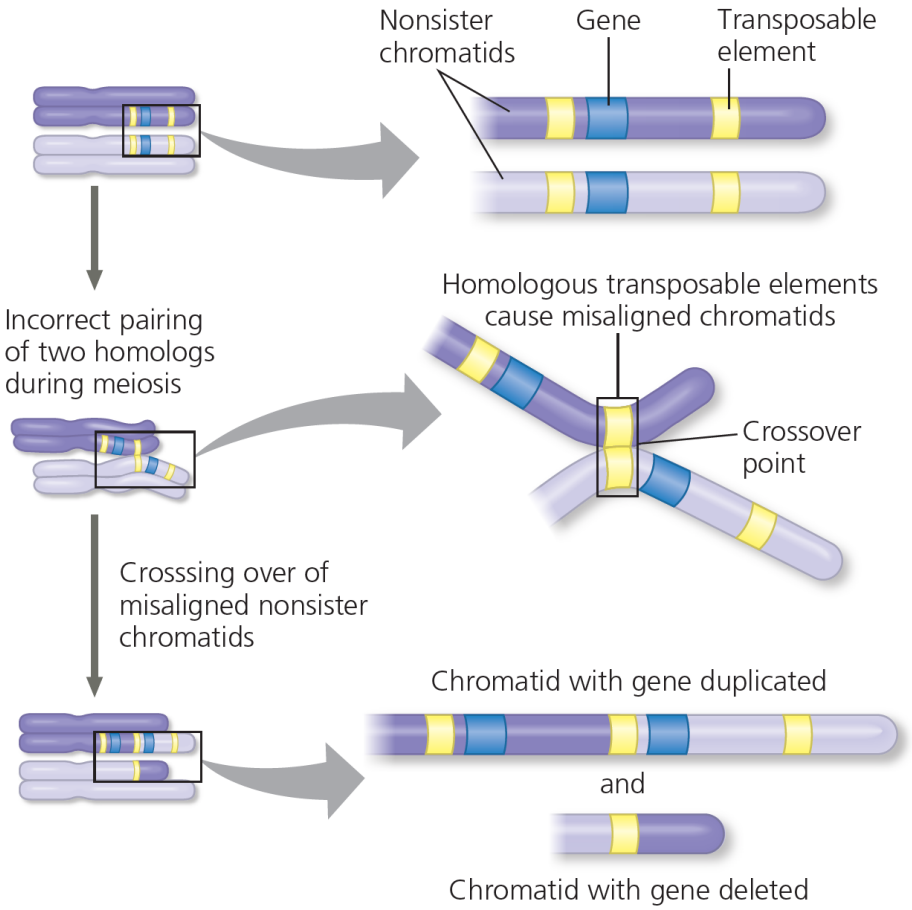
- Transpozonların genomlarda büyük oranda bulunması, uzun vadede genomun şekillenmesine katkıda bulunduklarını düşündürür.
- Bu öğeler, rekombinasyonu teşvik edebilir, genleri veya kontrol bölgelerini bozabilir.
- Ayrıca tüm bir gen ya da bir ekzonu genomun başka bölgelerine taşıyabilirler.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Rekombinasyonu Teşvik Etmeleri

- Benzer dizili transpozonların genomda dağınık halde bulunması, farklı kromozomlar arasında rekombinasyonu kolaylaştırır.
- Bu durum homolog olmayan kromozomlar arasında crossing-over gerçekleşmesine yol açabilir.
- Çoğu rekombinasyon olayı zararlı olsa da, nadiren de olsa evrimsel avantaj sağlayabilir.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genleri Bozmaları

- Transpozon bir protein kodlayan bölgeye yerleşirse, normal transkript üretimi engellenir.
- İntronlar, transpozonların eklenmesine karşı bir “güvenlik bölgesi” gibi davranabilir; çünkü bu bölgeler kesilip atılır.
- Gen ekspresyonunu artıran veya azaltan düzenleyici bölgeler de transpozon eklenmesinden etkilenebilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# McClintock'un Mısır Çalışmaları Örneği

- Transpozon eklenmeleri, McClintock'un mısır tanelerinde pigment yapımını etkileyen genlerde gözlenmiştir.
- Bu değişiklikler çoğu zaman zararlı olsa da bazı durumlarda uyumsal avantaj sağlayabilir.
- Örneğin, insan genomundaki bazı Alu elementlerinin, gen ekspresyonunu düzenleyen RNA'lar ürettiği bilinmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gen ve Ekzon Taşınması

- Transpozisyon sırasında bir gen veya gen grubunun yeni bir konuma taşınması mümkündür.
- Bu mekanizma, α-globin ve β-globin gen ailelerinin insan kromozomlarında farklı konumlarda bulunmasını açıklayabilir.
- Benzer şekilde, bir ekzonun başka bir gene taşınması, o proteine yeni bir işlev kazandırabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Evrim İçin Ham Madde Oluşturmaları

