



# 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.

# “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.

# “Shotgun” (gelişigüzel) sekans analizi

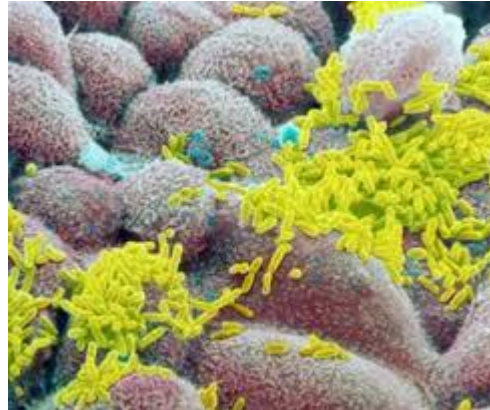
- Bu teknikte kromozomlar, restriksiyon endonükleazlarla gelişigüzel çok sayıda parçaya ayrılırlar.
- Bu işlem sonucunda her bir kromozomdan binlerce parça meydana gelir.
- Her parçanın tek tek sekansı çıkarılır.
- Daha sonra bilgisayar analizi kullanılarak parçaların çakışan (ortak) kısımları üst üste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

# 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.

# 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.



# 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.

# Biyoinformatik

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



# 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.

# 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<sup>®</sup> 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...

# 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.

# 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST)

# NCBI web sayfası

The screenshot shows the NCBI BLAST website. At the top, there is a blue header with the NCBI logo, the text "BLAST® Basic Local Alignment Search Tool", and navigation buttons for "Home", "Recent Results", "Saved Strategies", and "Help". Below the header, there is a section titled "NCBI/BLAST Home" with a description: "BLAST finds regions of similarity between biological sequences. [more...](#)". A prominent red "New" badge is next to the text "DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search" with a "Go" button. Below this, there is a section titled "BLAST Assembled Genomes" with the text "Find Genomic BLAST pages:". A search input field contains the text "Enter organism name or id-completions will be suggested" and a blue "GO" button. To the right of the input field, there is a list of organism names, each preceded by a small square icon: Human, Mouse, Rat, Cow, Pig, Dog, Rabbit, Chimp, Guinea pig, Fruit fly, Honey bee, Chicken, Zebrafish, Clawed frog, Arabidopsis, Rice, Yeast, and Microbes.

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

### BLAST Assembled Genomes

Find Genomic BLAST pages:

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

# 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

### BLAST Assembled Genomes

Find Genomic BLAST pages:

Enter organism name or id—completions will be suggested

- [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*

# 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) [?](#) [Clear](#) Query subrange [?](#)

gggcctcagctggggctgctgtcctaaggcagggtgggaactaggcagccagcagggagg

From

To

Or, upload file  Dosya seçilmedi [?](#)

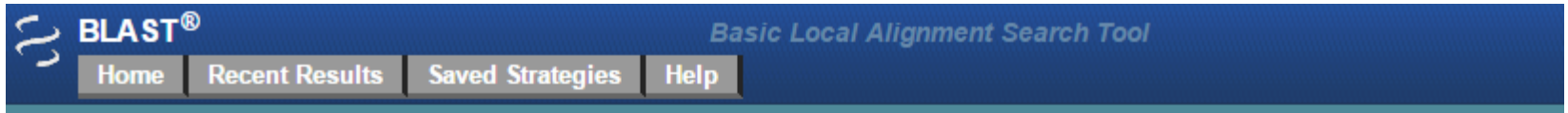
Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search [?](#)

Align two or more sequences [?](#)

# 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



# NCBI web sayfası

## ■ Ne buldunuz?

**Nucleotide Sequence (60 letters)**

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

<b>Query ID</b>	Id Query_7493	<b>Database Name</b>	nr
<b>Description</b>	None	<b>Description</b>	Nucleotide collection (nt)
<b>Molecule type</b>	nucleic acid	<b>Program</b>	BLASTN 2.2.32+ <a href="#">▶ Citation</a>
<b>Query Length</b>	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

