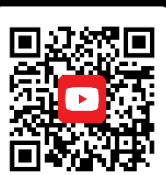


Giriş

- Son 15 yılda çeşitli organizmalara ait genomun tamamının klonlanması, sekansının belirlenmesi ve analiz edilmesi yolunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir.
- İlgi çekici ve hızla gelişen bu bilim dalına genomikler adı verilmektedir.

İZLE



“Shotgun” (gelişigüzel) sekans analizi

- Geleneksel rekombinant DNA teknolojileri ile bir ya da birkaç genin sekansı aynı anda çıkarılabilmektedir.
- Ancak çok sayıda genin işlev yaptığı karmaşık biyolojik olayları (örn; kanser) anlayabilmek için bundan daha fazlasına ihtiyaç vardır.
- Sonuç olarak araştırmacılar “shotgun” sekans analizi adı verilen bir teknikle tüm genlerin sekansını çıkarma fikrini ortaya atmışlardır.

İZLE



“Shotgun” (gelişigüzel) sekans analizi

- Bu teknikte kromozomlar, restriksiyon endonükleazlarla gelişigüzel çok sayıda parçaya ayrılırlar.
- Bu işlem sonucunda her bir kromozomdan binlerce parça meydana gelir.
- Her parçanın tek tek sekansı çıkarılır.
- Daha sonra bilgisayar analizi kullanılarak parçaların çakışan (ortak) kısımları üst üste getirilerek zincirin tamamı ortaya çıkarılır.

İZLE



Biyoinformatik

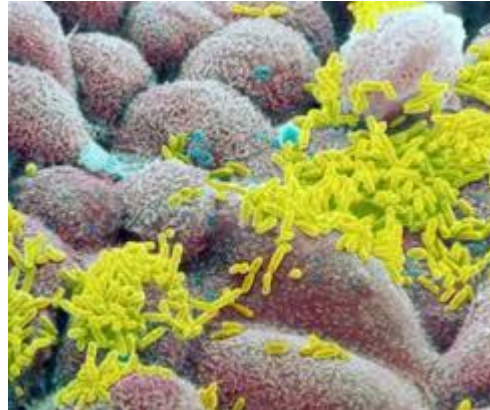
- “Shotgun” tekniğinde fragmentlere ait DNA dizilerinin karşılaştırılması ve bir araya getirilmesi için bilgisayarların kullanılması zorunludur.
- Biyolojik süreçlerin anlaşılmasını sağlamak amacıyla bilgisayar teknolojilerinin kullanılması, biyoinformatikler adında yeni bir bilim alanı doğurmuştur.

İZLE



Biyoinformatik

- 1995 yılında araştırmacılar, Genomik Araştırmalar Enstitüsü'nde *Haemophilus influenzae*'nin 1.8 milyon baz çifti uzunluğundaki sekansını belirlemişlerdir.
- Bu olay, bahsettiğimiz yaklaşımı (shotgun) kullanarak bir organizmanın tamamının sekanslandığına ilişkin ilk örnektir.



İZLE



Biyoinformatik

- Araştırmacılar, dizisini tespit ettikleri her yeni gen ya da DNA parçasına ilişkin bilgileri makale şeklinde yayınlamaktadırlar.
- Bu veriler, veritabanlarında depolanarak diğer araştırmacıların kullanımına açık gale getirilir.

İZLE



Biyoinformatik

- Araştırmacılar dijital ortamda kayıtlı dizileri kullanarak bilgisayar yazılımları yardımıyla gen yapıları ve ifadeleri hakkında bilgi edinmeye çalışırlar.
- Gün geçtikçe miktarı artan bu bilgi yığınına etkili bir şekilde kullanabilmek için bu verileri analiz edebilecek yazılımlara ihtiyaç vardır.

İZLE



Biyoinformatik

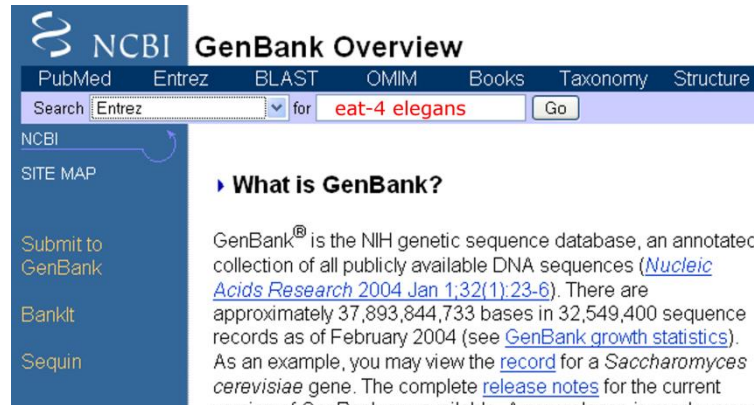
- Araştırmacılar veri tabanına yeni bir DNA dizisi eklediğinde, bu diziye ait bilgi, kayıtlı diğer tüm dizilerle karşılaştırılır.
- Böylelikle daha önce dizisi çıkarılmış gen bölgeleri ile arasındaki muhtemel nükleotid benzerlikleri tespit edilir.

İZLE



Resmin tamamını görmek: GenBank

- Veri tabanında kayıtlı bilgiler ayrıca “shotgun” DNA sekansı için de önemli bir başvuru kaynağıdır.
- Bu sayede binlerce parçaya kesilmiş bir kromozom tekrardan ve doğru sırayla bir araya getirilebilir.
- Bu veri tabanlarından en yaygın kullanılanı GenBank’dir.



NCBI GenBank Overview

PubMed Entrez BLAST OMIM Books Taxonomy Structure

Search Entrez for eat-4 elegans Go

NCBI

SITE MAP

Submit to GenBank

Bankit

Sequin

► What is GenBank?