- Bu süreçler çoğu zaman zararlı ya da etkisizdir; ancak bazen faydalı ve kalıtsal değişiklikler ortaya çıkabilir.
- Nesiller boyunca biriken bu çeşitlilik, doğal seçilim için değerli bir kaynak oluşturur.
- Genler ve ürünlerindeki çeşitlilik, yeni türlerin evriminde önemli bir etkendir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Evrimsel Kayıt Olarak Genom

- Bir türün genomunda biriken değişiklikler, onun evrimsel geçmişinin izlerini taşır.
- Türler arası genom karşılaştırmaları sayesinde bu değişiklikleri okuyabiliriz.
- Böylece genomların nasıl evrildiğini daha iyi anlama imkânı doğar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genom Karşılaştırmaları

- Farklı türlerin genom dizilerinin karşılaştırılması, evrim ve gelişim süreçleri hakkında önemli ipuçları verir.
- Son yıllarda genom dizileme ve gen aktivitesini değerlendirme teknikleri hızla gelişmiştir.
- Biyoloji, yeni bir keşif çağına girmenin eşiğindedir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yakın ve Uzak Akraba Türlerin Karşılaştırılması

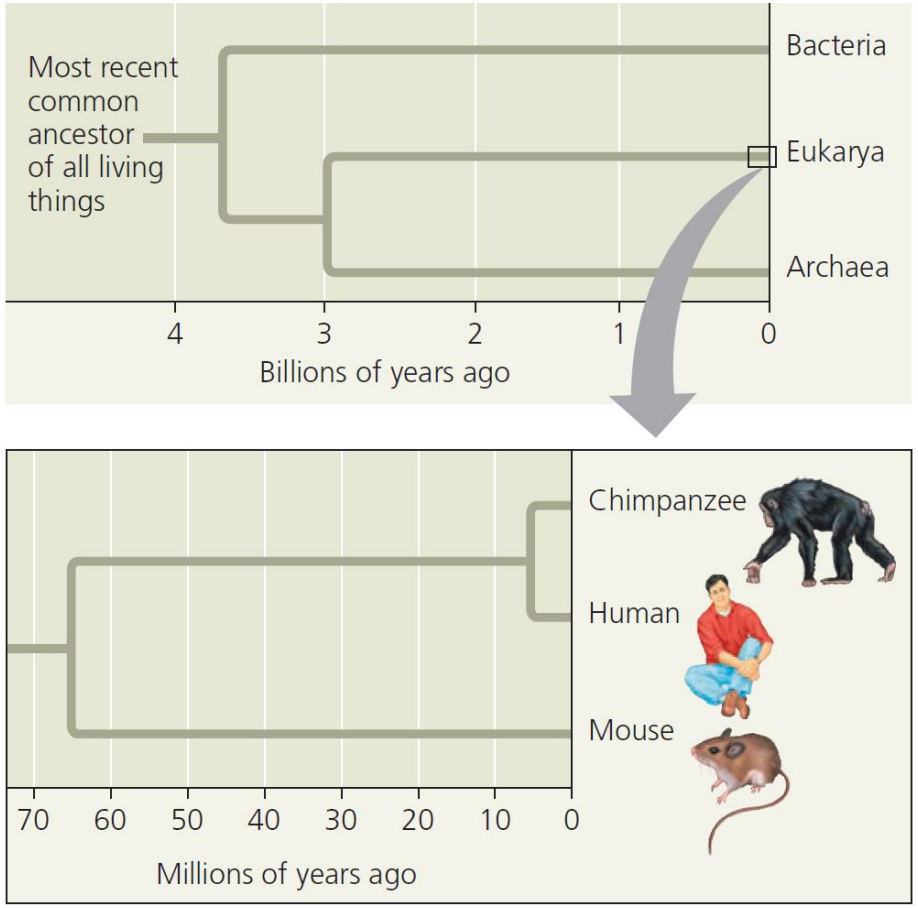
- İki türün genomları ne kadar benzerse, evrimsel olarak o kadar yakındırlar.
- Yakın akraba türlerin genom karşılaştırmaları daha yeni evrimsel olayları aydınlatır.
- Çok uzak akraba türlerin karşılaştırmaları ise daha eski evrimsel tarihi anlamamızı sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Filogenetik Ağaç ve Ortak Özellikler

