

SNP

1.Önsöz:

Tek nükleotit polimorfizmi (single nucleotide polymorphism:SNP) eski bir kavram için yeni bir terimdir. Genetikçiler bireyler arasındaki farklılıkları bulmak için onlarca yıldır uğraşıyorlar. Geçmişte fenotipler protein sekansı, elektroforez, restriksiyon parça polimorfizmi (RFLP) ve mikrosatellitlerin yerine kullanılmaktaydı. DNA sekans analizi ve tek baz farklılıklarının tesbiti için yeni teknolojilerin kullanımıyla; bireyler arasındaki tüm DNA sekans farklılıklarının bulma yoluna gidildi. Yeni hedef hastalık riskleri ve tedavilere cevap gibi fenotiplerin genetik farklılıklarla ilişkilerini bulmaktır.

2. SNP Tipleri:

SNPler yaygın olarak bireyler arasında DNA daki tek nükleotit değişiklikleri olarak adlandırılır. Bu nokta değişikliklerini tesbit eden yöntemler, bir veya birkaç bazlık küçük insersiyon ya da delesyonlarıda bulabilir. Polimorfizmler popülasyonda en az %1 sıklıktan daha az yaygın bir varyantın olduğu bölge olarakta sıklıkla tanımlanırlar. Bu varyantlar düşük sıklıkta olmasına karşın bazı durumlarda çok önemlidirler.

SNPler iki yolla; hastalığa katkısı bulunan genlerin bulunması için kullanışlıdır. Bazı SNP alleleri, direk olarak hastalığa katkısı olan gen fonksiyon veya regülasyonunda farklılığa yol açan DNA sekans varyantlarıdır. Birçok SNP alleli muhtemelen hastalığa küçük miktarda katkıda bulunuyor. Bunların, fonksiyonal SNPlerin bulunmasında genetik markır olarak kullanılması; markır SNPler ve fonksiyonal SNPler arasındaki ortaklık neniyle, kullanışlıdır.

Farklı tipteki SNPler, bir proteinin fonksiyonu veya regülasyonu ve ekspresyonunu değiştirebilir. En yaygın tipi sinonim olmayan (nonsynonymous) SNPler dir. Bu tipteki allelerde protein ürünündeki amino asid farklıdır. Bazı SNPler splays bölgesindeki polimorfizmlerdir ve ekzon içerikleri farklı varyant proteinlerle sonuçlanır. Bazı SNPler promotor bölgesindedir ve proteinin regülasyonunu ve ekspresyonunu etkilemektedir. Protein fonksiyonu ve ekspresyonunu direk olarak etkileyen farklılıkların olduğu SNPlerin nedenselliğini belirlemeye çalışırken dikkat etmek gerekir. SNPler diğer SNPlerle linkaj diseqilipriumdan dolayı bir araya getirildikleri zaman; ekzon, intron, ve diğer kodlanmayan bölgelerdeki bir çok SNP -yalnızca bir ya da birkaçı direk olarak fenotipi etkilese, hastalık veya fenotipiyle ilişkili olabilir.

3. SNPlerin Sayısı:

İnsan genomunda ne kadar SNP vardır ? Mutasyon oranından daha yüksek sıklıkla genomdaki 3.2 milyar bölgenin ne kadarı varyant forma sahiptir de buna benzer bir sorudur.

Rastgele seçilen homolog kromozomlar arasındaki farklı bölgelerin oranını bilmek önemli bir bilgidir. Bu oran nükleotid çeşitliliği (nükleotid diversiti) olarak adlandırılır ve kromozom bölgeleri veya populasyonlar arasındaki farklılığın miktarının karşılaştırılması için kullanışlıdır. Birçok SNP BAC klonlar kullanılarak bulunmuştur. İki kromozom arasındaki farklılıkların miktarı DNA sekans bölgelerinde ortalama 1/1331 dir. İnsanlarda tüm kromozomlar (erkelerde cinsiyet kromozomu haric) iki kopyaya sahiptir. Bunun anlamı bir kişinin , 3.2 milyar baz X 1 farklılık/ 1331 baz = 2.4 milyon baz (tüm kromozomlar boyunca) oranında heterozigot olduğudur.

İki kromozom karşılaştırılırken, her iki kromozomda, aynı DNA bölgesinde populasyonda polimorfik olan benzer bazlara sahip olabilir. Bir populasyonda farklı bölgelerin sayısı iki kromozom arasındaki farklı bölgelerin miktarının sayılması ile basit olarak tahmin edilemez. Varyanta sahip olduğu görülen bölgelerin bazı kişilerde daha fazla olması araştırılmaktadır, asıl sayı SNP allellerinin frekansının dağılımına bağlıdır fakat bazı SNPlerde gözden kaçmış olabilir.

4. İnsan SNP Varyasyonlarının Paterni:

İnsanlar 100.000-200.000 yıl önce Afrikada ortaya çıktı ve buradan dünyanın her köşesine yayıldı. Orjinal populasyon polimorfikti ve dünya etrafındaki populasyonlar, ortak atalarımızdaki yaygın birçok polimorfizmi paylaşıyorlar. Örneğin; tüm populasyonlar ABO kan grupları için değişken genlere sahiptir. İnsan varyasyonlarının %85-90 kadarı tüm populasyonlarda vardır. Böylece, bir populasyondan rastgele secilen 2 kişinin birbiriyle olan farkları, dünyadaki rastgelen seçilen herhangi 2 insanın ki kadardır.

Mutasyonlar, insanlar dünyaya yayıldıkça ortaya çıkmıştır, böylece bazı varyasyonlar belli populasyonlarda daha fazla bulunur. Düşük sıklıktaki varyantlar muhtemelen yakın zamanlarda ortaya çıktı ve büyük olasılıkla bazı populasyonlarda yaygın varyasyonlardan daha yaygındır. Yaygın varyantlar tüm populasyonlar için yaygındır. Varyantların yalnızca küçük bir kısmı ise özel bir populasyonda yaygın, diğerlerinde nadirdir. Sıklıkla

populasyonlar arasındaki farklılık bir varyantın bir populasyonda %20 diğesinde %30 sıklıkta şeklinde sınıflandırılmasıdır.

5. Hastalıkla İlişkili Genleri Bulmada SNPlerin Kullanımı:

Kanser, felç, kalp hastalıkları, diyabet ve psikolojik sorunlar genel hastalıklardır ve birçok gen kadar çevresel faktörlerden de etkilenirler. Hastalığa neden olan genlerin bulunmasındaki amaç; tedavi uygulamaları için yeni yaklaşımlar ve engelleyici tedbirlerin alınabilmesidir.

SNPlerle ilişkili kompleks hastalıklarla uğraşmak olgukça zordur. Hastalık için genetik temele dayalı deneysel yaklaşımla; hastalığı etkileyen genlerin sayısı, bunların katkılarının bağıl miktarı, allel frekansı ve genler arası etkileşimler, çevresel etmenlerin tipi ve miktarı, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler ve kontrol grubu ve etkilenen gruplar arasındaki genetik farklılıkları belirlemek mümkündür.

Sahip olunan bilgiler; çalışmalarının başlamadan öncesine göre çok daha fazla olacaktır. Genler ve varyantlarının etkileri kolayca ortaya çıkarılabilecektir. Yeni teknoloji kullanılmasıyla daha ucuz, genotipleme için etkin daha büyük örneklem grupları çalışılabilecektir.

Değişken frekanslı minor allelli SNPlerin hepsi faydalıdır. Assosiasyon çalışması için araştırmacılar en az %20 minor allel frekanslı SNP leri kullanmayı istemektedir, böylelikle SNPler assosiasyon için informatif olabilecektir. Assosiasyon çalışması için en etkili olanı markır SNP alleri ve hastalığa katkıda bulunan allelerin benzer frekansta olduğu zamandır. Böylelikle SNP allel frekansı kullanışlı olmaktadır. SNP alleleri gen fonksiyonunu etkiler ve böylelikle diğer SNP allellerinden daha düşük ortalama frekansa sahip olmasına rağmen genellikle bunlar seçilirler .

Tüm genomdaki SNPleri tarayacak ucuz bir yöntem henüz geliştirilmediği için, araştırmacılar hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülen aday genlere yönelmişlerdir. Diğer bir yaklaşımda; maliyet karuyucu bir tutumla ekzonlar üzerine gidilmesidir fakat bu yolla regülatör varyantların atlanabilecektir.

SNP kullanılmasındaki etkiyi artıracak diğer bir yöntemde haplotip belirlenmesidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar genomun büyük çoğunluğunun haplotip blokları şeklinde olduğunu göstermektedir. Yalnızca birkaç SNP bu haplotip bloklarının işaretlenmesinde ve bir hastalıkla ilişkili olup olmadığının belirlenmesinde yeterli olacaktır.

Geniş bloklar birçok gen içerebilir; daha küçük bloklar ise sadece bir geni tanımlayabilir. Buda hastalığı anlamamız için daha kullanışlı olabilir.

Bir hastalık birden fazla gen tarafından etkileniyorsa; haplotiplerden elde edilecek bilgi SNPlerden bir seferde elde edilecekten daha fazla olabilir. Assosiasyonlar tek SNP den ziyade haplotip çalışmalarıyla daha iyi yapılır. Belirli bir haplotip alt yapısı üzerinde mutasyon meydana gelir ve yakınındaki SNPlerle, rekombinasyon veya geri mutasyonla bu birliktelik kopana dek, ilişkilendirilme sürdürülebilir.