GenBank® is the NIH genetic sequence database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences (*Nucleic Acids Research* 2004 Jan 1;32(1):23-6). There are approximately 37,893,844,733 bases in 32,549,400 sequence records as of February 2004 (see [GenBank growth statistics](#)). As an example, you may view the [record](#) for a *Saccharomyces cerevisiae* gene. The complete [release notes](#) for the current version of GenBank are available. A new release is made every

İZLE



Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI)

- Washington'da bulunan Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi tarafından idare edilen GenBank bünyesinde 100.000'den fazla canlı türüne ait 65 milyar baz çiftinden daha fazla sekans verisi depolanmaktadır.
- Bu sayı, her 14 ayda bir iki katına çıkmaktadır.
- NCBI, biyoinformatiğin beslendiği altın madenidir.

İZLE



DNA veritabanı araştırması: Kendiniz de deneyebilirsiniz !!!

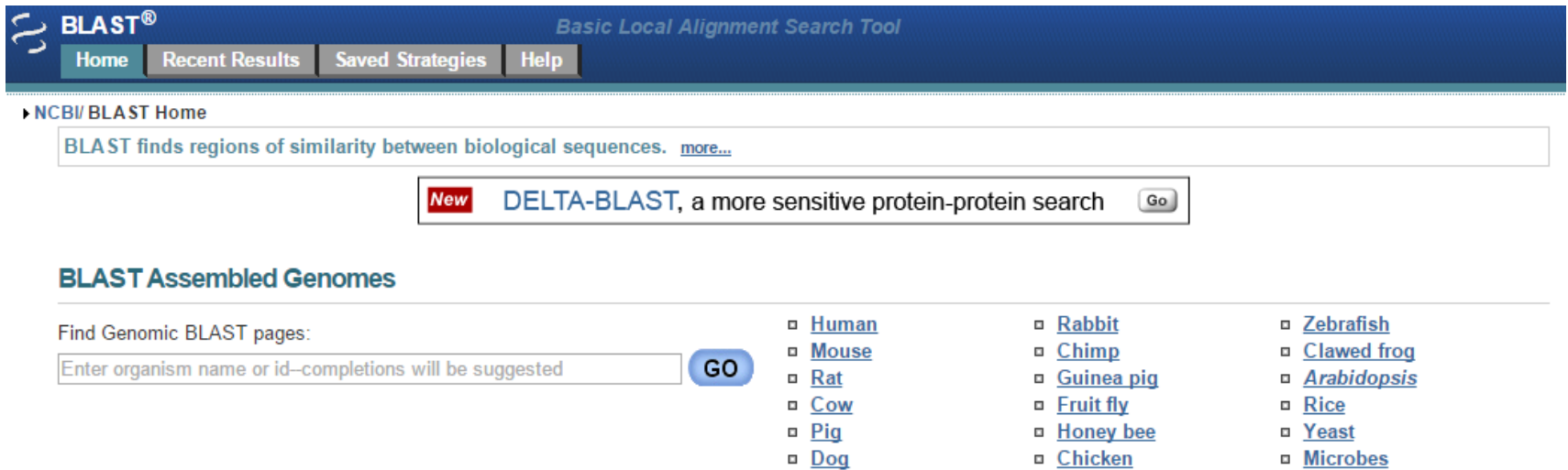
- Elinizde, dizisini yeni tespit ettiğiniz bir DNA parçası ya da gen bölgesi bulunduğunu varsayalım.
- NCBI'nin aşağıda belirtilen web sayfasına gidelim:

www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST

İZLE



NCBI web sayfası



The screenshot shows the NCBI BLAST website. At the top, there is a blue header with the NCBI logo and the text "BLAST® Basic Local Alignment Search Tool". Below the header are navigation tabs: "Home", "Recent Results", "Saved Strategies", and "Help". The main content area starts with a link to "NCBI/BLAST Home" and a description: "BLAST finds regions of similarity between biological sequences. [more...](#)". Below this is a promotional box for "DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search" with a "Go" button. The section "BLAST Assembled Genomes" features a search input field for "Find Genomic BLAST pages:" with a "GO" button. To the right of the input field is a list of organism links: Human, Mouse, Rat, Cow, Pig, Dog, Rabbit, Chimp, Guinea pig, Fruit fly, Honey bee, Chicken, Zebrafish, Clawed frog, Arabidopsis, Rice, Yeast, and Microbes.

İZLE



NCBI web sayfası

- “Nucleotid Blast” seçeneğine tıklayalım.

BLAST® Basic Local Alignment Search Tool

Home Recent Results Saved Strategies Help

▶ NCBI/BLAST Home

BLAST finds regions of similarity between biological sequences. [more...](#)

New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search **Go**

BLAST Assembled Genomes

Find Genomic BLAST pages:

Enter organism name or id—completions will be suggested **GO**

- Human
- Mouse
- Rat
- Cow
- Pig
- Dog
- Rabbit
- Chimp
- Guinea pig
- Fruit fly
- Honey bee
- Chicken
- Zebrafish
- Clawed frog
- Arabidopsis
- Rice
- Yeast
- Microbes

Basic BLAST

Choose a BLAST program to run.

