



SNP

**TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ
(SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS)**



**Herhangi iki bireyin
DNA dizisi
%99.9 aynıdır.**

**%0.1 = $\sim 3 \times 10^6$
nükleotid farklılığı
sağlar.**

Genetik materyalde varyasyon :

➤ Polimorfizm

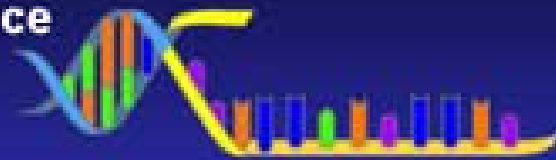
Bir populusyonda iki ya da daha fazla sayıda birbirinden ayrılmış ya da farklı fenotiplerin varlığı olarak tanımlanabilir.

➤ Mutasyon

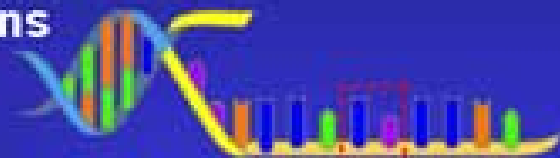
DNA ya da kromozom yapısında bir değişiklik oluşturan olaydır.

What Is Variation in the Genome?

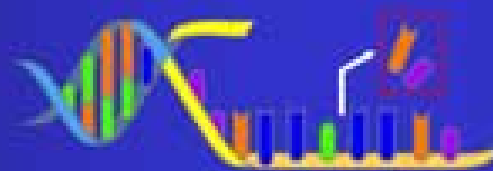
Common Sequence



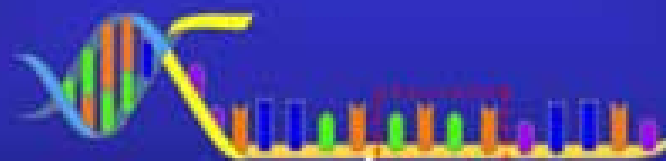
Variations



Polymorphism



Deletions



Insertions



Chromosome

Translocations

Polimorfizmler, mutasyonlardan popülasyonda daha yüksek sıklıkta varyant aleller olarak bulunmalarıyla ayrılırlar.

**Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir.
Polimorfizmler hastalık nedeni değildir,
ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler.**

➤ Kan grupları, Rh faktörü ya da MHC polimorfizme örnek olarak verilebilir.

➤ Orak hücreli anemide ;

....GTG....	→	GAG....
T	→	A
Glutamin	→	Valin

Sickle cell anemia:

						GLU				
						<u>GTG</u>				
HBB	...	CAC	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT	...
HBS	...	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT	...
						<u>VAL</u>				

**En sık görülen polimorfizm
Tek nükleotid polimorfizmidir.
(SNP-Single Nucleotide Polymorphism)**



ATCGACTGACTGCATGACTGACTGACTGACTGA[G/A]CCTAGGATCAGTACCGACTACGTAC

Verilere göre SNP'ler:

ortalama 1331 bazda 1 kez görülmektedir.

Dolayısıyla bir kişi:

$3,2 \text{ milyar baz} \times 1 \text{ farklılık} / 1331 \text{ baz} = 2,4 \text{ milyon baz}$
oranında heterozigottur.

Bu oranlar bireyler ve populasyonlar arasında değiştiği gibi, kromozomlar ve lokuslar arasında da değişmektedir.

Otozomal kromozomlarda 1/1307,

X kromozomunda 1/2132,

Y kromozomunda 1/6625

oranında SNP görülmektedir.