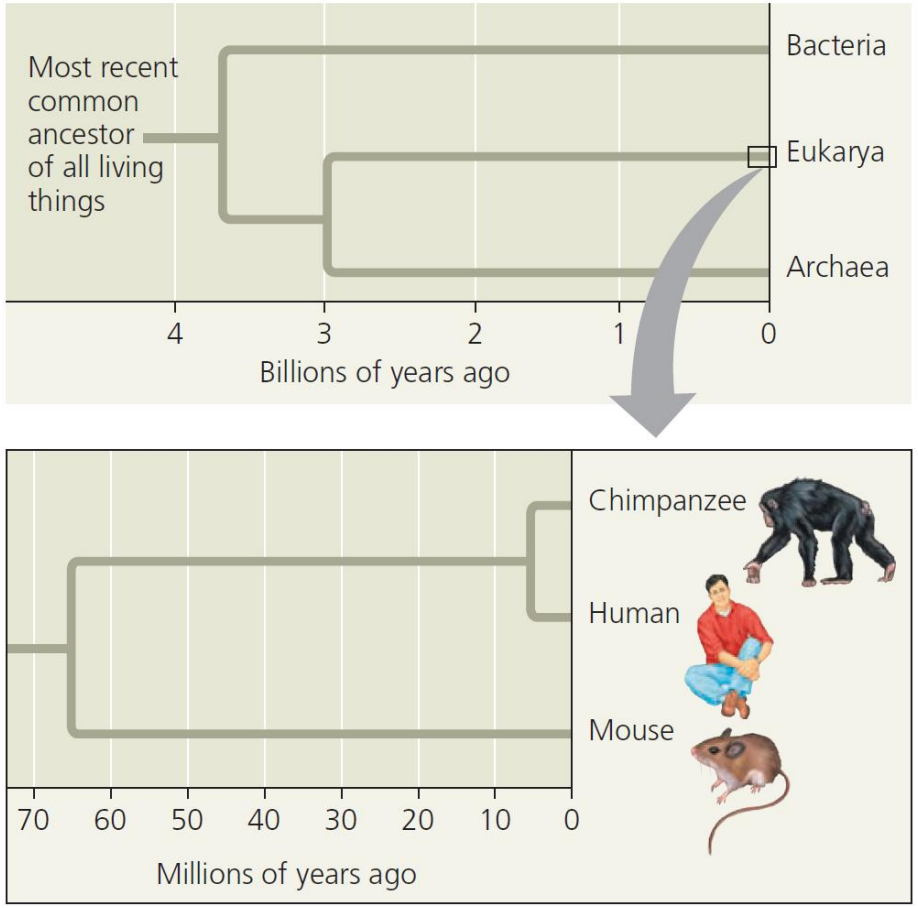
- Türler arasındaki ortak ya da farklı özellikler, evrimsel süreçleri anlamamızı sağlar.
- Filogenetik ağaçlar, türlerin birbirinden ayrıldığı noktaları gösterir.
- Bu karşılaştırmalar, canlıların ve biyolojik süreçlerin evrimine dair genel resmi tamamlar.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Uzak Akraba Türlerin Karşılaştırılması

- Uzak akraba türlerde korunmuş genler, bu türlerin uzun zaman önce birbirinden ayrılan evrimsel ilişkilerini anlamamıza yardımcı olur.
- Bakteri, arkea ve ökaryotlarda yapılan gen dizisi karşılaştırmaları, bu üç grubun 2–4 milyar yıl önce ayrıldığını gösterir.
- Bu bulgular, onların yaşamın temel üç domainini oluşturduğunu güçlü biçimde destekler.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Model Organizma Çalışmalarının Önemi

- Karşılaştırmalı genomik, model organizmalardaki çalışmaların insan biyolojisini anlamada çok değerli olduğunu doğrular.
- Çok eski genlerin bile farklı türlerde şaşırtıcı biçimde benzer kalabildiği görülür.
- 2015'te yapılan bir çalışmada, maya hücrelerindeki 414 önemli genin %47'si, insan genleri ile başarıyla değiştirilmiştir.
- Bu sonuç, maya ve insanın ortak kökenini güçlü biçimde ortaya koymaktadır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Yakın Akraba Türlerde Genom Benzerlikleri