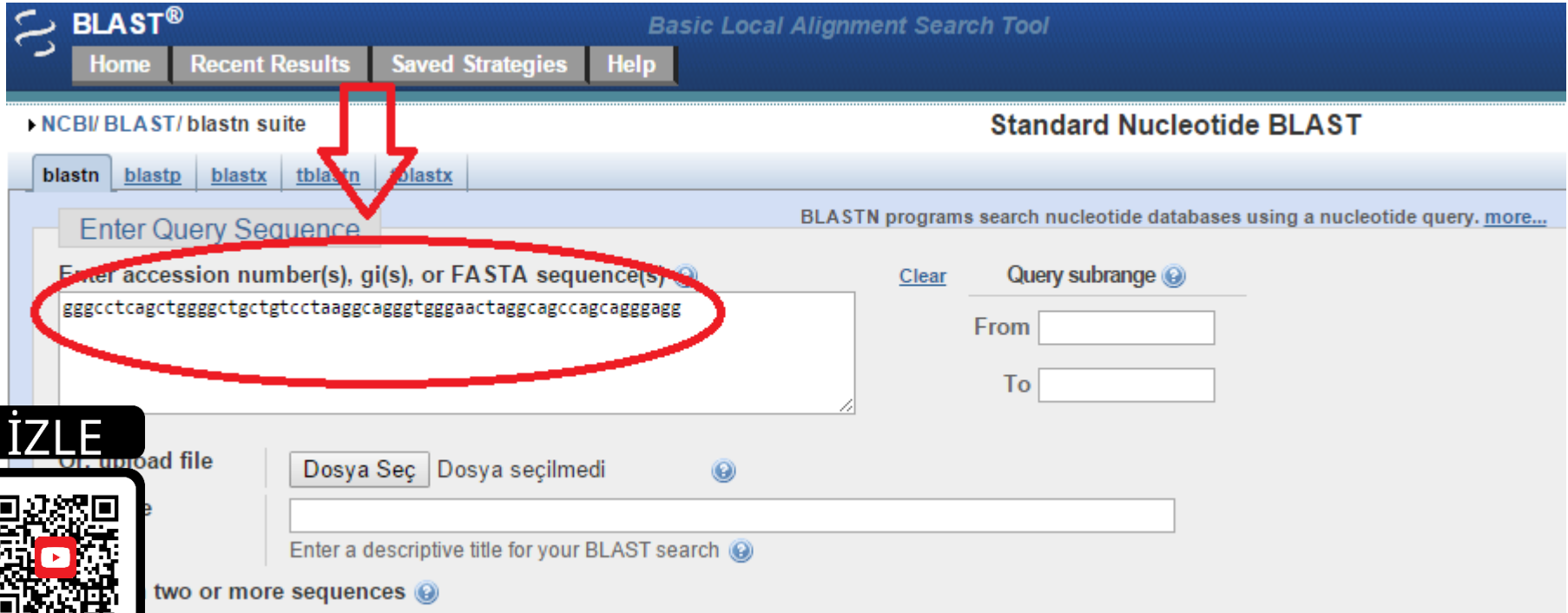
[nucleotide blast](#) Search a nucleotide database using a nucleotide query
Algorithms: blastn, megablast, discontinuous megablast

İZLE



NCBI web sayfası

- Aşağıdaki kutucuğa, elimizdeki sekans dizisini yazalım ve sayfanın altındaki “BLAST” butonuna tıklayalım.



BLAST® Basic Local Alignment Search Tool

Home Recent Results Saved Strategies Help

NCBI/ BLAST/ blastn suite Standard Nucleotide BLAST

blastn blastp blastx tblastn blastx

Enter Query Sequence

BLASTN programs search nucleotide databases using a nucleotide query. [more...](#)

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s)

gggcctcagctggggctgctgtcctaaggcagggtgggaactaggcagccagcagggagg

Clear Query subrange

From

To

Upload file

Dosya Seç Dosya seçilmedi

Enter a descriptive title for your BLAST search


two or more sequences

İZLE



NCBI web sayfası

- Sonuçların görüntülenmesi 1-2 dk sürecektir. “Format” butonuna basarak araştırma sonuçlarını görüntüleyebilirsiniz.

 **BLAST®** *Basic Local Alignment Search Tool*

[Home](#) [Recent Results](#) [Saved Strategies](#) [Help](#)

▶ [NCBI/BLAST/blastn suite/ Formatting Results - U0F7TDRE015](#) [\[Formatting options\]](#)

Job Title: Nucleotide Sequence (60 letters)

Request ID	U0F7TDRE015
Status	Searching
Submitted at	Fri Jul 10 17:45:29 2015
Current time	Fri Jul 10 17:45:31 2015
Time since submission	00:00:02

This page will be automatically updated in 2 seconds

İZLE



NCBI web sayfası

■ Ne buldunuz?

Nucleotide Sequence (60 letters)

RID [U0F7TDRE015](#) (Expires on 07-12 05:45 am)

Query ID	Id Query_7493	Database Name	nr
Description	None	Description	Nucleotide collection (nt)
Molecule type	nucleic acid	Program	BLASTN 2.2.32+ ▶ Citation
Query Length	60		

Other reports: [▶ Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#)

Graphic Summary

Distribution of 13 Blast Hits on the Query Sequence

Mouse-over to show define and scores, click to show alignments

Color key for alignment scores

<40	40-50	50-80	80-200	>=200
-----	-------	-------	--------	-------

Query 1 10 20 30 40 50 60

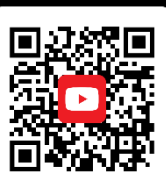
İZLE



GenBank

- GenBank'a her veri giriş işlemine bir erişim numarası verilir.
- Böylelikle araştırmacılar aradıkları dizinin GenBank'a daha önce kim tarafından ve ne zaman eklendiğini görebilirler.

İZLE



İnsan Genom Projesi

- Bu proje 1990 yılında Birleşik Devletler Enerji Departmanı tarafından başlatılmıştır.
- 15 yıl içerisinde insana ait tüm genlerin aydınlatılması planlanmıştır.
- Tespit edilmesi tahmin edilen gen sayısı 80.000-100.000 ve tahmini nükleotid sayısı 3 milyon baz çiftidir.