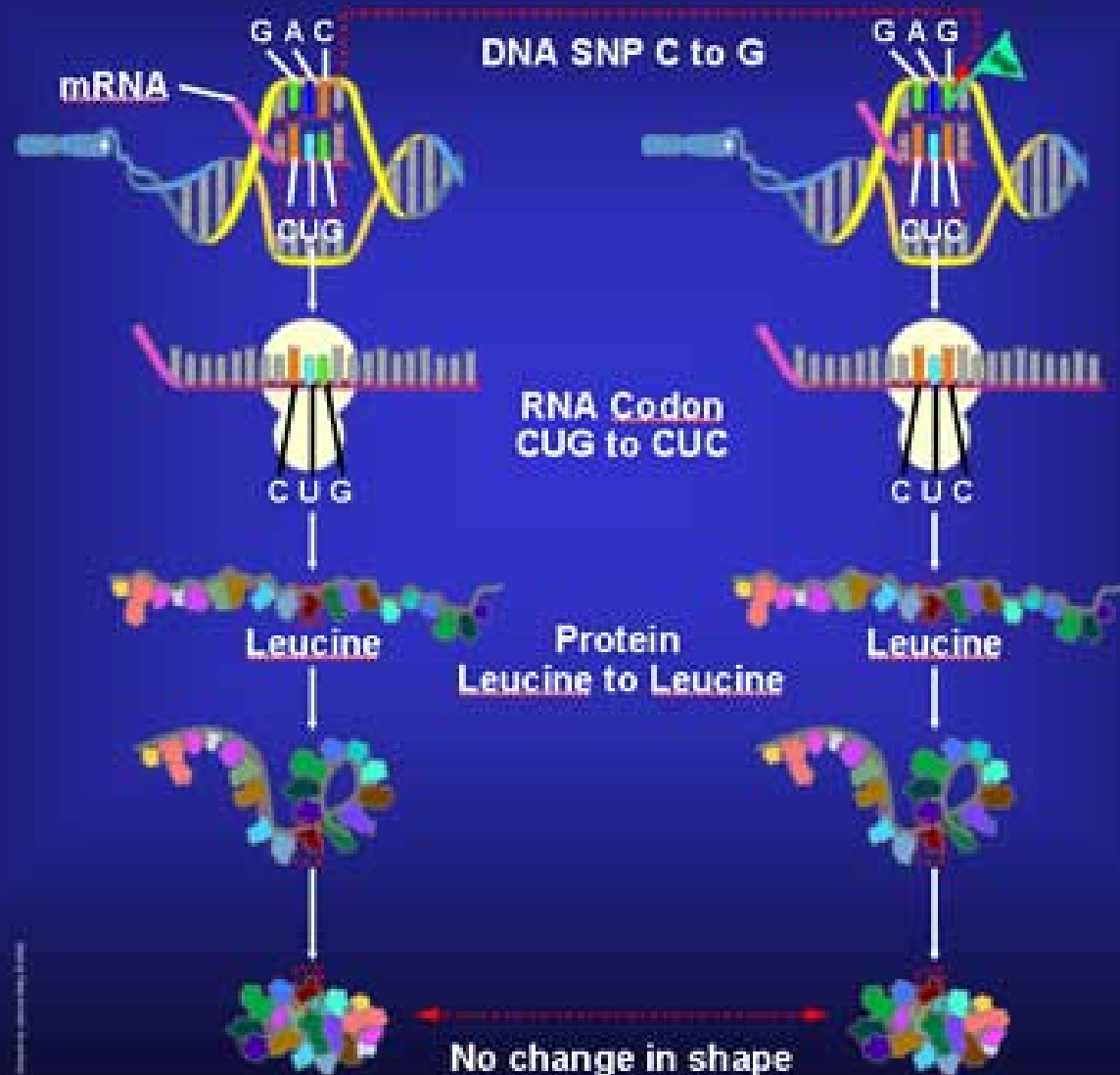
GAAATAATTAATGTTTTCTTCCTTCTCCTATTTTTGTCTTTACTTCAATTTATTTATTTATTATTAATATTATTATTTTTTG
 AGACGGAGTTTCACTCTTGTGTTGCCAACCTGGAGTGCAGTGGCGTGTATCTCAGCTCACTGCACACTCCGCTTCTCTGG
 TTTCAAGCGATTCTCTGTGCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGTCACACACCACCACGCGCGGCTAATTTTTG
 TATTTTTAGTAGAGTTGGGGTTTACCATGTTGGCCAGACTGGTCTCGAACTCCTGACCTTGTGATCCGCCAGCCCTCT
 GCCTCCCAAAGAGCTGGGATTACAGCGGTGAGCCACCGCGCTCGGCGCTTTGCATCAATTTCTACAGCTTGTTTTCTT
 TGGCTGGACTTTACAAGTCTTACCTTGTCTGCTTCAGATATTTGTGTGGTCTCATCTCTGTGTGCCAGTAGCTAAAA
 ATCCATGATTTGCTCTCATCCCACTGCTGTTGTTGATCTGCTCTTATCTGGGGTC **CA/CT** TCTCTTGGTGATTGCATT
 CTGATCCCGAGTACTTAGCATGTGCGTAACAACTCTGCTCTGCTTTCCAGGCTCTTGTGGGGTGGTGTTCATGCC
 TCAGAAAAATGCATTGTAAGTTAAATTATTAAGATTTTTAAATATAGGAAAAAAGTAAGCAAAACATAAGGAACAAAA
 GGAAAGAACATGTATTCTAATCCATTATTTATTATACAAATTAAGAAATTTGGAAACTTTAGATTACACTGCTTTTAGAG
 ATGGAGATGTAGTAAGTCTTTTACTCTTTACAAAATACATGTGTGTTAGCAATTTTGGGAAGAATAGTAAGTCAACCGAA
 CAGTGTAAATGTGAATATGTCACTTACTAGAGGAAAGAAGGCACTTGAAAAACATCTCTAAACCGTATAAAAAACAATTA
 CATCATAATGATGAAAACCCAGGAATTTTTTAGAAAACATTACCAGGGCTAATAACAAAGTAGAGCCACATGTCAT
 TTATCTTCCCTTTGTGTCTGTGTGAGAATTCTAGAGTTATATTTGTACATAGCATGGAAAAATGAGAGGCTAGTTTATC
 AACTAGTTCATTTTTAAAGTCTAACACATCCTAGGTATAGGTGAAGTGTCTCTCTGCCAATGTATTGCACATTTGTGC
 CCAGATCCAGCATAGGGTATGTTTTGCCATTTACAAACGTTTATGTCTTAAGAGAGGAAATATGAAGAGCAAAACAGT
 GCATGCTGGAGAGAGAAAAGCTGATACAAATATAAATGAAACAATAATTGGAAAAATTGAGAACTACTCATTTTCTAA
 ATTAAGTATGTTATTTTCTAGAATTTAAGTCTTTTAAATTTTTGATAAATCCCAATGTGAGACAAGATAAGTATTAGTGAT
 GGTATGAGTAATTAATATCTGTTATATAATATTCATTTTCATAGTGGAAAGAAATAAAATAAAGGTTGTGATGATTGTTG
 ATTATTTTTTTCTAGAGGGGTTGTCAGGGAAAGAAATTGCTTTTTTTTCACTCTCTCTTCCACTAAGAAAGTTCAACTATT
 AATTTAGGCACATACAAATAATTAAGTCTTAAATGCCAAAAAGGTAATTTAAGAGACTTAAAGTGAAGGTTTA
 AGATAGTCACACTGAACTATATTAATAAATCCACAGGGTGGTTGGAAGTGGCTTATATTAAGAGGGCTAAAAATTG
 CAATAAGACCACAGGCTTTAAATTTGGCTTTAACTGTGAAAGGTTGAAAGTGAATGAATAAATCCTATAAATTTAA
 ATCAAAAGAAAGAAACAAA **T/AG** ATTAAAGTTAATATACAAGAATATGGTGGCTGGATCTAGTGAACATATAGT
 AAAGATAAAACAGAAATATTTCTTAAAGTCTCGAAAATCTTTTGGGCTAACCTGAAAACAGTATATTTGAAACTATT
 TAAAAATGCAGTGATACTAGAAATATTTTAGAATCATATGTA

Rastgele seçilen iki birey arasında, kromozom 7'ye ait DNA dizisinin bir kısmının karşılaştırılması, 2200 nükleotid içerisinde 2 adet SNP görülmektedir.

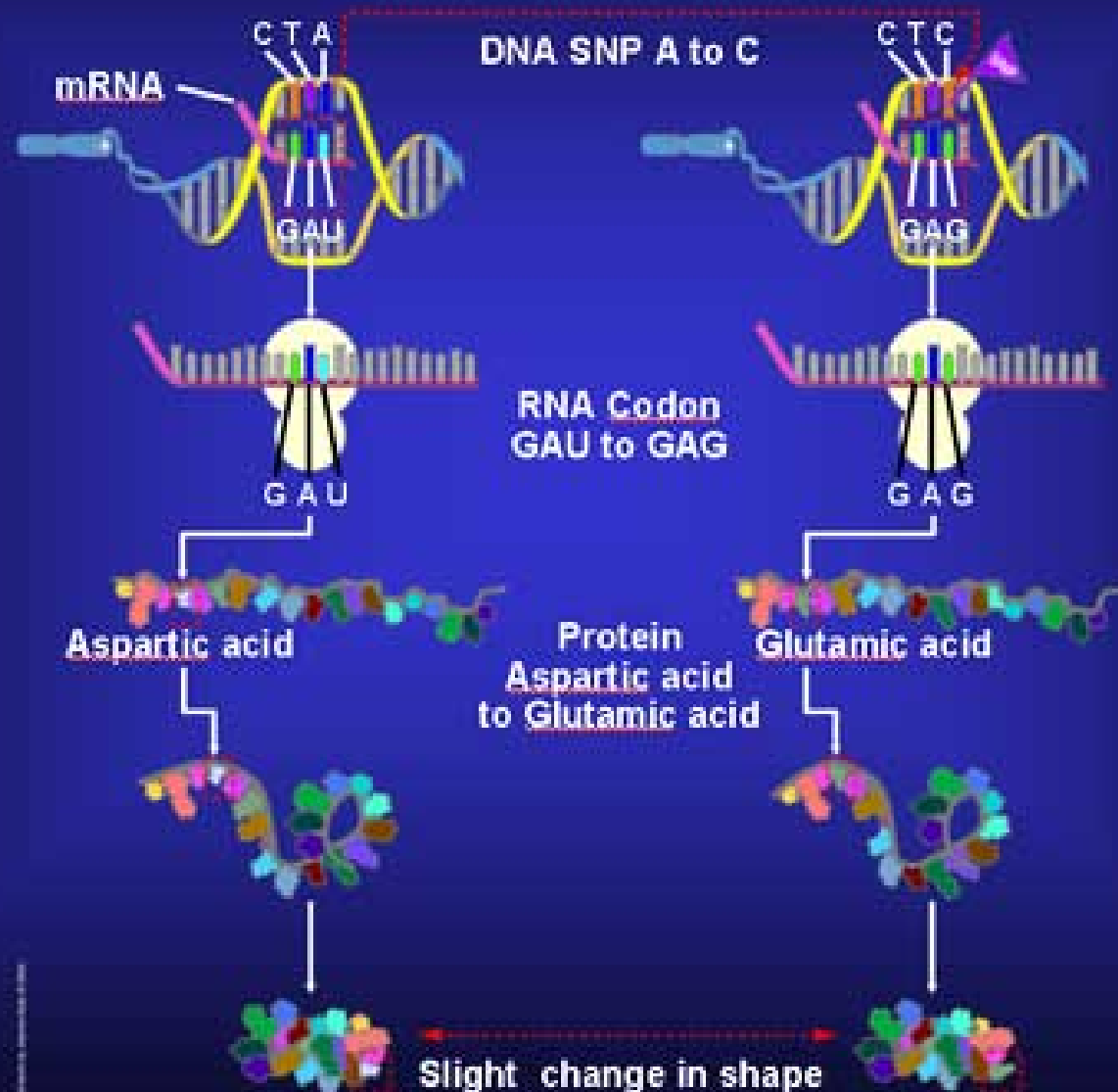
SNP etkileri

- Sessiz SNP'ler: Gen fonksiyonlarını, kalıtılan özellikleri etkilemezler. SNP'lerin çoğu bu gruba dahildir.(non-coding region SNPs)
- Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler: (coding region SNPs)
 - Direkt etki: Aminoasit dizisini değiştirirler.
 - İndirekt etki: Regülatör dizinin fonksiyonunu değiştirirler.

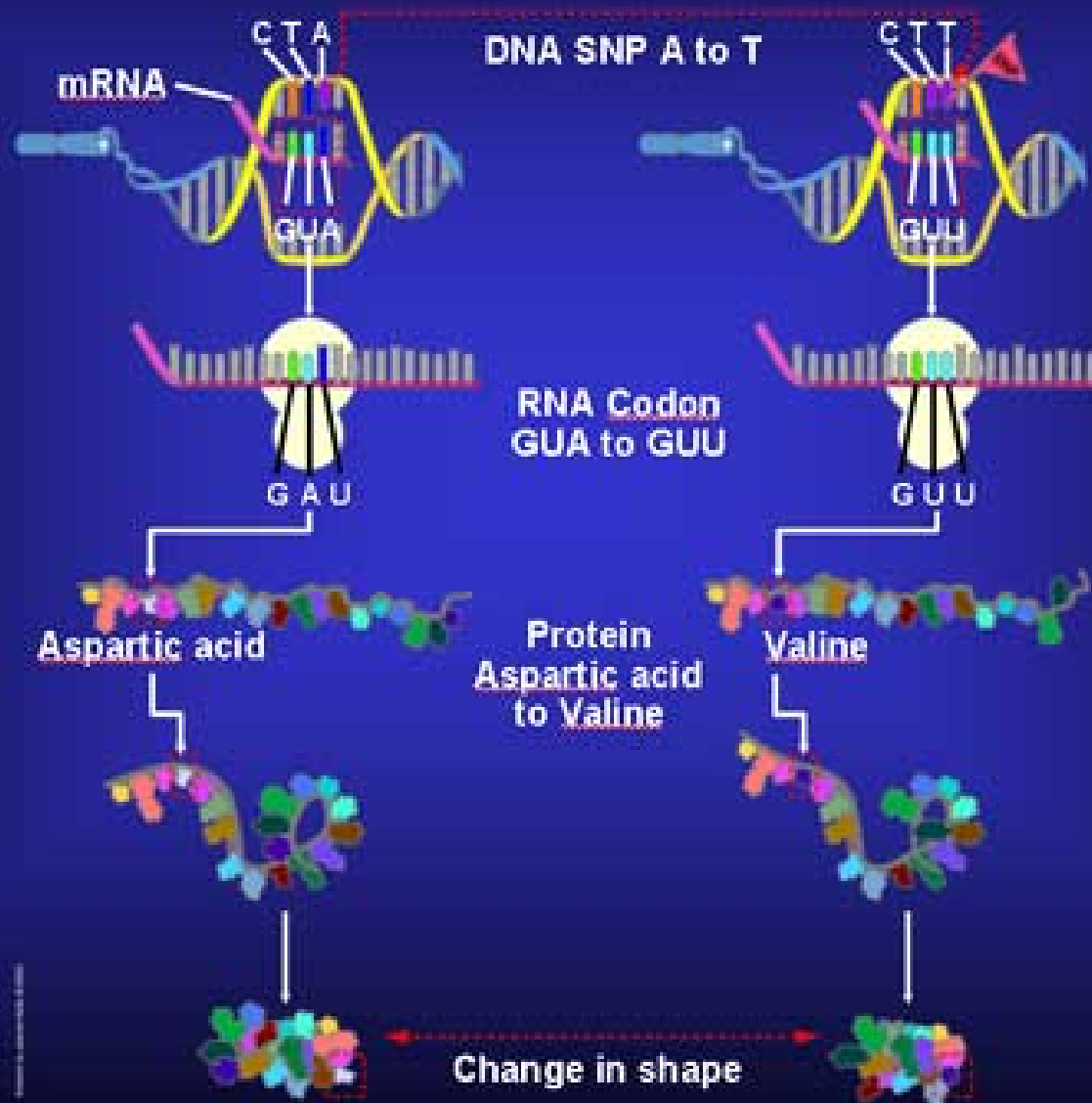
SNPs in Coding Regions - No Changes in Protein



SNPs in Coding Regions - Subtle, Harmless Changes in Protein

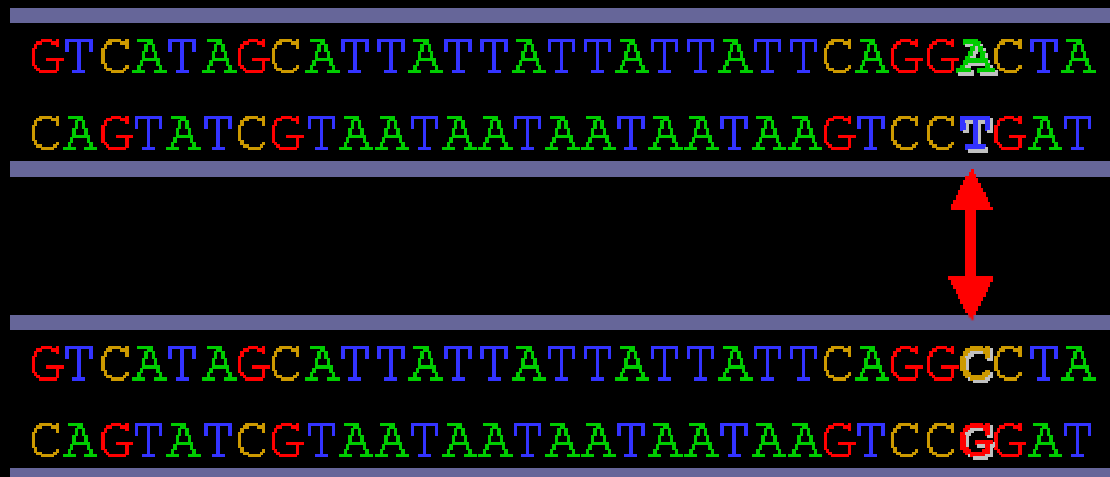


SNPs in Coding Regions - Harmful Changes in Protein - Mutations



SNP'ler

- Hastalıklara yatkınlık
- İlaç cevabına etki konularında major etkiye sahiptirler.



SNP verilerinin uygulama alanları:

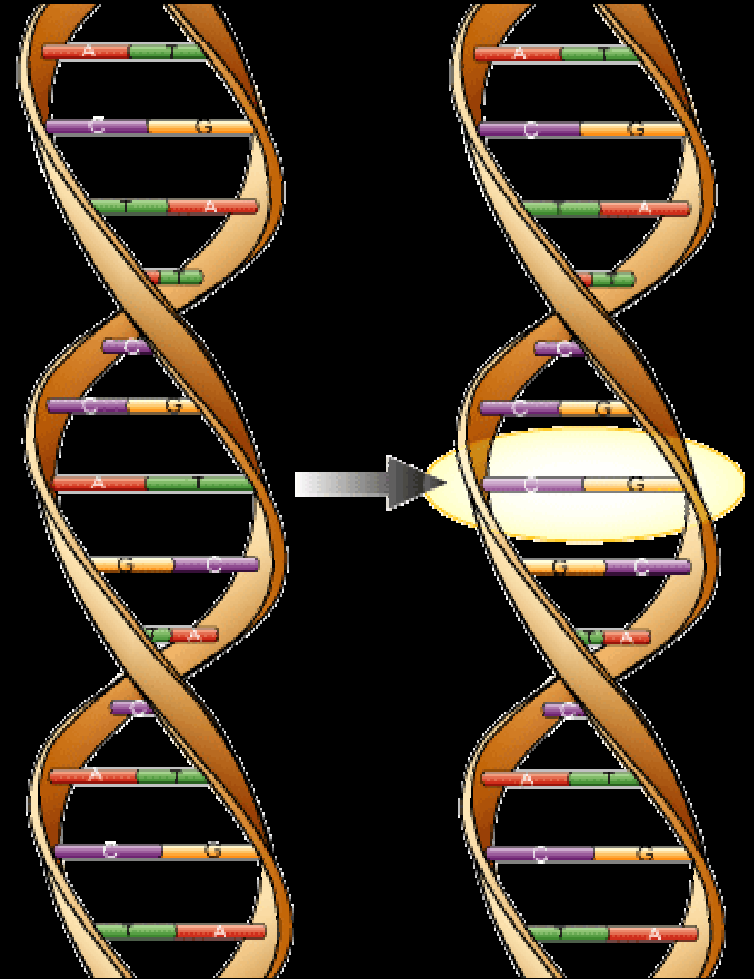
- Tanı ve risk profillemesi
- Aday gen tayini ve haritalama
- Polimorfizm testleri ve epidemiyolojik çalışmalar
- Farmakogenetik ve fizyolojik genomik
- Çevresel uyaranlar
- Adli genetik

SNP ve hastalıklar

- ✓ Epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalarda farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında SNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır. Kanseri türleri, kardiyovasküler hastalıklar, alzheimer, migren gibi.
- ✓ Çeşitli hastalıklara özgü SNP profilleri çıkarılmıştır. Bu profiller kullanılarak hastalıklara yatkınlık taraması yapmak mümkündür.

SNP ve kanser:

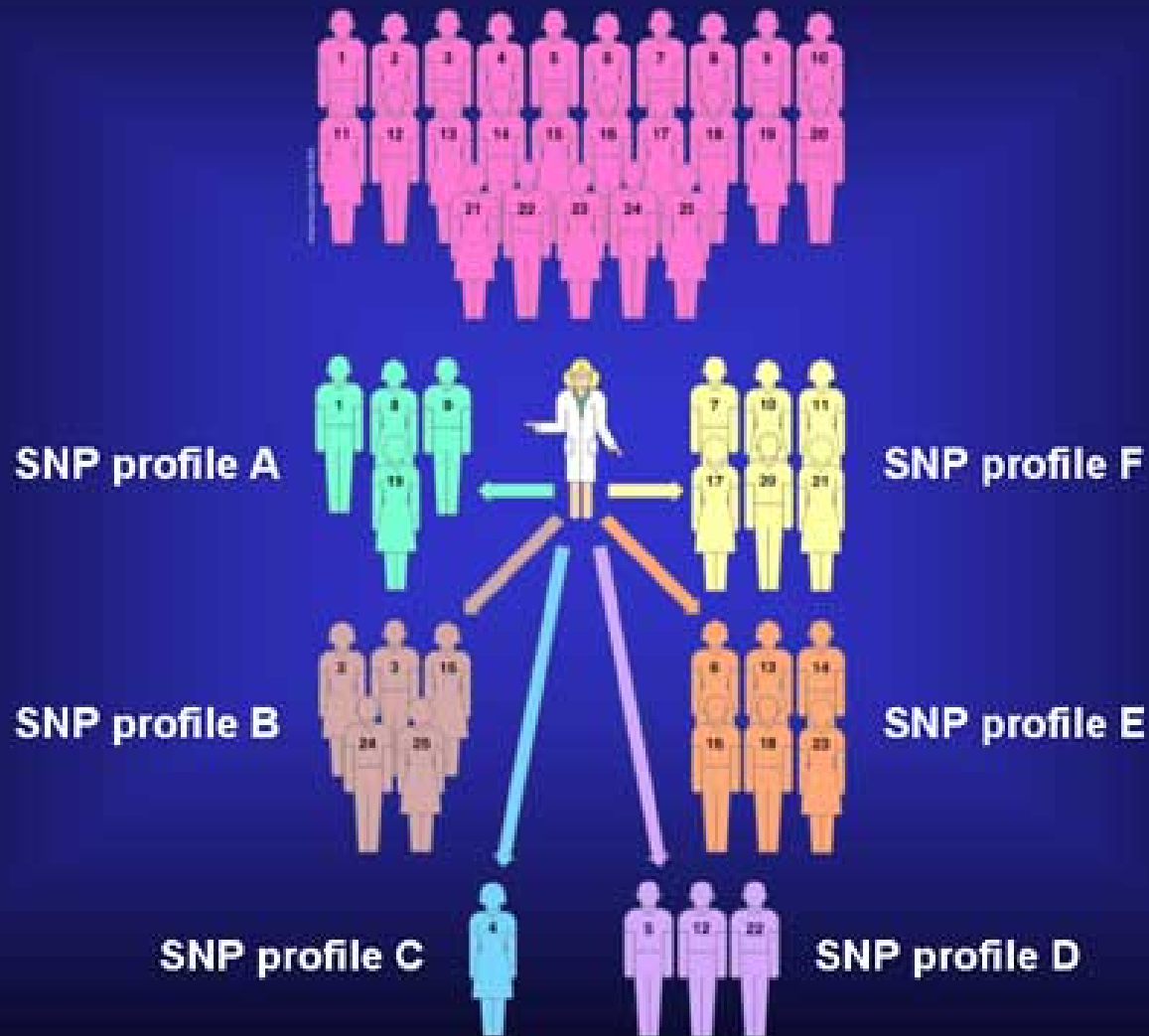
- ✓ Hastalık riski
- ✓ Kanser etiyolojisinin aydınlatılması
- ✓ Kemoterapiye cevabın öngörülmesi

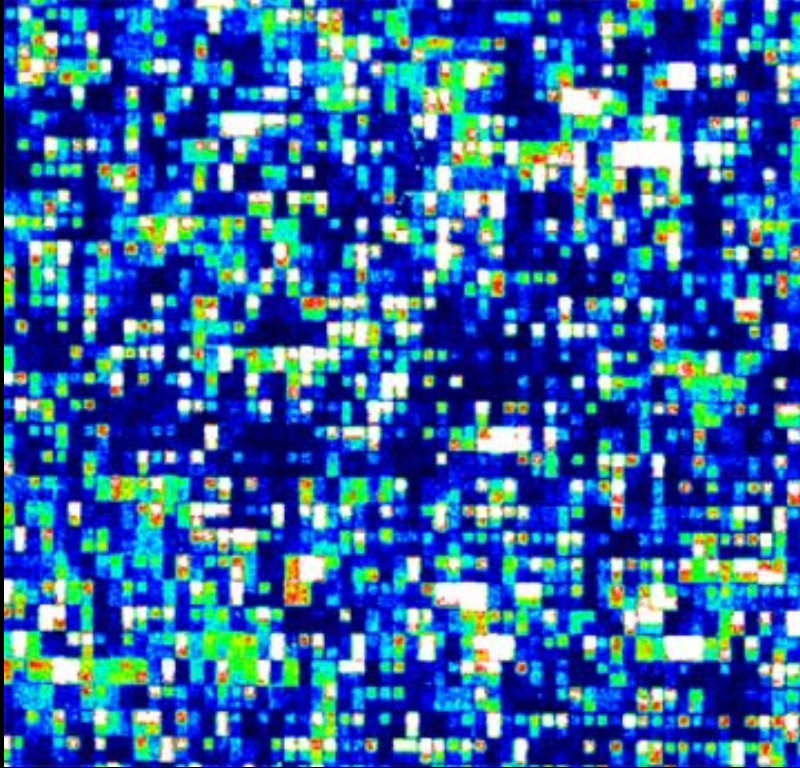


SNP'ler ve Farmakogenetik

- ✓ Bireylerin ilaçlara duyarlılığı ve yan etkiler gibi konularda SNP'ler önem taşır.
- ✓ Hastanın genotipine göre bireysel tedavi seçenekleri geliştirilebilecektir.
- ✓ Yeni terapötik hedefler belirlenebilecektir.

Individual SNP Profiles





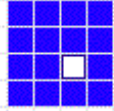
Tayin metodları yeni polimorfizmleri taramak ve hedef sekanstaki bilinen polimorfizmin alellerini saptamak için kullanılmaktadır.

SNP tayini için günümüzde en çok çipler kullanılmaktadır. Çipler otomatize, hızlı, verimli ve ucuz oldukları için tercih edilmektedirler.

1999 yılında İzlanda hükümeti yerli bir biyoteknoloji şirketine, ülkenin her vatandaşının ayrıntılı DNA profilini içeren geniş bir veritabanı geliştirmesi için yasal hak verdi. Bu genetik bilgi veri tabanına giren her bireyin soy kayıtları ve tıbbi kayıtları ile ilişkilendirilecek ve 10 yıl boyunca araştırmacılara satılacaktı.

NEDEN İZLANDA ?

Çünkü İzlanda popülasyonu kalıtım-hastalık bağlantısını araştırmak için son derece uygundur.



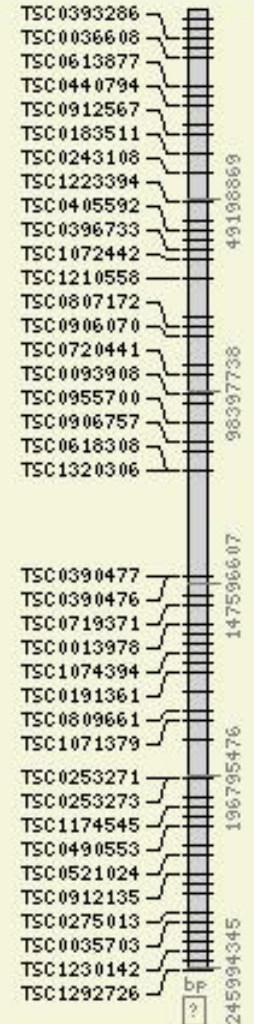
APBiotech - AstraZeneca - Aventis - Bayer - Bristol-Myers Squib - F.Hoffman-La Roche - Glaxo Wellcome

THE SNP CONSORTIUM LTD

IBM - Motorola - Novartis - Pfizer - Searle - SmithKline Beecham - Wellcome Trust

- Proje nisan 1999 tarihinde başladı , Kasım 2001'de sona erdi.
Haritalama ekim 2002'de bitti.
- Araştırmalar için Kafkas, Asya, Afrika ve Amerika'dan popülasyon örnekleri kullanıldı.
- Total olarak 1,8 milyon SNP tanımlandı ve haritalandı.

Human
Linkage SNPs on build30
1



Legend:

— SNP

CHMap v0.06

International HapMap Project



- ✓ Proje Ekim 2002'de başladı.
- ✓ Projede İngiltere, ABD, Kanada, Japonya, Nijer ve Çin'den 200 bilimadamı çalıştı.
- ✓ Proje yaklaşık 3 yılda tamamlandı.

International HapMap Project



- ✓ Asya (Japonya ve Çin), Afrika ve ABD olmak üzere 4 farklı popülasyondan alınan 269 DNA örneğiyle harita tamamlandı.

International HapMap Project



HapMap insanların yaygın genetik varyantlarından meydana getirilmiş bir katalog olarak düşünülebilir. Varyantları DNA üzerinde yerini belirterek tanımlar ve herhangi bir popülasyon içinde ya da dünyanın farklı yerlerindeki popülasyonlar arasında dağılımını içerir.

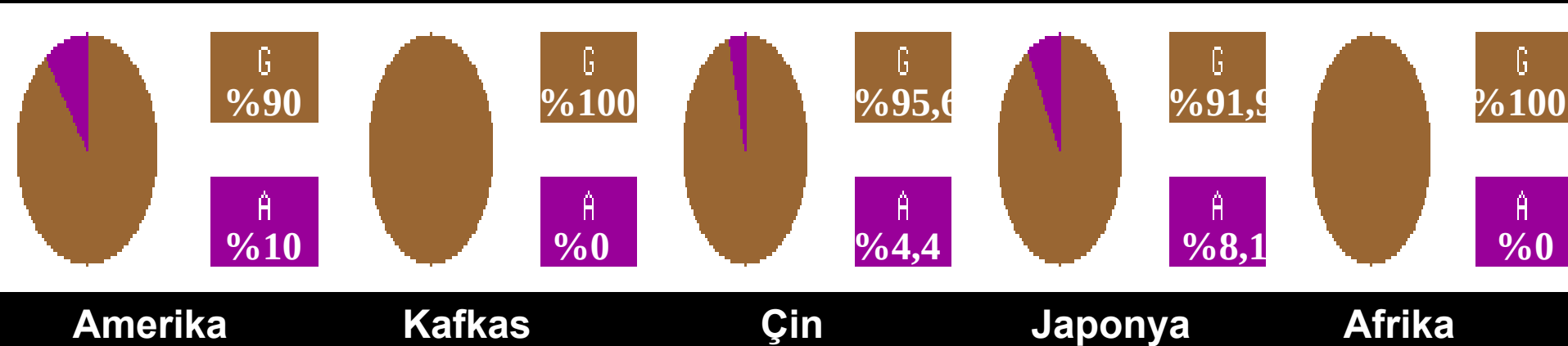
Gen: Homo sapiens p53 (X54156)

SNP pozisyonu: 19168

SNP alelleri: G/A

SNP türü: untranslated

SNP frekansı:



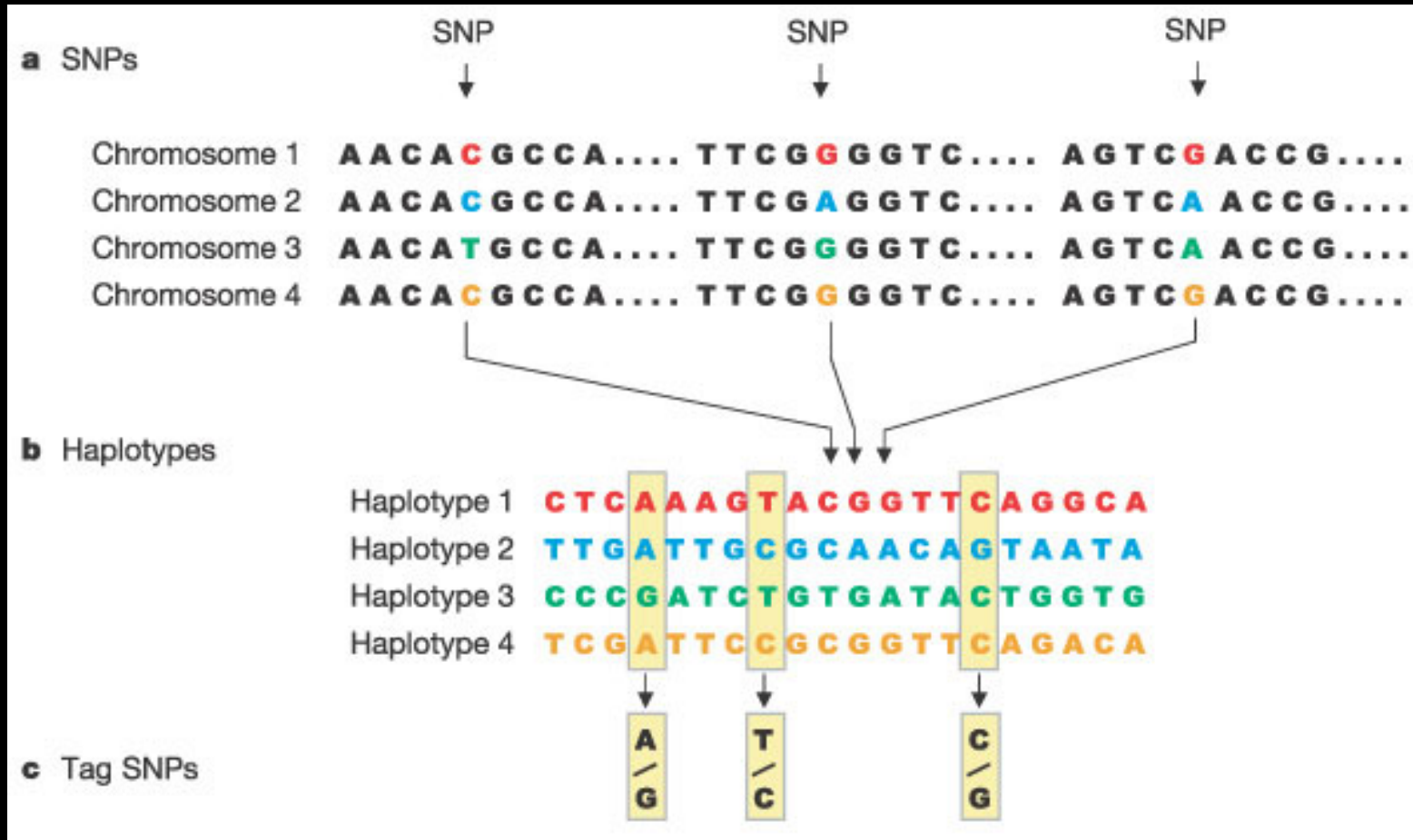
SNP görünüşü:

19168 GGTCTAAAC TTGACCCCCT TGAGGGTGCC TGTTCCTCT CCCTCTCCCT 19217
A
19218 GTTGGCTGGT GGGTTGGTAG TTTCTACAGT TGGCAGCTG GTTAGGTAGA 19267

International HapMap Project



- ✓ Projeyle yaklaşık 10 milyon yaygın SNP tanımlanmıştır.
- ✓ Tanımlanan SNP'ler ayrıntılı şekilde taranarak, sayı 'tag' SNP'ler ile 500.000 indirildi.
- ✓ Elde edilen bilgi 300.000-600.000 arasında genetik varyasyon modelini içerir.



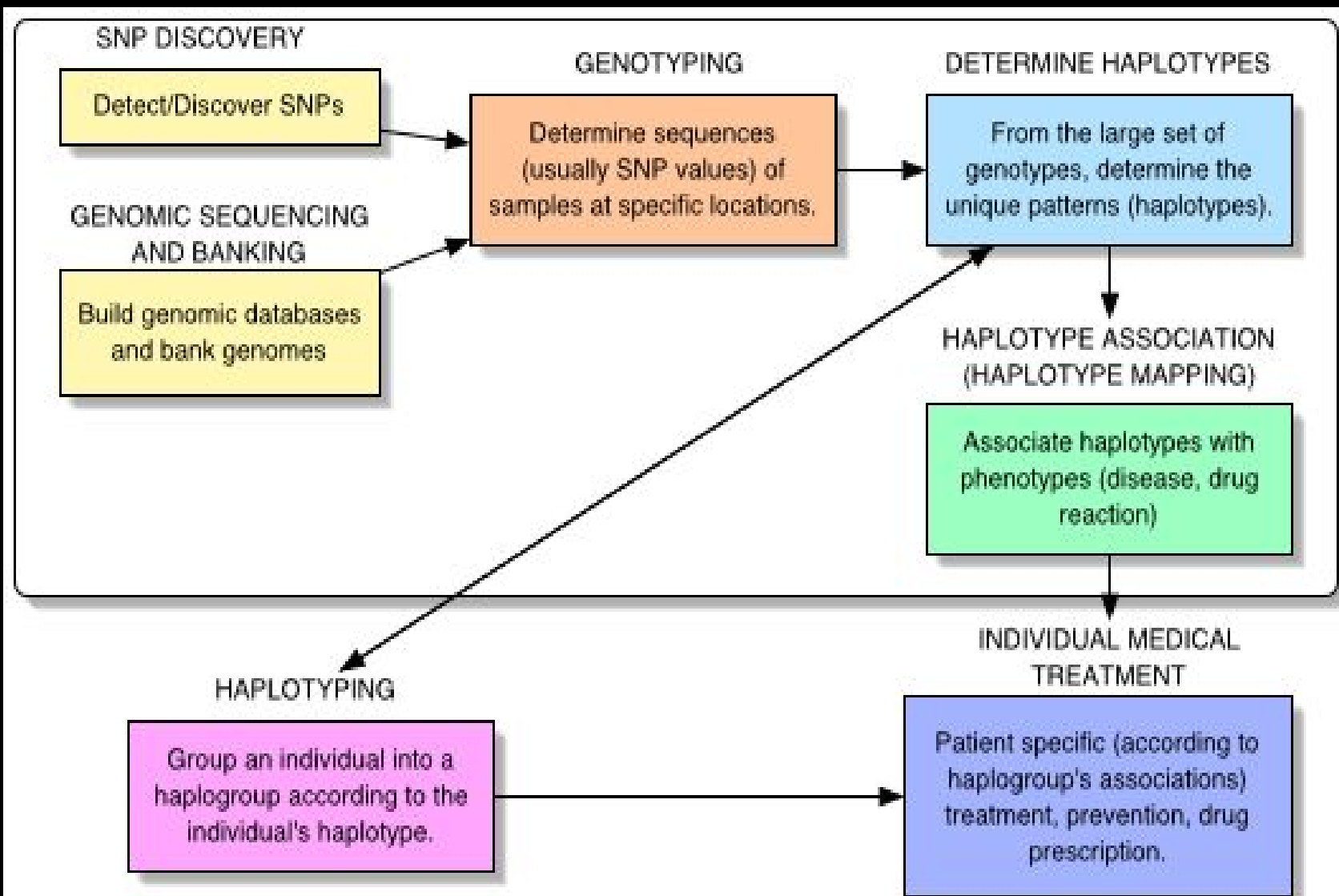
HapMap üç aşamada gerçekleştirildi: (a) toplanan DNA örneklerinde SNP'ler tanımlandı. (b) Tanımlanan SNP'ler "haplotip"ler olarak derlendi. (c) Haplotipler içerisinde "Tag" SNP'ler tanımlandı.

International HapMap Project



Yeni Hedefler:

- ✓ **Tanı ve Tedavi**
- ✓ **Farmakogenetik**



Inspired by image in Technology Review Jan/Feb 2001

International HapMap Project



Yeni Hedefler:

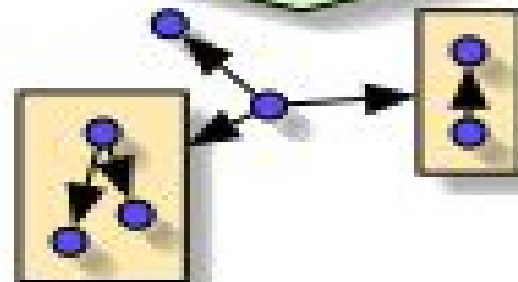
- ✓ Tanı ve Tedavi
- ✓ Farmakogenetik
- ✓ Genetik marker
- ✓ Adli genetik

Genomic samples from n individuals over different populations and possibly species.

Perform genotyping on all n samples to determine the sequence (or only SNPs) at the location of interest.

Arrange genotypes into m haplotypes (unique patterns).

Construct phylogenetic haplotype tree.



TEŞEKKÜRLER:)