

GEN YAPISINA GENEL BAKIŞ

21. BÖLÜM

Dilara Fatma AKIN BALI¹

GİRİŞ

İnsan genom projesinin tamamlanması ile ortaya çıkarılan genetik şifre tıp, biyoloji ve biyomedikal araştırmalar üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. İnsan genetik materyali nükleer ve mitokondriyal olmak üzere iki farklı genomda kodlanmaktadır; Her iki genomda, yaklaşık 4,5 milyar yıl önce başlayan moleküler evrimin izlerini taşımaktadır. İnsan genomunun ilk bir kaç dizisi belirlendiği günden beri, tanımlanan her dizinin ve yapının hücrelerin karmaşık işlevlerini nasıl kodladığı ve genom mimarisinin hastalıkların patogenezinde nasıl değiştiğine dair muazzam bilgiler sağlanmış oldu. Sadece insan genomu hakkında değil genomumuza yakın ve uzak ilişkili organizmaların genomları ile yapılan karşılaştırmalı genomik analizler ile de evrimsel süreçte korunmuş gen dizilerinin belirlenmesi sonucunda da kökenimize ilişkin yeni bilgilerde sağlanmış oldu. Genom organizasyonun ve genlerin fonksiyonlarının nasıl düzenlendiğinin anlaşılması sonucunda kanserin moleküler patogenezinin detaylı olarak çalışılması mümkün olmaktadır. Bu sayede kanserin tanı ve tedavisinde, yeni teşhis ve tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının benimsenmesine ve hedefe yönelik ilaç/moleküllerin tasarlanması mümkün olabilecektir.

GENOM ORGANİZASYONU VE GEN YAPISI

Genomun Büyüklüğü

İnsanın ya da herhangi bir organizmanın genetik yapısı düşünüldüğünde, protein kodlayan

genler ilk odak noktası olmaktadır. Sonuçta, genomun hücrelerin biyokimyasal aktivitelerini ve büyüme ve gelişme süreçlerini kontrol eden kısmını genler oluşturmaktadır. «Santral Dogma» olarak (DNA \leftrightarrow m-RNA \rightarrow polipeptit) bilinen mekanizma sonucunda oluşan protein kodlayan genler, bir insan hücresindeki DNA'nın çok küçük bir kısmını oluşturmakta iken genom başka işlevleri olan veya belki de hiç işlevi olmayan geniş DNA dizisinden oluşmaktadır. İnsan genomunun dizileme çalışmaları gerçekleştirilmeden önce, genomunun ihtiva ettiği gen sayısının yaklaşık 50.000 ile 140.000 arasında değiştiği düşünülmekteydi. Ancak 2003 yılında insan genom projesinin tamamlanması ile genomun sadece %1,5'inin protein kodladığı (20.000-25.0000 protein kodlayan gen) geri kalan kısmının ise RNA genleri, düzenleyici DNA diziler, intronlar, henüz işlevi belirlenememiş olan junk DNA'dan oluştuğu belirlenmiştir. Yine aktif genlerin duplikasyon ile çoğalmış halleri olduğu ancak evrimsel süreç sırasında oluşan mutasyonlar sonucu inaktif forma geçtikleri düşünen DNA dizileri olarak bilinen psödogenler ise genomun %0,5'ini oluşturmakta olduğu belirlenmiştir (1-3). İnsan genom projesi sonuçlarına göre nükleik genom 30.073 gen içermekte olduğu ve bu genlerden 21.598 tanesinin protein kodladığı, 8.475 tanesinin ise RNA geni olarak görev yaptığı belirlenmiştir. İnsan nükleer genomunun toplam uzunluğu 3.280 milyar baz çiftidir. Yine proje sonuçlarına göre nükleik genomdan çok daha küçük boyutta olan ve sadece 16.569 baz çiftinden oluşan mitokondriyal genom sadece 37 gen içermektedir (1-4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, dilarabali@ohu.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-0903-0017

nükleotidin DNA diziliminden çıkması (delesyon) şeklinde meydana gelen ve sadece bir geni etkileyen kalıtsal değişimlerdir. DNA diziliminin bazı bölgeleri daha çok mutasyona uğrama eğilimindedir bu bölgeler (hot spot) sıcak noktalar olarak genomda isimlendirilmektedir.