İZLE



Şunlar hedeflenmişti:

- İnsanlar arasındaki genetik varyasyonların analiz edilmesi (tek nükleotide dayalı polimorfizmlerin tespiti),
- Bakteri, maya, halkalı solucan, meyve sineği ve fare gibi model organizmaların genomlarının sekanslarının çıkarılması,

İZLE



Şunlar hedeflenmişti:

- Gen yapısı ve fonksiyonunu daha ileri düzeyde anlamamıza olanak sağlayacak yeni ve daha güçlü sekans analiz yöntemlerinin ve bilgisayar teknolojilerinin geliştirilmesi,
- Araştırmacılar ve halkın bu bilgilere kolay ulaşmasının sağlanması,
- Bu proje ve genetik araştırmaların beraberinde getirdiği ahlaki, yasal ve toplumsal sorunlara çözümler ortaya konulması

İZLE



İnsan Genom Projesi

- Proje, başlangıçta yalnızca Birleşik Devletlerde sekiz ayrı merkezin katılımıyla yola çıkmıştır.
- İlerleyen dönemlerde başka araştırmacıların da katkılarıyla destek veren ülke sayısı 18'e yükselmiştir.
- Ancak projenin asıl sahibi olan Uluslar arası İnsan Genom Sekans Konsorsiyumu, 6 farklı ülkede bulunan 20 merkeze ve 300 araştırmacıya sahiptir (Çin, Fransa, Almanya, İngiltere, Japonya ve U.S.).

İZLE



İnsan Genom Projesi

- Projenin tahmini maliyeti 3 milyar \$ olarak hesaplanmıştır.
- Bu rakam, nükleotid başına 1 \$ karşılık gelmektedir.
- Proje, bilgisayar destekli otomatik sekans analiz cihazlarının da geliştirilmesiyle, hedeflenenden 2 yıl önce bitirilmiş ve beklenenden daha fazla amaca ulaşmıştır.

İZLE



İnsan Genom Projesi

- 26 Haziran 2000 tarihinde U.S. Başkanı Clinton liderliğinde bir araya gelen proje yürütücüleri, çalışmanın yaklaşık % 95'inin tamamlandığını açıklamışlardır.
- 2001 yılında sonuçların bazıları “Nature” ve “Science” gibi prestijli dergilerde yayınlanmıştır.

İZLE



İnsan Genom Projesi

- Takip eden 2 yıl boyunca araştırmacılar genom içindeki boşlukları da doldurarak 14 Nisan 2003'de projeyi tamamlamışlardır.
- İnsan genomunun haritası çıkarılmış ve tüm bazlar teşhis edilerek uygun sıraya göre dizilmiştir.

İZLE



Bu projeden neler öğrendik?

- Projenin en önemli öngörülerinden birisi 100.000 civarında gen bölgesi tespit edebilmek idi.
- Ancak gerçek sayı 20.000-25.000 civarında bulunmuştur.
- Ama insan hücresi bunun karşılığında 100.000 civarında protein çeşidi üretmektedir.

İZLE



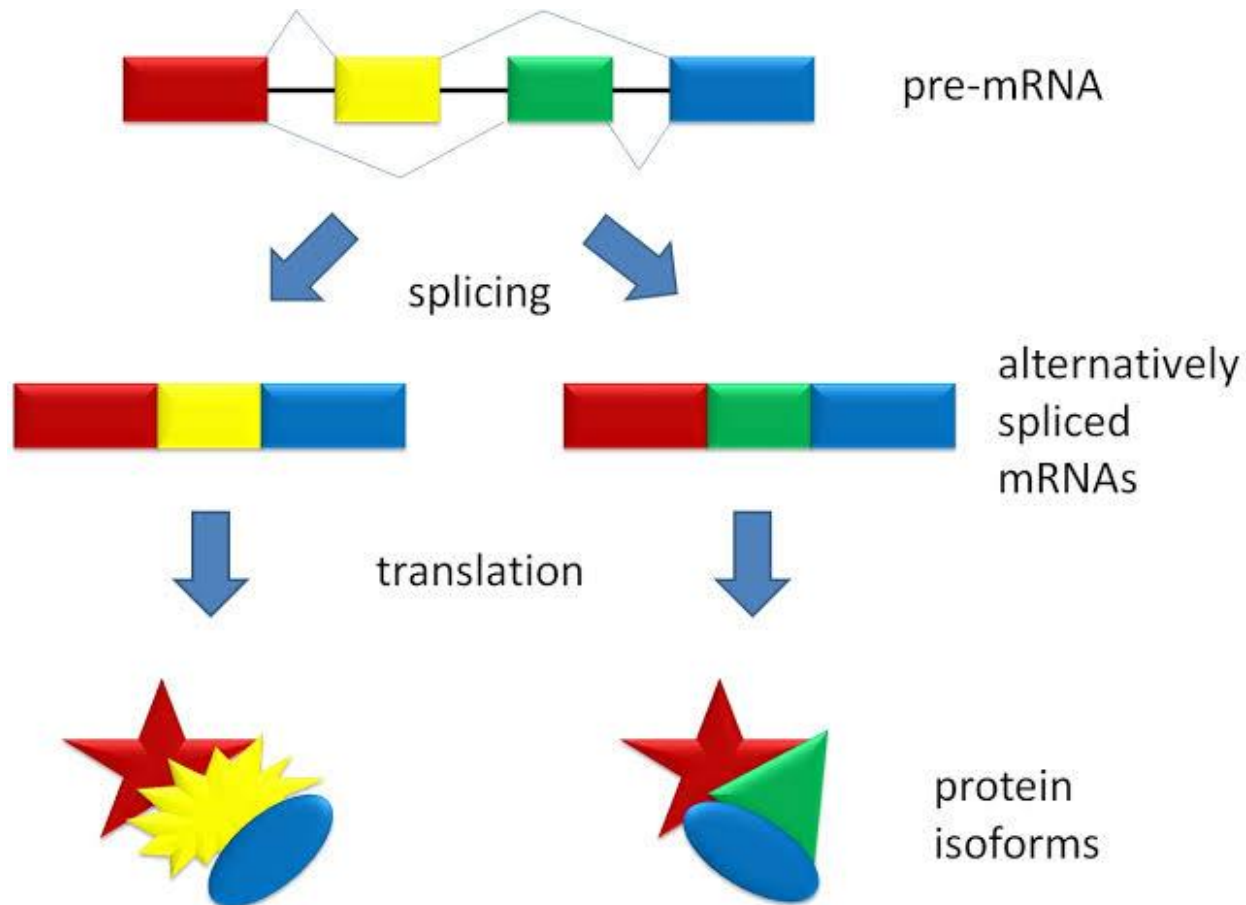
Bu projeden neler öğrendik?