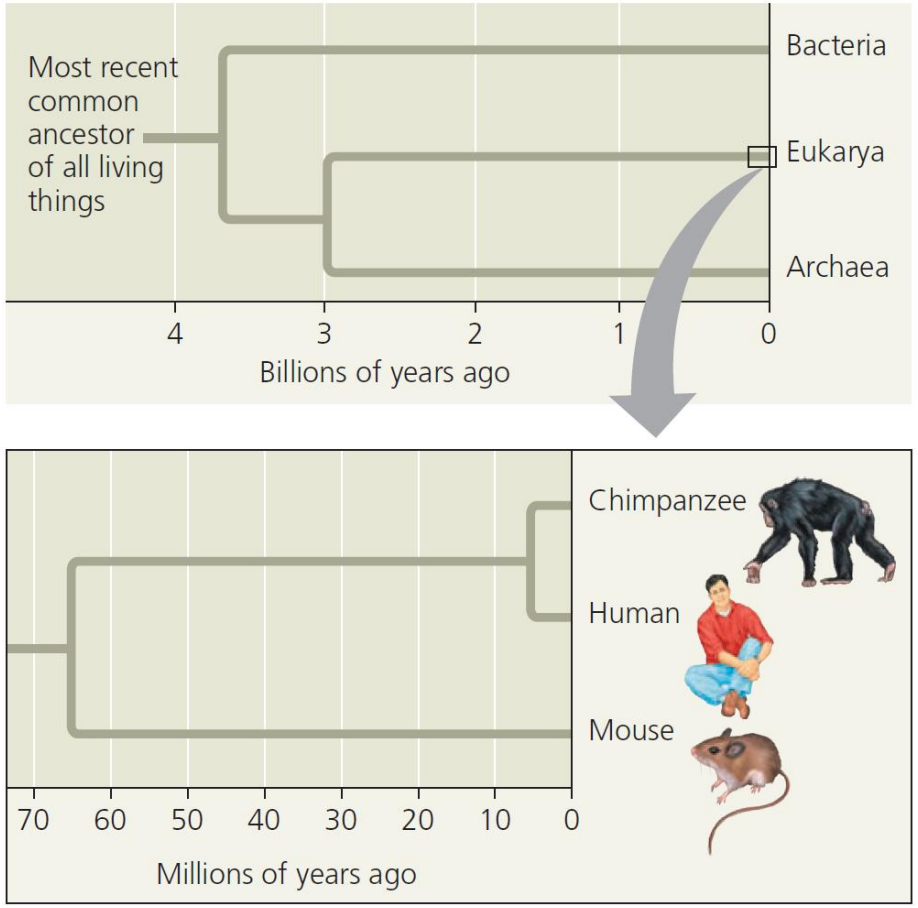
- Yakın akraba türler, yakın zamanda ayrıldıkları için genomlarında genellikle benzer bir organizasyon görülür.
- Aralarındaki genetik farklılıklar az olduğu için, bu farkların fenotipe etkileri daha kolay incelenebilir.
- İnsan genomunun şempanze, fare, sıçan gibi memelilerle karşılaştırılması, memeli olmayı tanımlayan genler hakkında önemli ipuçları sunar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan ve Şempanze Genomlarının Karşılaştırılması

- İnsan ve şempanze genomları yaklaşık 6 milyon yıl önce ayrılmıştır.
- Tek nükleotid düzeyinde aralarındaki fark yalnızca %1,2'dir.
- Daha uzun DNA bölgelerinde ise %2,7 ek fark bulunmuştur ve bu fark büyük ölçüde tekrar içeren bölgelerin eklenip çıkarılmasından kaynaklanır.
- İnsan genomunda şempanzeye göre daha fazla Alu elementi bulunur; şempanzede ise insanlarda olmayan birçok retroviral provirus vardır.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Bonobo Genomu ve Ayrıntılı Evrimsel Analiz

- Bonobolar, şempanzeler gibi insanın en yakın yaşayan akrabalarındandır.
- 2012'de bonobo genomunun dizilenmesi, bazı bölgelerde insan dizilerinin bonobo veya şempanzeye daha yakın olabildiğini göstermiştir.
- Bu üç türde yapılan ayrıntılı karşılaştırmalar, evrimsel tarihin daha ince rekonstrüksiyonuna izin verir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsan ve Şempanze Arasındaki Fenotip Farklarını Açıklama

- Genom farklılıklarının türlerin karakteristik özelliklerine nasıl yansıdığı halen tam bilinmemektedir.
- Araştırmacılar özellikle farklılık gösteren spesifik genleri incelemektedir.
- İnsanlarda daha hızlı evrimleştiği görülen genler arasında beyin büyüklüğünü düzenleyen ve hastalıklara karşı savunmayla ilgili genler vardır.
- Transkripsiyon faktörü genleri, evrimsel olarak en hızlı değişen gen sınıfıdır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# FOXP2: Konuşma ile İlişkili Bir Transkripsiyon Faktörü

- FOXP2 geni, insan soyunda hızlı değişim gösteren bir transkripsiyon faktörünü kodlar.
- Bu genin ürününün vokalizasyonla (konuşma) ilişkili genleri düzenlediği düşünülmektedir.
- Bu gen bozulduğunda insanlarda ciddi konuşma ve dil bozuklukları görülür.
- Şarkı öğrenme dönemlerinde, zebra ispinozlarının ve kanaryaların beyinlerinde ifade edilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# FOXP2 Fare Modelleri