# 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.

# 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.

# 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,

# 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

# 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.).

# 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.

# 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.



# 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.

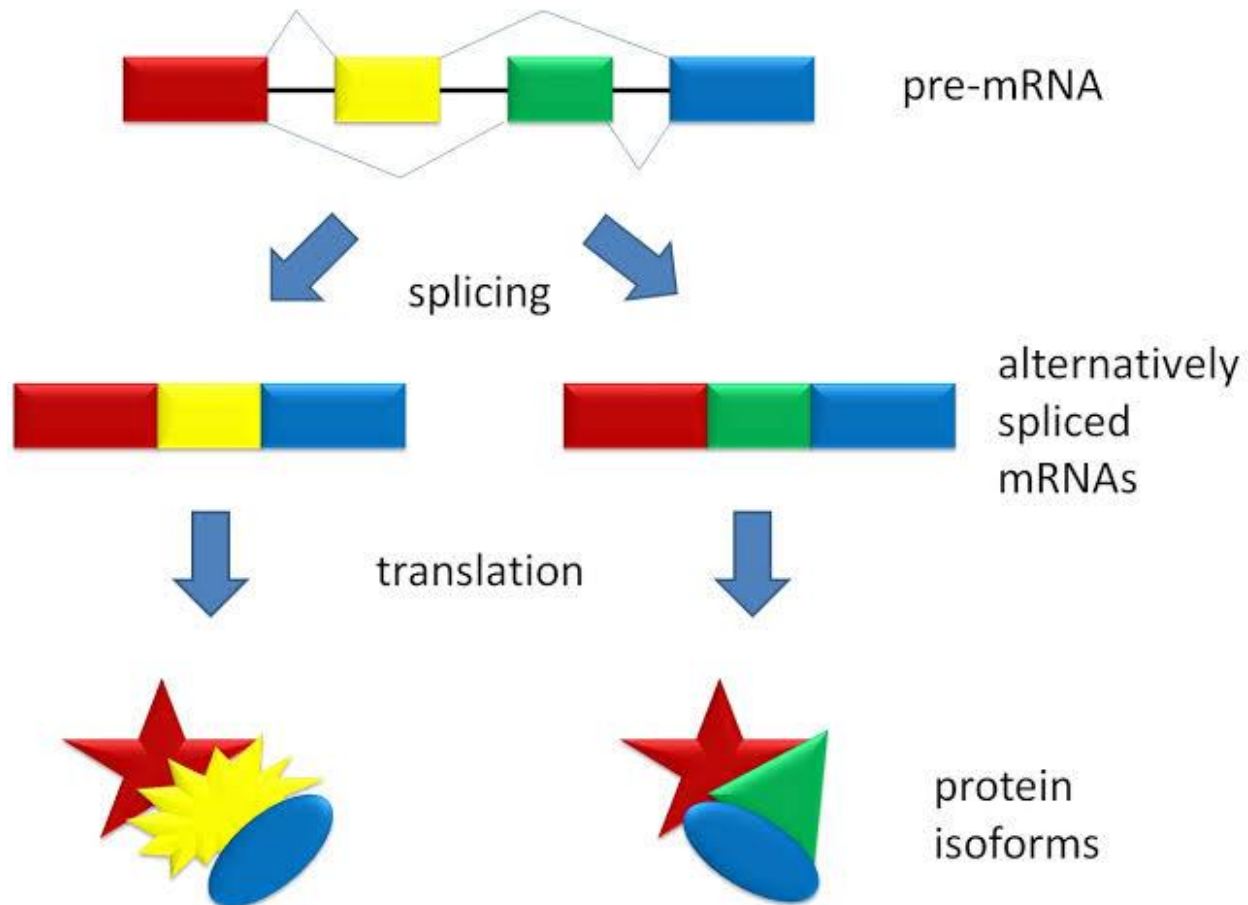
# Bu projeden neler öğrendik?

- 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.