- Bu kadar az sayıda gen ile bu ölçekte protein çeşitliliğine ulaşmak nasıl mümkün olabilir?
- Araştırmacılar, insan genomunda bulunan genlerin yaklaşık yarısının “alternative splicing” mekanizması ile çoklu proteinleri kodladığını belirlemiştir.

İZLE



Alternatif splicing



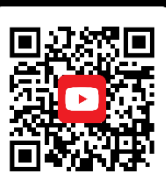
İZLE



Bu projeden neler öğrendik?

- Proje sonucunda insan genlerinin yaklaşık % 42'sinin (bazı kaynaklara göre yarıdan fazlası) fonksiyonunun bilinmediği ortaya çıkmıştır.
- Eğer genetik alanında kariyer düşünüyorsanız bu sizin için paha biçilmez bir fırsattır !!!

İZLE



İnsan Genom Projesinin Sonuçları: SAYILAR

- İnsan genomu yaklaşık 3.1 milyar baz çiftinden oluşmaktadır.
- Genom, bireyler arasında % 98 oranında benzerlik gösterir.
- Genomun % 2'sinden daha az bir kısmı genlerden oluşur.

İZLE



İnsan Genom Projesinin Sonuçları: SAYILAR

- DNA'nın büyük bir kısmı protein kodlamaz ve bu miktarın da yaklaşık % 50'si tekrarlayan dizilerden oluşur.
- Genomda yaklaşık 20.000-25.000 arasında protein kodlayan gen bulunur.
- Birçok gen birden fazla proteini kodlar.
- Böylelikle 20.000-25.000 genden 100.000'den fazla protein üretilir.

İZLE



İnsan Genom Projesinin Sonuçları: SAYILAR

- Genlerin yarısının fonksiyonu bilinmemektedir.
- Üzerinde en fazla gen bulunan kromozom 1 no'lu kromozomdur.
- Y kromozomu en az sayıda geni barındırır.

İZLE



İnsan Genom Projesinin Sonuçları: SAYILAR

- İnsan genomunun büyük bir kısmı, diğer organizmalardaki genlere yüksek oranda sekans benzerliği gösterir.
- Hastalıklardan sorumlu binlerce gen teşhis edilmiş, haritalanmış ve kromozomal lokasyonları tespit edilmiştir.

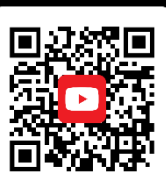
İZLE



“Omikler” in devrimi

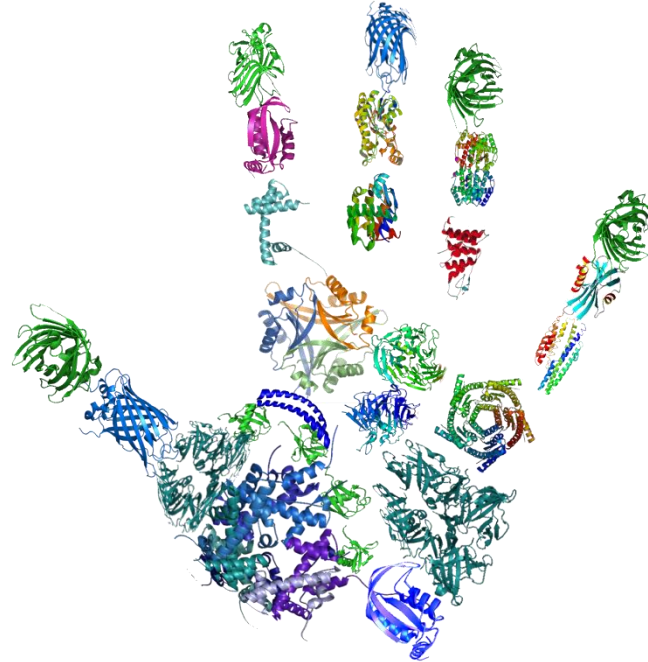
- İnsan genom projesi ve genomik, biyolojik araştırmalara yeni alanlar ilave etmiştir:

İZLE



Proteomik (Proteomics)