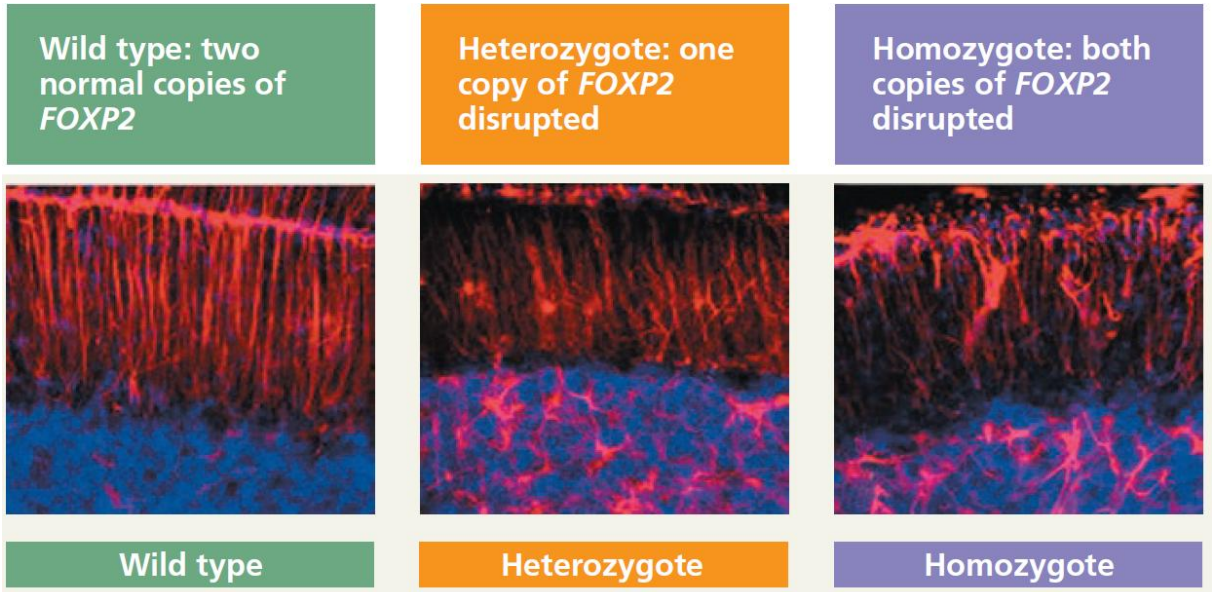
- FOXP2 geni farelerde devre dışı bırakıldığında, beyinde şekil bozuklukları ve normal olmayan ultrasonik seslenmeler ortaya çıkar.
- Tek kopyası hatalı olan farelerde bile vokalizasyon sorunları gözlenmiştir.
- Bu sonuçlar, FOXP2'nin vokalizasyonla ilişkili genleri açtığını destekler.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Farelerde FOXP2'nin Fonksiyonu: Deney-1

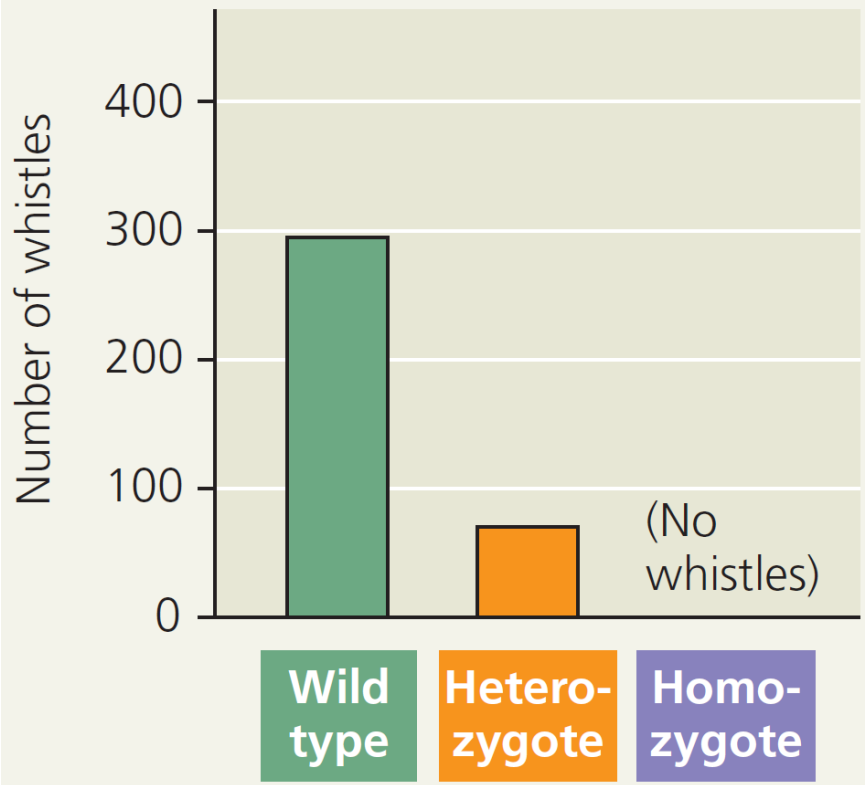
- FOXP2'nin her iki kopyasının bozulması, hücrelerin düzensiz olduğu beyin anormalliklerine yol açar.
- Tek bir kopyası bozulmuş olan heterozigotların beyinlerindeki fenotipik etkiler daha az şiddetlidir.




Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Farelerde FOXP2'nin Fonksiyonu: Deney-2

- FOXP2'nin her iki kopyasının da bozulması, strese tepki olarak ultrasonik seslendirmenin yokluğuna yol açar.
- Heterozigotta seslendirme üzerindeki etki de aşırıdır.




Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# “İnsanlaştırılmış” FOXP2 Fareleri

- FOXP2 geninin, insanda farklı olan iki amino asidini içeren versiyonuyla değiştirildiği deneyler yapılmıştır.
- Bu fareler genel olarak sağlıklıdır ancak farklı vokalizasyon örüntüleri sergilerler.
- Ayrıca insan konuşmasıyla ilişkili beyin devrelerinde değişimler görülmüştür.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Neandertal Genomu ve FOXP2

- Neandertal genomu önce 2010'da, daha sonra 2014'te yüksek kalitede dizilenmiştir.
- Genetik karşılaştırmalar, bazı insan grupları ile Neandertallerin birlikte yaşadığını ve çiftleştiğini ortaya koyar.
- Neandertallerin FOXP2 proteini, insanlardaki ile aynıdır.
- Bu durum, Neandertallerin konuşma yetisine sahip olabileceğini düşündürür ve onlara dair bakış açımızı değiştirir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# FOXP2 Çalışmalarının Bilimsel Önemi

- FOXP2 araştırmaları, etik nedenlerle insanlarda yapılamayacak deneylerin model organizmalarda yapılabildiğini gösterir.
- İnsan ve fare genomları yaklaşık %85 oranında ortaktır.
- Bu benzerlik, insan genetik hastalıklarının modellenmesinde büyük avantaj sağlar.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Diğer Model Organizmalar ve Genomik Araştırmaların Geleceği

- Meyve sinekleri, Parkinson ve alkolizm gibi hastalıkların incelenmesinde önemli model organizmalardır.
- Nematodlar ise özellikle yaşlanma araştırmalarında büyük katkı sağlamıştır.
- Genomik çalışmalar, yaşam ağacının farklı dallarına yaygınlaştırıldıkça hem evrimi hem de biyolojinin tüm alanlarını aydınlatmaya devam edecektir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# İnsanlardaki Genetik Çeşitlilik

- İnsan türünün tarihsel geçmişi yaklaşık 200.000 yıl ile oldukça kısadır.
- Bu nedenle insanlardaki DNA farklılığı, birçok diğer türe göre daha azdır.
- Genetik çeşitliliğimiz büyük ölçüde tek nükleotid değişimleri (SNP'ler) şeklinde kendini gösterir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# SNP'lerin Özellikleri ve Yaygınlığı

- SNP'ler, toplumun en az %1'inde görülen tek bazlık değişimlerdir.
- İnsan genomunda ortalama 100–300 baz çiftinde bir SNP bulunur.
- Milyonlarca SNP bölgesi tanımlanmış olup, dünya çapında veri tabanlarında saklanmaktadır.
- Bu veri tabanlarından biri NCBI SNP veritabanıdır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# SNP'lerin Ötesindeki Genomik Varyasyonlar

- Araştırmalar sırasında, inversiyon, delesyon ve duplikasyon gibi daha büyük kromozomal değişiklikler de bulunmuştur.
- En dikkat çekici keşiflerden biri, kopya sayısı varyantları (CNV) olarak adlandırılan genetik farklılıklardır.
- CNV'lerde bazı bireylerde bir genin birden fazla kopyası bulunabilir ya da gen eksik olabilir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# CNV'lerin Önemi ve Yaygınlığı

- 40 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, genomdaki genlerin %13'ünü etkileyen 8.000'den fazla CNV tespit edilmiştir.
- CNV'ler SNP'lere göre çok daha uzun DNA bölgelerini kapsar.
- Bu nedenle fenotipi etkileme olasılıkları daha yüksektir ve kompleks hastalıklarla ilişkili olabilirler.
- CNV'lerin yaygınlığı, "normal insan genomu" kavramını tartışılır hâle getirmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genetik Markerlar ve İnsan Evrimi

- CNV'ler, SNP'ler ve tekrarlayan DNA dizilerindeki farklılıklar, insan evrimini incelemede değerli genetik belirteçlerdir.
- Afrika kökenli iki bireyin genomlarının karşılaştırılması, insan genetik çeşitliliğinin kökenine dair önemli bilgiler sunmuştur.
- Bu bireyler arasında beklenenden fazla sayıda genetik farklılık tespit edilmiştir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Afrika Genomlarının Zengin Çeşitliliği

- İncelenen dört Khoisan bireyinin genomları arasında, bir Avrupalı ile bir Asyalı arasındakinden daha fazla fark görülmüştür.
- Bu durum, Afrika toplumları içinde çok yüksek genetik çeşitlilik bulunduğunu gösterir.
- Bu yaklaşımın daha geniş popülasyonlarda uygulanması, insan toplulukları arasındaki farklılıkların ve tarihsel göç yollarının anlaşılmasına büyük katkı sağlayacaktır.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Evo-Devo: Evrimsel Gelişim Biyolojisi