# 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.

# Alternatif splicing



# 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 !!!

# 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.

# 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.

# 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.



# 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.

# “Omikler” in devrimi

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

# Proteomik (Proteomics)

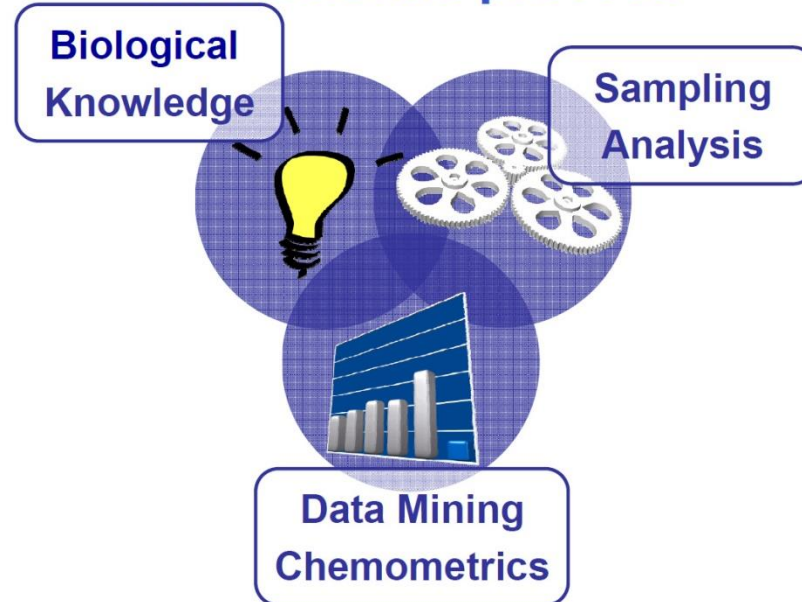
Hücredeki tüm proteinlerin araştırılması



# Metabolomik (Metabolomics)

Hücre metabolizmasında görev alan proteinlerin ve enzimatik yolların araştırılması

## Metabolomic process



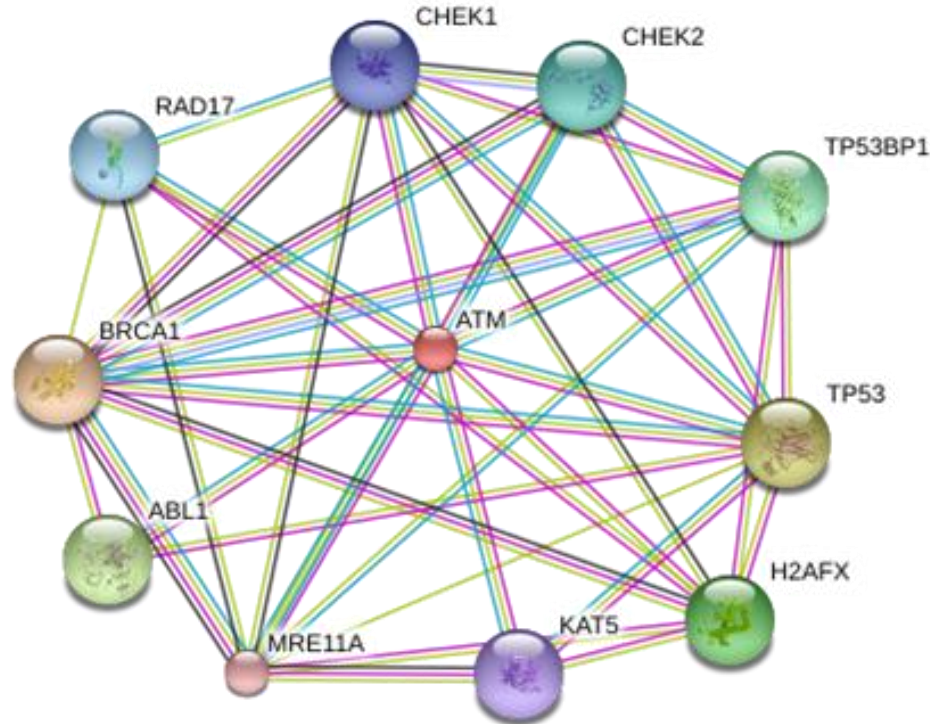
# Glikomik (Glycomics)

Hücredeki karbohidratların araştırılması



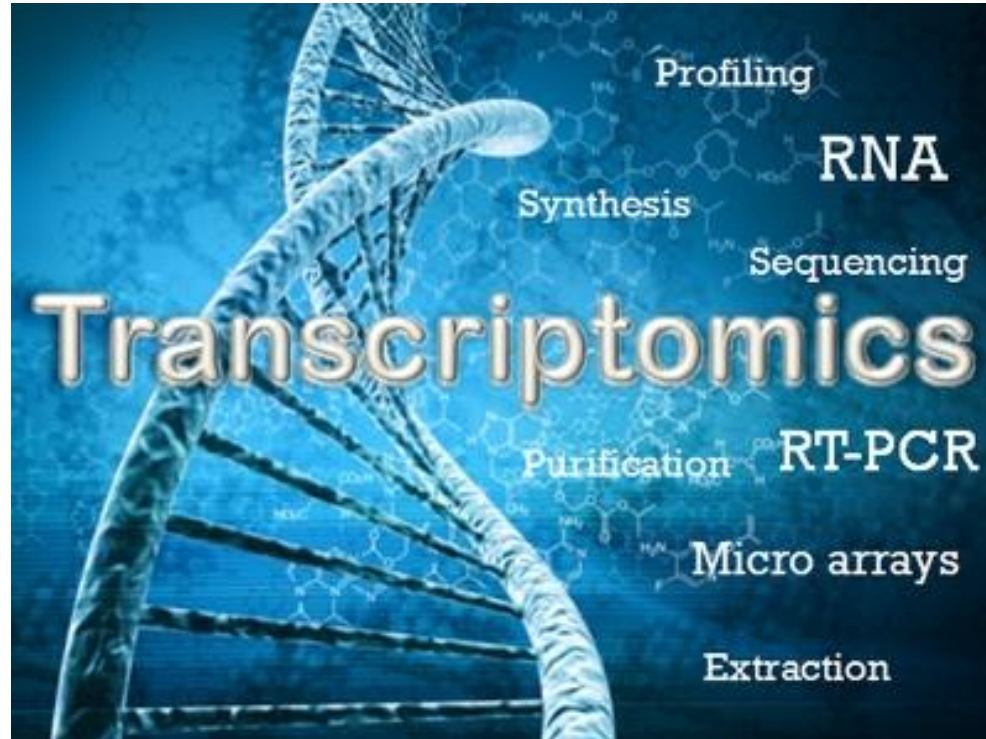
# İnteraktomik (Interactomics)

Hücrede protein ağları arasındaki etkileşimlerin araştırılması



# Transkriptomik (Transcriptomics)

Hücrede ifade edilen tüm genlerin araştırılması



# Nutrigenomik (Nutrigenomics)

Beslenme ve genler arasındaki etkileşimlerin araştırılması





# 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.



# 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.

# Karşılaştırmalı genomik

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

# Bazı genomların karşılaştırılması

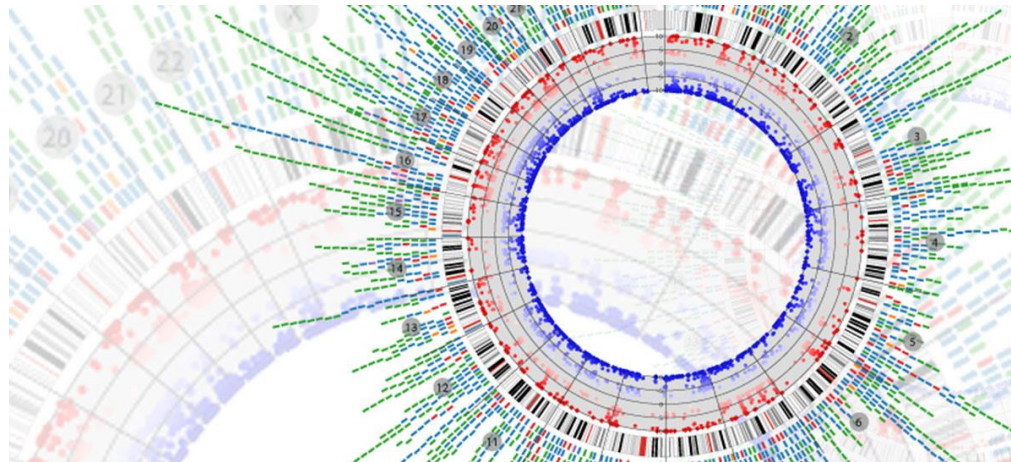
Organizma	Yaklaşık genom büyüklüğü	Gen sayısı	İnsan ile paylaştığı ortak gen yüzdesi
Bakteri ( <i>E. coli</i> )	4.1 milyon bp (1997)	4.403	Belirlenmemiş
Tavuk ( <i>Gallus gallus</i> )	1 milyar bç (2004)	20.000-23.000	% 60
Köpek ( <i>Canis familiaris</i> )	6.2 milyon bç (2003)	18.400	% 75
Şempanze ( <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

# 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.

# 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.



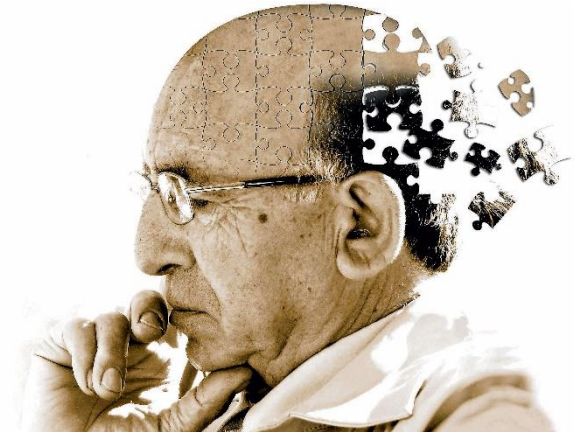
# James Watson'un Genomu

- 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.



# 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.





# Çevresel Genom Projesi

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



# 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 CO<sub>2</sub> fiksasyonu yapabilen ağaç türleri dizayn etmeyi hedeflemektedirler.



# Balarısı genomu

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

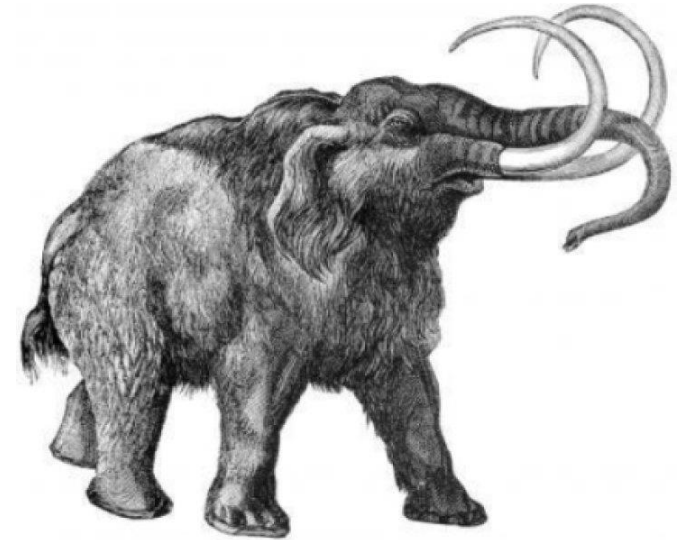


# Taş Devri Genomikleri

- 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.

# 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.



# Neanderthal Genomu

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



# 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.