Hücredeki tüm proteinlerin araştırılması



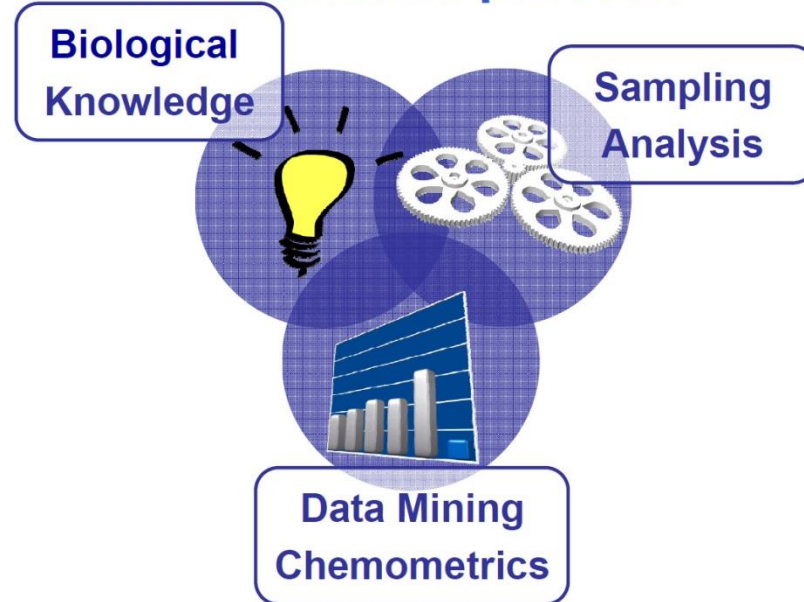
İZLE



Metabolomik (Metabolomics)

Hücre metabolizmasında görev alan proteinlerin ve enzimatik yolların araştırılması

Metabolomic process

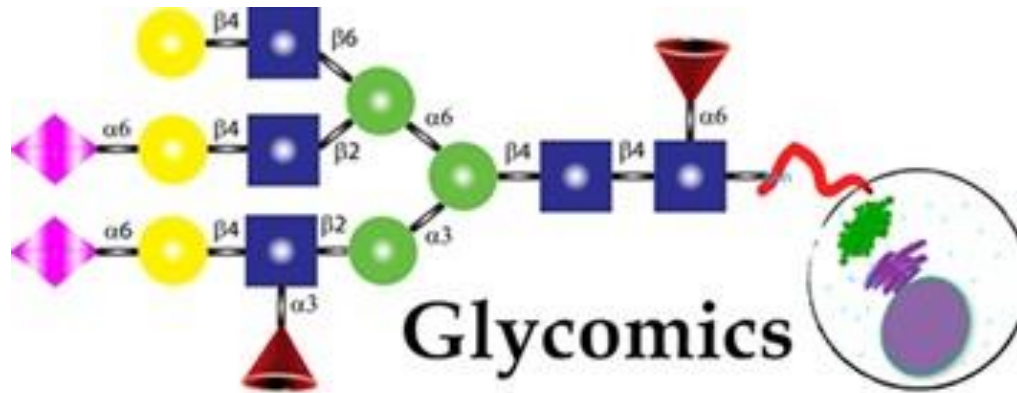


İZLE



Glikomik (Glycomics)

Hücredeki karbohidratların araştırılması



Glycomics

&

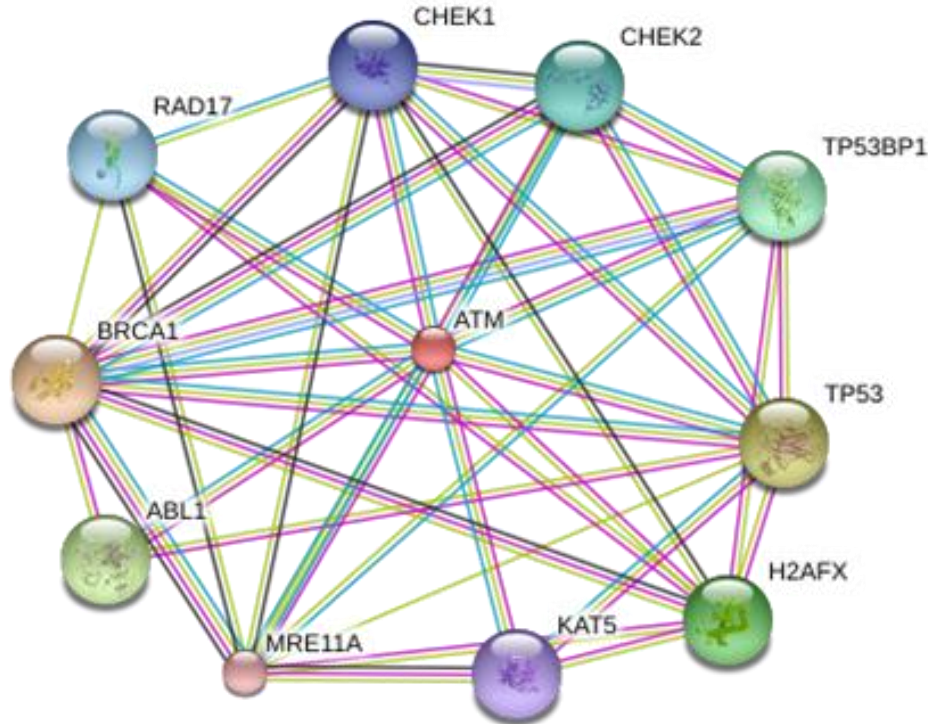
Glycoproteomics

İZLE



İnteraktomik (Interactomics)

Hücrede protein ağları arasındaki etkileşimlerin araştırılması

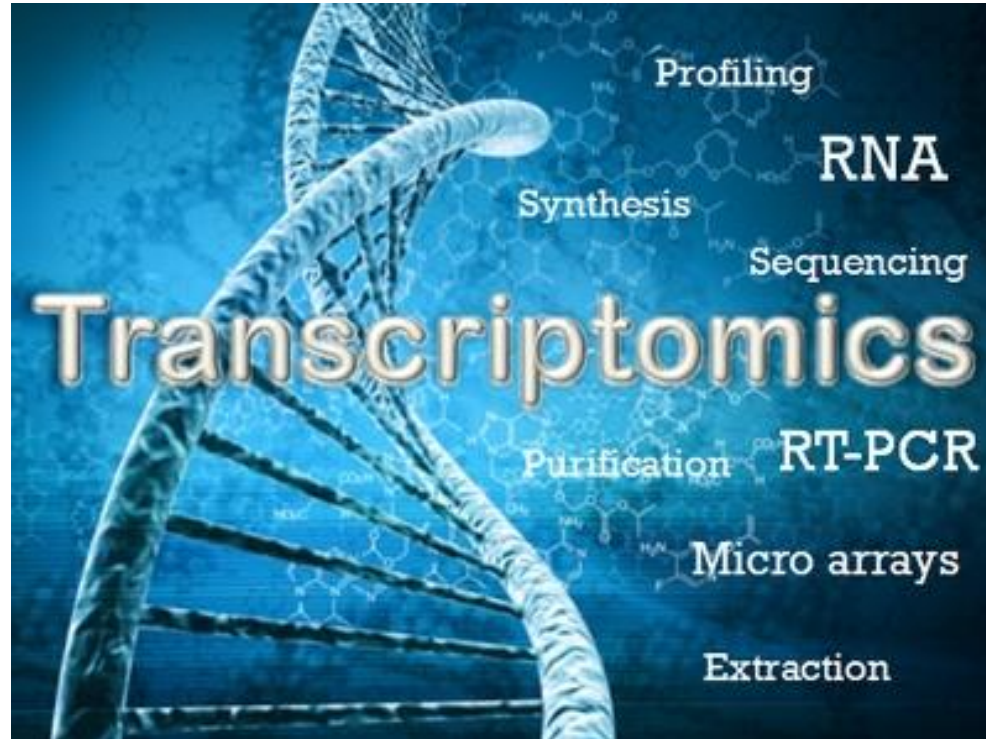


İZLE



Transkriptomik (Transcriptomics)

Hücrede ifade edilen tüm genlerin araştırılması



İZLE



Nutrigenomik (Nutrigenomics)

Beslenme ve genler arasındaki etkileşimlerin araştırılması



İZLE



Nutrigenomik

- Çeşitli biyoteknoloji şirketleri gelişmiş teknikler kullanarak genlerinizi analiz etmekte ve size uygun beslenme önerilerinde bulunmaktadır.
- Bu şirketler genlere dayalı hastalıklarda korunmak ve yaşam kalitesini yükseltmek için insanlara çeşitli diyet raporları hazırlamaktadır.



İZLE



Karşılaştırmalı genomik

- İnsan genom projesinden sonra, aralarında *E. coli*, *Arabidopsis thaliana*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* ve *Mus musculus*'un da bulunduğu çok sayıda model organizmanın genomunun dizisi tespit edilmiştir.

İZLE



Karşılaştırmalı genomik

- Ortaya çıkan sonuçlara göre diğer canlılarla paylaştığımız ortak gen sayısı oldukça yüksektir.
 - Maya ile % 30
 - Fare ile % 80
 - şempanze ile % 95

İZLE



Bazı genomların karşılaştırılması

Organizma	Yaklaşık genom büyüklüğü	Gen sayısı	İnsan ile paylaştığı ortak gen yüzdesi
Bakteri (<i>E. coli</i>)	4.1 milyon bp (1997)	4.403	Belirlenmemiş
Tavuk (<i>Gallus gallus</i>)	1 milyar bç (2004)	20.000-23.000	% 60
Köpek (<i>Canis familiaris</i>)	6.2 milyon bç (2003)	18.400	% 75
Şempanze (<i>Pan troglodytes</i>)	3 milyar bç (2005)	20.000-24.000	% 96
Meyve sineği (<i>Drosophila melanogaster</i>)	165 milyon bç (2000)	13.600	% 50
İnsan (<i>Homo sapiens</i>)	2.9 milyar bç (2004)	20.000-25.000	% 100
Fare (<i>Mus musculus</i>)	2.5 milyar bç (2002)	30.000	% 80
<i>Arabidopsis thaliana</i>	119 milyon bç (2000)	26.000	Belirlenmemiş
Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	2.75 milyar bç (2004)	22.000	% 80
Halkalı solucan (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97 milyon bç (1998)	19.099	% 40
Maya (<i>Saccaromyces cerevisiae</i>)	12 milyon bç (1996)	5.700	% 30

İZLE



Bazı genomların karşılaştırılması

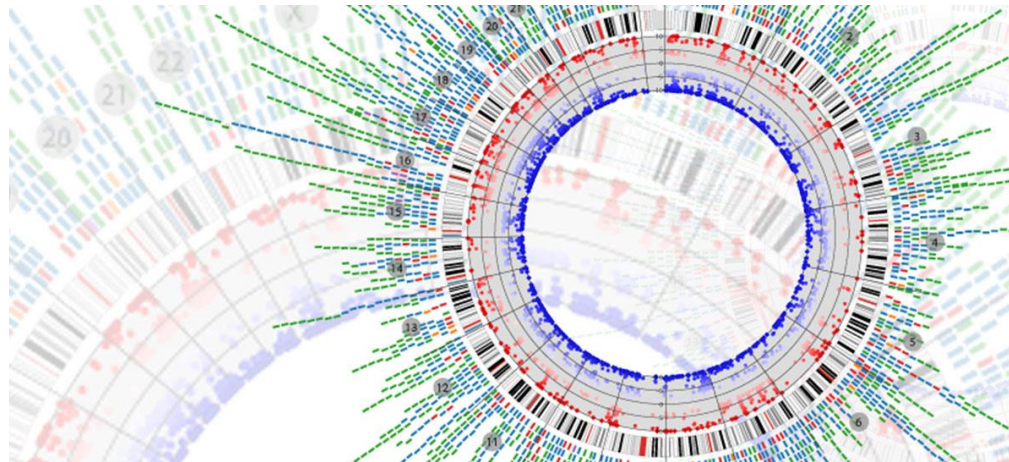
- Hayvanlar aleminde en iyi dostumuz olarak bildiğimiz köpek ile genlerimizin % 75'i ortaktır.
- İnsan genomunda ayrıca birçok bakteride bulunan 100 civarında gen bölgesi tespit edilmiştir.

İZLE



Kanser Genom Atlası Projesi

- İnsan genom projesinin ardından aynı kurumlar tarafından bir başka araştırma projesi başlatılmıştır.
- Bu proje kapsamında kanser gelişiminde rol alan önemli genler ya da genetik değişikliklerin tespit edilmesi hedeflenmektedir.



İZLE



James Watson'un Genomu

- 2007 yılında Connecticut araştırma şirketi 1 milyon \$ maliyetle James Watson'un genom sekansını çıkarmıştır.
- 2005 yılında verilen kan örnekleriyle başlayan çalışma 2007 ortalarında Watson'un açıkladığı 2 DVD dolusu veri ile sonuçlanmıştır.



İZLE



James Watson'un Genomu

- Watson, bir tek geni haricinde genomuna ilişkin diğer tüm bilginin araştırmacılara açık olabileceğini ifade etmiştir.
- Apolipoprotein E (ApoE)
- Bu gendeki mutasyonlar Alzheimer hastalığı hakkında önemli ip uçları sunmaktadır.



İZLE



Çevresel Genom Projesi

- Bu proje de çevresel toksinlerden etkilenen genlerdeki varyasyonların, toksinleri yıkabilen ve DNA'yı tamir edebilen gen bölgelerinin kataloğunu çıkarmaya yöneliktir.



İZLE



Kavak Ağacı Genomu

- Sekansı tespit edilen ilk ağaç türü kavaktır.
- 45.555 gen ile bu tür, şimdiye kadar tespit edilenler içerisinde en yüksek gen sayısına sahiptir.
- Bilim adamları bu tarz verileri kullanarak biyoyakıt üretim etkinliğini artırmayı ya da daha yüksek miktarda CO₂ fiksasyonu yapabilen ağaç türleri dizayn etmeyi hedeflemektedirler.



İZLE



Balarısı genomu

- Araştırmacılar arı genomunun sekansını da çıkarmışlardır.
- Bu projenin sonuçları ile arı toksinlerinin hangi mekanizma ile alerjik reaksiyonlara neden olduğunun anlaşılması hedeflenmektedir.



İZLE



Taş Devri Genomikleri

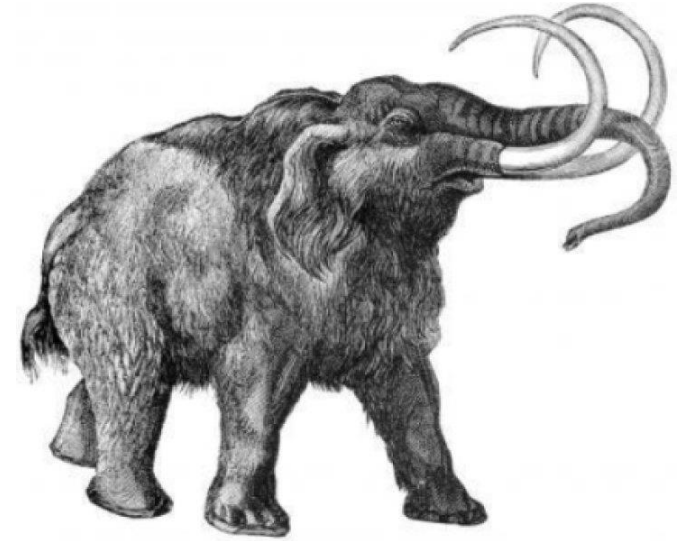
- Artık onbinlerce yıl öncesine ait boynuz, kemik ve fosillerden elde edilecek küçük bir miktar eski DNA (ancient DNA) ile sekans analizi yapılması planlanmaktadır.
- Diğer adı paleogenomikler olarak da bilinen taşdevri genomikleri ile 2400 yıllık Mısır mumyaları, mamutlar, Pleistosen devri mağara ayıları ve Neanderthaller gibi geçmiş dönem canlılarının DNA'sının incelenmesi gündeme gelmiştir.

İZLE



Mamut Genomu

- 2005 yılında Kanada'daki McMaster Üniversitesi ve Pensilvanya Eyalet Üniversitesi'nden bir grup araştırmacı, 27.000 yıllık bir mamutun, yaklaşık 13 milyon baz çifti uzunluğundaki kısmi genomunu yayımlamışlardır.
- Bu veriler, Afrika filleri ile mamutlar arasında % 98.5 oranında sekans benzerliği olduğunu ortaya koymaktadır.



İZLE



Neanderthal Genomu

- Almanya'da bulunan Max Planck Evrimsel Antropoloji Enstitüsü'nden bir grup araştırmacı, Homo neanderthalensis'in genom bilgisi üzerinde çalışmaktadır.



İZLE



Neanderthal Genomu

- Aynı ekip 1997 yılında bir fosil örneğinden Neanderthal mitokondriyal genomunun sekansını çıkarmıştır.
- 2006 yılında bu ekip Hırvatistan'da bulunan 38.000 yıllık bir Neanderthal örneğinin 65.000 baz çifti uzunluğundaki çekirdek DNA'sını dizilemeyi başarmıştır.



İZLE