- Evrimsel gelişim biyolojisi (evo-devo), çok hücreli canlıların gelişim süreçlerini karşılaştırır.
- Amaç, bu süreçlerin nasıl evrimleştiğini ve değişikliklerin yeni ya da değişmiş özelliklere nasıl yol açtığını anlamaktır.
- Genom verilerinin artmasıyla, dış görünüşleri çok farklı türlerde bile gen sekanslarının çoğunlukla benzer olduğu anlaşılmıştır.
- Bu bilgiler, Dünya'daki yaşamın çeşitliliğinin kökenini anlamamıza yardımcı olur.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Homeotik Genler ve *Drosophila*

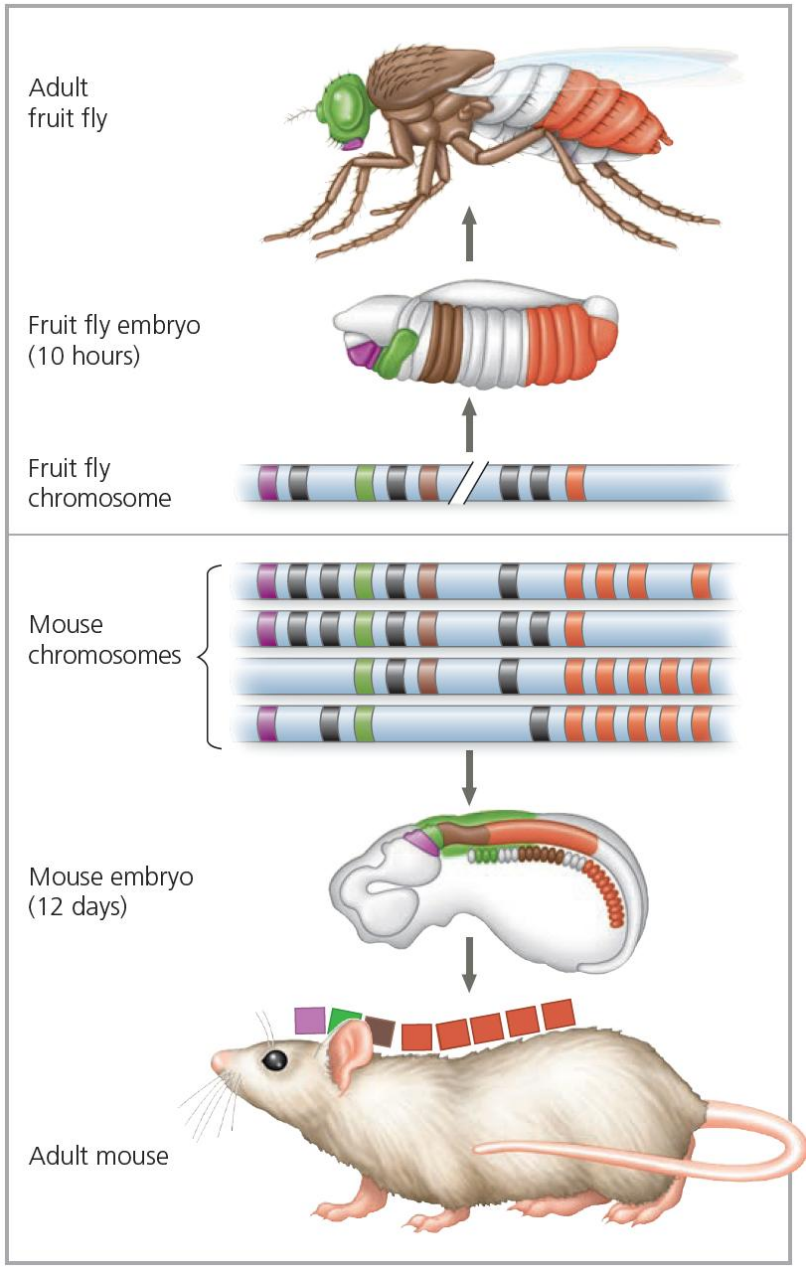
- *Drosophila*'daki homeotik genler, vücut segmentlerinin kimliklerini belirleyen transkripsiyon faktörlerini kodlar.
- Bu genlerin tümünde homeobox adı verilen 180 nükleotidlik özel bir dizi yer alır.
- Homeobox dizisi, proteinde 60 amino asitlik bir homeodomain oluşmasını sağlar.
- İnsan ve meyve sineği homeobox dizileri şaşırtıcı derecede benzerdir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Evrimsel Korunmuşluk

- Omurgalılardaki Hox genleri, *Drosophila*'dakilerle benzer kromozomal düzeni korumuştur.
- Benzer diziler, bitkiler ve mayalar gibi uzak akraba ökaryotlarda bile bulunmuştur.
- Homeobox dizisinin çok eski olduğuna ve yüz milyonlarca yıldır korunduğuna işaret eder.
- Bu korunmuşluk, gelişim süreçlerindeki temel ve kritik rollere bağlanır.