Nokta Mutasyonları: DNA dizisini oluşturan nükleotid değişiklikleri genetik kodu değiştirerek bir amino asidin diğeri ile yer değiştirmesine neden olur ve sonuç olarak oluşacak proteinin yapısında da farklılık söz konusu olacaktır. Bu tür mutasyonlara yanlış anlam mutasyonlar (missense mutasyonlar) denilmektedir. Anlamsız (nonsense) mutasyonlar ise baz çifti değişimi sonucu amino asit kodlamayan sonlandırıcı kodonlardan birinin meydana gelmesi ile oluşan mutasyonlardır. Anlamsız mutasyonlar geni oluşturan DNA Diziliminin başlangıç veya orta kısımlarında meydana gelmesiyle, oluşan dur kodonu nedeniyle translasyon zamanından önce sonlanacak ve zincirin erken sonlanması söz konusu olacaktır. Ortaya çıkan ürün ise işlevsiz bir polipeptit olacaktır. Aynı kimyasal özelliklere sahip farklı bir amino asit üretilmesine neden olacak kod değişimini oluşturan mutasyon tipine sessiz mutasyon denilmektedir. Yeni kodlanan amino asit yabancı tip diziden farklı olmasına rağmen fiziksel ve kimyasal özelliklerinin aynı olması oluşacak polipeptidin işlevinde herhangi bir farklılığa neden olmaz (32,33).

Çerçeve Kayması (Frameshift) Mutasyonları: Bu mutasyon okuma çerçevesini oluşturan DNA dizisine bir baz çiftinin girmesi (insersiyon) ya da çıkması (delesyon) ile oluşmaktadır. DNA dizilimine üç veya katları dışında olan baz eklenmesi/ çıkması kodda bu değişimin olduğu bölgeden itibaren kodon konfigürasyonunu değiştirecek ve oluşacak polipeptid olması gereken gen ürününden farklı olacaktır.

Yukarıda bahsettiğimiz mutasyonların dışında intron dizisinde olan baz değişimleri oluşacak polipeptidin yapısını etkilemeyeceği düşünülmektedir ancak genlerin promotör bölgelerinde veya intron/ekzon sınırındaki özel nükleotidlerde olması durumunda polipeptidin fonksiyonunu etkileyecek özellikte olabilir. Özellikle m-RNA'dan intronların çıkartıldığı intron/ekzon sınırında özel nükleotid dizileri bulunmakta ve bu DNA dizilerinde oluşan mutasyonlara splicing mutasyonu

adı verilmektedir. Eğer baz değişimi splicing işlemini bozarsa, olgun işlevsel m-RNA oluşumunu etkileyebilecek özellikte olabilir.

Polimorfizm

Genomda meydana gelen bir değişiklik genel olarak popülasyonda bir farklılığa neden oluyorsa söz konusu değişim artık mutasyon olarak isimlendirilmemekte ve artık "polimorfizm" den söz edilmektedir. Polimorfizm bireyler ve popülasyonlar arası DNA dizisindeki farklılıklar olarak tanımlanmaktadır. Polimorfizmler popülasyonda oldukça yaygın iken mutasyonlar nadir olarak görülmektedir. DNA dizisindeki bu değişim popülasyonda %1'den fazla görülüyor ise polimorfizm %1'den az görünüyorsa mutasyon olarak sınıflandırılmaktadır. Polimorfizmler genlerin protein kodlayan (ekzon) ya da kodlamayan (intron) bölgelerinde görülür ve Mendel kalıtım kurallarına uygun şekilde kalıtılmaktadır. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilirken polimorfizmler ise hastalık yapıcı özellikte olmamalarına rağmen bireyin hastalığa yatkınlığını belirleyici olabilirler. Özellikle bazı polimorfizmler ilaçlara duyarlılığı ve yan etkiler konularında major etkiye sahiptirler. (32-34).

SONUÇ

Multigenik, multifaktöriyel ve kompleks bir hastalık olan kanserin doğru, kesin tanı ve tedavisinin yapılabilmesi, "kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) ve "hassas/doğru/kesin tıp" (precision medicine) yaklaşım anlayışını benimsenebilmesi için; genomun organizasyonunu ve işleyişini öğrenmemizi sağlayan araştırmaların devamlılığı ve nitelikli sonuçlarının alınması kanser ile savaşta yol gösterici olmaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

1. Madhuri R, Hegde, Michael R, Crowley. (2019). "Genome and Gene Structure" *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Cardiovascular, Respiratory, and Gastrointestinal Disorders*. Pyritz, Reed E, Bruce RK, Wayne W. Grody, eds Academic Press. Pages 53-77.
2. Little PF. Structure and function of the human genome. *Genome research*. 2005;15(12):1759-1766.
3. Başaran E, Aras S, Cansaran-duman D. Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2010, 67.2: 85-96.

4. Makalowski W. The human genome structure and organization. *Acta Biochimica Polonica*. 2001;48(3): 587-598.
5. <https://microbenotes.com/chromosome-structure-types-and-functions>
6. Aerssens J, Armstrong M, Gilissen R, Cohen N. The human genome: an introduction. *The oncologist*. 2001; 6(1):100-109.
7. Haraksingh RR, Snyder MP. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *Journal of molecular biology*. 2013;425(21),3970-3977.
8. Ou HD, Phan S, Deerinck TJ, Thor A, Ellisman MH, O'Shea CC. ChromEMT: visualizing 3D chromatin structure and compaction in interphase and mitotic cells. *Science*. 2017;357.
9. Maeshima K, Imai R, Hikima T, Joti Y. Chromatin structure revealed by X-ray scattering analysis and computational modeling. *Methods*. 2014;70:154-61.
10. Mehta GD, Agarwal MP, Ghosh SK. Centromere identity: a challenge to be faced. *Mol Genet Genom*. 2010;284:75-94.
11. Chan RWL, Blackburn, E.H. Telomeres and telomerase. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2004, 359.1441: 109-122.
12. Wang, Y, Susac L, Feigon J. Structural biology of telomerase. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2019, 11.12: a032383.
13. Grandin N, Charbonneau M. Protection against chromosome degradation at the telomeres. *Biochimie*. 2008;90:41-59.
14. Lodish H, Berk A, Matsudaria P, et al. *Molecular Cell Biology*. Vol 4.;2008.
15. https://bio.libretexts.org/Courses/Portland_Community_College/Cascade_Microbiology/22%3A_Appendix_B_Molecular_Genetics_Review/22.2%3A_Structure_and_Function_of_DNA.
16. Feuk L, C Andrew R, Scherer, SW. Structural variation in the human genome. *Nature Reviews Genetics*. 2006,7.2: 85-97.
17. Riethoven JJ. Regulatory regions in DNA: promoters, enhancers, silencers, and insulators. *Methods Mol Biol*. 2010;674:33-42.
18. Richards JE, Hawley RS. (2011). *The Human Genome A User's Guide Book* • 3rd Edition.
19. Strachan T, Read AP. (2011). *Human Molecular Genetics*. 4th edn. Garland Science: London.
20. Szymanski M, Barciszewski J. The path to the genetic code. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2017;1861(11): 2674-2679.
21. Kozak M. Regulation of translation via mRNA structure in prokaryotes and eukaryotes. *Gene*. 2005;361:13-37.
22. <https://xaktly.com/GeneticCode.html>
23. Tamarin HR.(2004). *Principles of Genetic*. McGraw-Hill Companies; 7th edition.
24. Klug WS, Cummings MR. (2003). *Concepts of GENETICS* (6th)/Ed. Prof.Dr. Cihan Öner, Palme Yayıncılık.
25. Li YC, Korol AB, Fahima T, Beiles A, Nevo E. Microsatellites: genomic distribution, putative functions and mutational mechanisms: a review. *Molecular ecology*, 2002;11(12), 2453-2465.
26. Glusman G, Smit AFA. (2009). *Genome Organization*. In: Meyers R. (eds) *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*. Springer, New York, NY.
27. Wessler SR. Transposable elements and the evolution of eukaryotic genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006, 103.47: 17600-17601.
28. Simonti CN, Capra, JA. The evolution of the human genome. *Current opinion in genetics & development*. 2005; 35, 9-15.
29. Sharma P, Sampath H. Mitochondrial DNA integrity: role in health and disease. *Cells*. 2019; 8(2), 100.
30. Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999;1410(2):103-123.
31. Girirajan S, Campbell CD, Eichler EE. Human copy number variation and complex genetic disease. *Annual review of genetics*. 2011;45:203-226.
32. Krawczak M, Thomas NS, Hundrieser B, Mort M, Wittig M, Hampe J, Cooper DN. Single base-pair substitutions in exon-intron junctions of human genes: nature, distribution, and consequences for mRNA splicing. *Hum Mutat*. 2007;28:150-8.
33. Bozkaya Ö. Klinikisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr* 2009, 18(2):147-153.
34. Aksoy ZB, Soydemir E. Polimorfizm. *Güncel Gastroenteroloji*. 2017; 21(1):9-13.