(Campbell Biology, 11. Ed.)

Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Hox Genlerinin Rolü ve Kapsamı

- Homeotik genlere Hox genleri adı verilmiştir.
- Hox dizisini taşıyan ancak doğrudan vücut bölgesi kimliği belirlemeyen başka genler de vardır.
- *Drosophila*'da bicoid gibi yumurta kutuplaşması genleri de homeobox içerir.
- Bu genlerin çoğu gelişimle ilişkilidir ve süreçte anahtar role sahiptir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Homeodomain'ler ve Gelişimsel Düzenleme

- Homeodomain, proteinin DNA'ya bağlanmasını ve transkripsiyonun düzenlenmesini sağlar.
- Proteinin diğer bölgeleri farklı transkripsiyon faktörleri ile etkileşir.
- Böylece belirli gen bölgeleri seçici olarak aktive edilir ya da baskılanır.
- Embriyoda farklı bölgelerde farklı Hox gen kombinasyonları çalışarak desen oluşumunu yönlendirir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Gelişim Genlerinin Evrenselliği

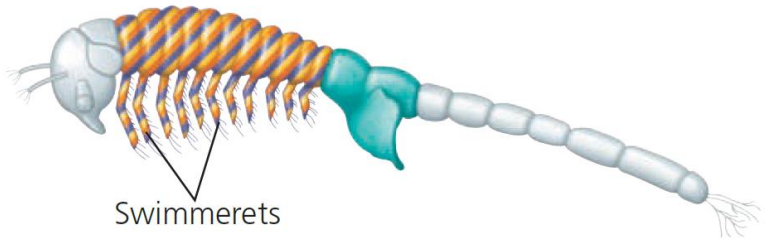
- Homeotik genler dışında da birçok gelişim geni türler arasında büyük benzerlik gösterir.
- Özellikle sinyal yolaklarının bileşenlerini kodlayan genler oldukça korunmuştur.
- Bu benzerlik, görünüş olarak çok farklı hayvanların neden benzer genleri kullandığını düşündürmüştür.
- Araştırmalar, farklı şekillenmenin çoğu zaman gen düzenlemesindeki küçük değişikliklerden kaynaklandığını göstermektedir.

Bi Dünya Biyoloji

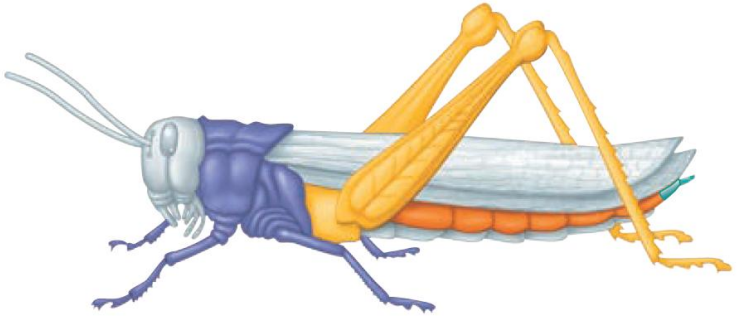
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Hox Gen İfadesindeki Değişiklikler

- Bazı türlerde Hox genlerinin farklı bölgelerde ifade edilmesi vücut planını değiştirir.
- Örneğin kabuklu ve böceklerde bacaklı segment sayılarındaki fark bu durumla açıklanabilir.
- Benzer genler, farklı türlerde farklı gelişim süreçlerini yöneterek çeşitliliği oluşturur.
- Deniz kestaneleri gibi segmentlenmemiş canlılarda bile Hox genleri embriyonik dönemde aktiftir.




**(a) Expression of four *Hox* genes in the brine shrimp *Artemia*.** Three of the *Hox* genes are expressed together in one region (indicated by stripes), specifying the identity of the segments that have swimmerets. The fourth (teal) specifies the identity of the genital segments.



**(b) Expression of the grasshopper versions of the same four *Hox* genes.** In the grasshopper, each *Hox* gene is expressed in a discrete region and specifies the identity of that region.

Bi Dünya Biyoloji
Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Genomları Karşılaştırmak: Ortaklıklar ve Çeşitlilik

- Gelişimsel mekanizmaların benzerliği, yaşamın ortak kökenini yansıtır.
- Farklılıklar ise evrimsel süreçte ortaya çıkan büyük yapısal ve işlevsel çeşitliliği oluşturur.
- Genom karşılaştırmaları, evrimin nasıl işlediğini daha net anlamamızı sağlar.
- Sonraki bölümlerde, bu genetik temelin organizma düzeyindeki çeşitliliğe nasıl yansıdığı incelenecektir.

Bi Dünya Biyoloji

Bektaş Tepe
gezimania_tr

# Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE