

Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm

Mutation and Polymorphism for Clinicians: Medical Education

Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA^a

^aÇocuk Genetik BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 23.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Genetik BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ozlem.giray@deu.edu.tr

ÖZET Bizi olduğumuz gibi yapan genlerimizin büyüleyici düzenidir. Eğer bir türün tüm bireyleri aynı gen dizisini içeriyor olsaydı, aralarındaki farklılıkları açıklamak mümkün olamazdı. Herhangi iki insanın, DNA dizisinin %99.9'u özdeştir, yani bireyler arasında DNA diziliminde minör farklılıklar mevcuttur. Genom üzerinde proteine veya RNA'ya çevrilen diziler gen olarak adlandırılır. DNA alfabesi 4 harflidir: A (adenin), C (sitozin), G (guanin), T (timin). Genler, kromozom olarak adlandırılan çubuk şeklinde yapılar üzerinde, diziler halinde yerleşmişlerdir. DNA'nın %80'lik bir kısmı protein kodlamaz. Her bir genin kromozom üzerinde yerleştiği, 'lokus' adı verilen, spesifik bir yer mevcuttur. Genomdaki nadir görülen, kalıcı ve kalıtlabilir sonuçlara yol açan değişiklikler 'mutasyon' olarak adlandırılırlar. Tek gen defektleri; mitokondrial genomdaki veya otozomal ya da seks kromozomları üzerindeki genlerin, bir ya da iki allelinde oluşan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bir değişikliği polimorfizm olarak adlandırabilmemiz için araştırıldığı popülasyondaki (örneğin; insanlar) bireylerin en az %1'inde, ilgili DNA bölgesinde farklılıklar olması gerekmektedir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da görülme sıklığındaki bu farktır. Mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir. Polimorfizmler kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur. Bunun yanında polimorfik bölgeler, "genetik marker" olarak kullanılarak "DNA fingerprinting" (DNA parmak izi) yöntemi ile suç mahallinde bulunan örneklerin değerlendirilmesi ya da babalık testlerinin yapılması mümkün olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mutasyon; polimorfizm; genetik

ABSTRACT The magical organization of our genes makes what we are. If every individual of a species have the same DNA sequence, the explanation of the discrepancies would not be possible. The DNA sequence of two random people is 99.9% identical, only minor differences are present between individuals. Sequences that can be translated to protein or RNA are called as gene. There are four letters in the DNA alphabet: A (adenine), C (cytosine), G (guanine), T (thymine). Genes are packaged in bars on rodlike structures called chromosomes). Eighty percent of DNA does not code for proteins. Each gene has a specific place or 'locus' on the chromosome. The differences on genome which are rare and lead to permanent, heritable consequences are called as mutations. Single gene disorders arise as a result of a mutation in one or both alleles of a gene located in an autosome, a sex chromosome, or a mitochondrial genome. In order to call diversity as a polymorphism in a certain DNA region, it should be found at least in 1% of the individuals in that population. This fact differentiates polymorphism from mutation. Mutations are less frequent compared to polymorphisms. The rate of polymorphisms may vary in different populations. Polymorphisms are responsible for heterogeneity in the risk of getting sick, the response to the disease and to the side effects to drug therapy. In addition, it is possible to perform paternity test or crime scene investigation by DNA fingerprinting method as a genetic marker.

Key Words: Mutation; polymorphism, genetic

“*Escherichia coli*” gibi tek hücreli organizmaların genomu, tek bir sirküler DNA molekülünden oluşur. Çok hücreli organizmalarda ise genom, kromozomlar halinde paketlenmiştir ve her bir hücre, genomun bütününe içerir.¹

Genellikle daha gelişmiş canlılar daha fazla kromozom taşır. Örneğin; meyve sinekleri (*Drosophila melanogaster*) 4, karasinek (*Musca domestica*) 6, kedi (*Felis domesticus*) 19, fare (*Mus musculus*) 20, insan (*Homo sapiens*) 23 kromozomludur. Bazı genlerimiz, hayvan, bitki ve bakterilerdeki homolog genlerle neredeyse aynıdır.^{2,3}

İnsan Genom Projesi, 1990 yılında insan DNA'sının baz diziliminin aydınlatılması amacıyla başlatıldı. Yirmi dört kromozomun fiziksel haritası çıkarıldı ve böylelikle insanlar arasındaki genetik çeşitlilikleri analiz edebilmek kolaylaştı. Genomun dizilimi, pek çok ülkeden yüzlerce bilim adamının çalışmalarıyla ve milyonlarca dolar harcanarak belirlendi.^{4,5}

İnsan genomu ~3.000.000.000 baz çiftinden oluşur (3.290 Mb= 3.2 x 10⁹) ve 23 çift kromozom üzerinde dizilmiştir. Genetik kod; A,T,G,C harflerinden oluşan bir alfabe ile yazılmıştır.⁶ Her bir kromozomumuzu bir ansiklopedi cildi gibi düşünürsek, *tek bir hücremizin içinde* her biri milyonlarca harften oluşan 23 ciltlik, toplam 6 x 10⁹ harf içeren dev bir ansiklopedi olduğunu varsayabiliriz. En uzun kromozomumuz olan “1. kromozom” 279, en kısa kromozomumuz olan “21. kromozom” üzerinde ise 45 milyon baz çifti mevcuttur.^{5,7}

MUTASYON

Mutasyon, gen ya da kromozomda meydana gelen kalıcı, kalıtılabilir sonuçlara yol açan sayısal ya da yapısal değişikliklerdir.

Şu şekilde sınıflanabilir:

■ Genom Mutasyonları: Hücre bölünmeleri sırasında bir kromozom çiftinin hatalı ayrılması ile oluşurlar. Örneğin; anöploidiler.

■ Kromozom Mutasyonları: Kromozomun yeniden düzenlenmeleridir. Örneğin; translokasyonlar.

■ Gen Mutasyonları: Genom üzerindeki baz değişimleridir. Örneğin; nokta mutasyon.⁸

GENOM VE KROMOZOM MUTASYONLARI

Kromozomların yapısal ya da sayısal anomalileridirler. Kliniğe değişik şekillerde yansıyabilir (Şekil 1, 2). Bunlar arasında en iyi bildiğimiz 21. kromozomun trizomisi (Down sendromu)'dir. Kromozomlar birer çift halinde bulunurlar. Bunların biri anneden ve biri de babadan gelir. Her bir kromozom, yüzlerce bazen binlerce “gen” içerebilir. Nükleusun içinde, hücrenin var olmak ve çoğalmak için gereksindiği tüm genetik bilgi mevcuttur.³

a. Sayısal Kromozom Anomalileri

Mitoz ya da mayoz bölünme sırasındaki “non-disjunction” (ayrılmama) yavru hücrede sayısal farklılıklara yol açabilir.

Kromozom *sayısındaki* normalden sapmalar anöploidi olarak adlandırılır. Trizomi (2n+1), tetrazomi (2n+2) gibi. Otozomal trizomiler genellikle yaşarla bağdaşmaz (13, 18, 21. kromozomların trizomileri dışında). Otozomal monozomiler yaşayamazken, monozomilerde (2n-1) ise yaşama şansı olan tek örnek monozomi X'tir.⁹

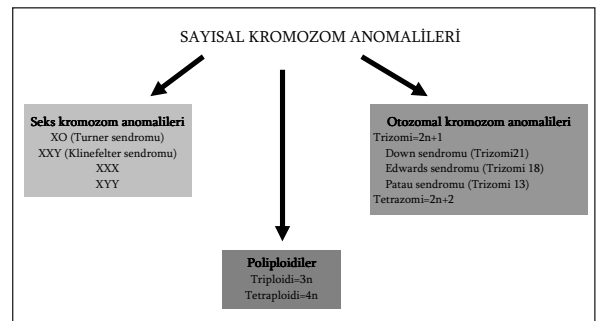
Poliploidi kromozomların “complete set” halinde sayıca fazlalığıdır; diploidi (2n), triploidi (3n), tetraploidi (4n) vb. Kanser hücrelerinde ve abortus materyallerinde sık rastlanır.¹⁰

b. Yapısal Kromozom Anomalileri

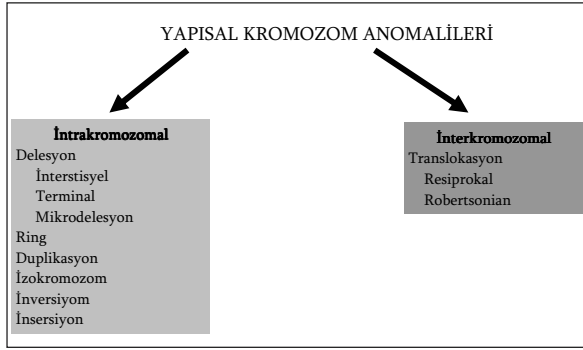
I. İnversiyon: Kromozomun bir parçası üzerindeki genlerin, olması gerekenin tam tersi bir şekilde dizilmesidir.

“ABCDEF” → “ABEDCF”

İnversiyon varlığı her zaman kliniğe yansıyan patolojilere neden olmaz. Ancak bu yapısal anoma-



ŞEKİL 1: Sayısal kromozom anomalilerinin sınıflaması.



ŞEKİL 2: Yapısal kromozom anomalilerinin sınıflaması.

linin mevcut olduğu kişiler sağlıklı olsalar da, sıklıkla ters dönmüş kromozom parçasının iki ucundaki kırık bölgelerinde olmak üzere, bir ya da daha fazla baz çiftinin kaybı ya da eklenmesi şeklinde anomalili çocuk sahibi olabilirler.¹¹

II. Delesyon: Kromozom üzerinde bir bölgedeki genetik materyalin kaybıdır.

“ABCDEF” → “ABF”

Wolf Hirschorn sendromu (4p⁻), dördüncü kromozomun kısa kolunun parsiyel delesyonu yani kaybıdır. Mental retardasyon, hipotoni, mikrosefali gibi bulguların yanında tipik yüz görünümü (yunan miğferi görüntüsü) ile tanınır.⁷

III. Duplikasyon: Haploid genomda tek olması gereken bir kromozom segmentinin 2 kopyasının mevcut olmasıdır.

“ABCDEF” → “ABCABCDEF”

IV. İnsersiyon: Kromozom üzerindeki bir bölgeye, fazladan genetik materyal eklenmiş olmasıdır.

“ABCDEF” → ABCDGHMEF

Duplikasyon ve delesyonlar, içerdiği kromozom bölgesine bağlı olarak, ağır mental retardasyondan minör dismorfik bulgulara kadar, pek çok şekilde karşımıza çıkabilir.⁷

V. Halka (Ring) kromozom: Kromozomun iki ucundan kırılması sonrasında bu kırık uçların birleşmesiyle oluşur. Klinik fenotip kaybolan genetik materyalin miktarına ve yerine bağlı olarak değişir.

VI. Marker kromozom: Normal kromozom sayısına ek olarak fazladan bir kromozom parçasının

mevcudiyetidir: 46,XX,+mar. Fazladan parçanın ait olduğu kromozoma bağlı olarak bulgular değişkenlidir.

VII. İzokromozom: Kromozomun bir kolunun (p ya da q) kaybolup diğer kolunun duplike olmasıdır.

VIII. Translokasyon; iki farklı kromozom arasında parça alışverişidir.

“ABCDEF” “XVYWQ” → “ABCWQ” “XYDEF”

Dengeli translokasyon taşıyıcıları, fenotipik olarak sağlıklıdır. Çocukları ise, kendileri gibi dengeli translokasyon taşıyıcısı olabilecekleri gibi tamamen normal genotipli de olabilirler. Bunun yanında, transloke kromozom segmentlerinin trizomi ya da monozomisi söz konusu olabilir. Örneğin; t(14;21) dengeli taşıyıcı bir erkek ve sağlıklı bir dişinin fertilizasyonu sonrası olası gametler; t(14;21) dengeli taşıyıcı, normal karyotip, monozomi 14, trizomi 14, monozomi 21 ve trizomi 21’dir. Son 4’ü arasından sadece Down sendromu olarak tanıdığımız, trizomi 21 yaşla bağdaşır, diğerleri ise düşükle sonuçlanır.^{7,12}

Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, *karyotip analizi = sitogenetik analiz* ile tanınır. Karyotipleme belli bir organizmanın bir somatik hücre nükleusu içinde yer alan kromozomlarının grafik dizilimini oluşturmadır. Mitoz sürecini yaşayan beyaz kan hücrelerinin, kolşisin adını verdiğimiz ilaç yardımıyla metafaz safhasında durdurularak lam üzerine yayılmaları ardından kromozomların boyanıp görüntülenmesi ile elde edilir. Kromozomlar büyüklük, sentromerin yerleşimi ve bant paternine göre yani boyut ve şekillerine göre dizilip, incelenir.¹²⁻¹⁵

GEN MUTASYONLARI

Genom üzerinde proteine veya RNA’ya çevrilen diziler **GEN** olarak adlandırılır. Genomun sadece %5’i protein kodlayan DNA’dır.^{12,16} Gen mutasyonları çeşitli şekillerde oluşabilir:

1. Baz değişikliği (Nokta mutasyon)

CGT → CAT

Nokta mutasyon ile değişen baz, oluşan üründe bir değişikliğe neden olmuyorsa “silence” (sessiz)

mutasyon olarak adlandırılır. Değişen baz, farklı bir aminoasitin oluşumuna yol açıyorsa “missense” mutasyon, erken “stop kodon” (TAA, TAG, TGA) oluşumuna neden oluyorsa “nonsense” mutasyondur (Şekil 3).¹⁷ Kistik fibrozis genininde 1000’in üzerinde mutasyon tarif edilmiştir ve bunların büyük çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır.

2. Bir ya da daha fazla bazın delesyonu (kopma, kaybolma)

CGT —CT (G’nin delesyonu)

3. Bir ya da daha fazla bazın insersiyonu (araya girme)

CGT —CGGT

Delesyon ya da insersiyon tipi mutasyonlarda eklenen ya da kopan baz dizisi 3’ün katları büyüklüğünde ise “nonframe-shift” mutasyon, değilse “frame-shift” mutasyondur ve yeni “reading frame” (okuma çerçeveleri)’ler oluşabilir ve “frameshift mutation” (çerçeve kayması) olarak adlandırılır. Çerçeve kayması türündeki mutasyonlar, aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozarlar (Şekil 4).^{9,12,18}

Distrofin geninin mutasyonları, Duchenne/Becker kas distrofiye yol açar. Bu mutasyon delesyon, duplikasyon ya da nokta mutasyonu şeklinde olabilir. Mevcut delesyon ya da duplikasyon çerçeve kaymasına yol açarsa klinik sıklıkla, daha ağır form olan Duchenne, çerçeve kaymasına yol açmazsa da Becker kas distrofidir.¹⁹

4. Ardışık tekrar sayısında değişiklikler

CGTCGTCGT...

Üçlü nükleotid (kodon) sayısındaki tekrarların artışı; Frajil X sendromu, Huntington hastalığı

normal	GAA GAT AAT GAT CGG ATT CTA TGA TCC GGC TTA AGG ATC ATA Ala glu val asp glu tre glu val val ala asp glu phe asp
A.	GAA GAT AAT GAT CGG ATT CGA TGA TCC GGC TTA AGG ATC ATA Ala glu val asp glu tre glu val val ala asp glu phe asp
B.	GAA GAT AAT GAT CGG ATT CTA TAA Ala glu val asp glu tre glu stop
C.	GAA GAT AAT GAT CGG ATT CCA TGA TCC GGC TTA AGG ATC ATA Ala glu val asp glu tre asp val val ala asp glu phe asp

ŞEKİL 3: (A) “Silence” mutasyon, (B) “Nonsense mutasyon”, (C) “Missense” mutasyon.

gibi sıkça rastladığımız kalıtsal hastalıklardan sorumludur.^{12,15,20}

POLİMORFİZM

Grekçe “poly” ve “morphos” kelimelerinden oluşur, çeşitli form anlamına gelir:

1* Tüm birey düzeyindeki polimorfizm, fenotipik farklılıklardan sorumludur, **fenotipik polimorfizm** olarak adlandırılır; farklı fizik özellikler; farklı yüz görünümü, deri rengi, göz rengi, boy uzunluğu gibi.

2* Birçok genetik farklılık gizli kalmıştır çünkü fenotipik olarak gözlenmeyebilir, ancak laboratuvar yöntemleri ile saptanabilir. Değişikliğe uğramış proteinler, enzimler veya antijenler **biyokimyasal polimorfizm** olarak adlandırılır; ABO, Rh kan grubu ve insan lökosit antijen sistemi (HLA), G6PD enziminin elektroforetik ve aktivite değişiklikleri gibi.

3* Kromozomların morfolojik özelliklerindeki farklılıklar **kromozomal polimorfizm**’dir.

Kromozom heteromorfizmlerinin en sık tanımlanan şekilleri:

a. Y kromozomunun uzun kolunun boyutunda değişiklikler,

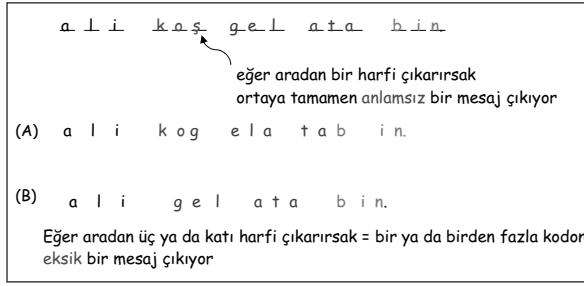
b. Sentromerik heterokromatinin boyutunda değişiklikler,

c. Satelit boyutunda ve yapısında değişiklikler,

4* DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları, **DNA polimorfizmi**’dir. Sıkça rastladığımız ‘polimorfizm’ terimi hemen daima, ‘DNA polimorfizmini’ anlatmak için kullanılır.^{12,21-25}

Genomdaki DNA dizgilerinin bir kısmı, yaşam için çok önemli olduklarında sürekli korunur. Bir kısım DNA’da ise kısıtlı değişiklikler oluşmaktadır. Bu tip değişikliklerin olduğu DNA bölümleri **POLİMORFİK**, o kısımdaki DNA dizgisi ise **POLİMORFİZM** olarak adlandırılır.

Popülasyonda %1’den daha sık görülen genetik değişikliklerdir. Yani *tür içinde değişiklikler oluşmasını sağlayan* genetik farklılıklardır. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da görülme sıklığı-



ŞEKİL 4: Yukarıdaki şekilde görülen her kelimeyi bir kodon olarak düşünürsek, (A) "frame-shift" yani çerçeve kayması mutasyonu, (B) ise "non-frame-shift" mutasyonu simgelemektedir. Birinci durumda tamamen anlamsız bir cümle, mesaj oluşurken B'de anlam eksilse de tam olarak kaybolmuyor.

daki farktır. Mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir.

İnsan genomundaki genlerin birçoğu polimorfiktir. Yani aynı lokusta 2 ya da daha çok farklı allel bulunabilir. Böylece bir popülasyonda farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotip görülebilir.

Genetik çeşitlilik oranının yüksek olması nedeniyle 2 farklı insanın, tek yumurta ikizleri hariç, genetik olarak idantik= tamamen birbirinin aynı olması mümkün değildir.

Polimorfizmler, herhangi bir hastalık ya da bozuklukla doğrudan ilişkili değildir ve sıklıkla protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar. Birçok polimorfizm klinik özellik ortaya çıkarmaz. Çoğu polimorfizmler değişmiş gen ürünlerini tanıyarak saptanır.^{12,18}

İki tip polimorfizm bulunmaktadır:

1. Her 1000 bazda bir görülen, tek nükleotid polimorfizmi

"SNPs= Single Nucleotid Polymorphisms"

2. Kısa DNA dizilerinin tekrar sayısındaki değişiklikler

"VNTR= Variable Number Tandem Repeats"

■ SNP

Birbiriyle karşılaştırılan farklı iki bireye ait sekanslar arasında *tek bir nükleotid farklılığı* gösteren değişimlerdir. Bir başka deyişle; aynı lokustaki alleller

arasındaki bir baz çiftini içeren farklılıklardır. Farklı iki bireyde karşılıklı gelen, aynı kromozomal lokalizasyonda yerleşmiş genlerin farklı olması olasılığı $\sim 1/500-1200$ 'dir. Bu sıklık kodlama yapan DNA bölgelerinde daha az iken, kodlama yapmayan DNA bölgelerinde daha fazladır.

"Coding" DNA'da sıklık; 1 SNP/ 1-3 kb (kb= 1000 bp)

"Non-coding" DNA'da sıklık; 1 SNP/ 0.5-1 kb

Buna göre insanlarda ~ 1.42 milyon SNPs (~ 2 kb= 0.002 cM, ortalama aralık) bulunmaktadır. Bunların 60.000'i eksonlar üzerinde lokalizedir.

İnsanda olduğu gibi pek çok diğer organizmada da en sık gözlenen polimorfizm tipi SNP'dir. SNP'lerin pek çoğunun hücre fonksiyonları üzerine direkt etkisi yoktur fakat kişilerin bir hastalığa yatkınlığı ya da ilaçlara verdiği cevabı etkileyebilir.^{26,27} Kullanılan ilaçların farklı bireylere farklı etkileri ve yan etkileri SNP'leri ile açıklanabilmektedir. Aynı çevresel koşullarda yaşayan bireylerin bir enfeksiyon ajanına farklı şekillerde cevap vermesi de kısmen SNP'lerin etkisiyledir.^{26,29} Bireyin bundan başka pek çok bozukluğa yatkınlığının, gen/genlerdeki modifikasyonlarla direkt ilişkisi bilinmektedir: meme kanseri, kolon kanseri, diyabet, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, şizofreni gibi.

Çevresel ve davranışsal risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinen bazı hastalıklar ise gen/genlerdeki modifikasyonlarla indirekt olarak ilişkilidir: sigaraya bağımlı hastalıklar, HIV, obezite gibi.^{26,30,31}

HLA-Bw4 alleli taşıyan bireylerde, HIV'e karşı duyarlılığın daha az olduğunu biliyoruz.³²

"Mikobakteriyum tüberkülozis" ile enfekte olan kişilerin ancak %5-10'unun hastalığın klinik bulgularını gösterdiğini biliyoruz. Sosyoekonomik faktörler, yaşanan ortam gibi çevresel faktörlerin yanında; HLA tipleri, TNF- α , IL-1 gibi genetik faktörlerin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin; HLA-DR2 mevcut bireylerde pulmoner tüberküloz bulgularının daha kolay geliştiği, bulguların daha şiddetli seyrettiği ve kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişiminin sık görüldüğü bilinmektedir.³³

VNTR

DNA polimorfizmi, bazı durumlarda bir kromozom üzerinde belli bir bölgede ardı sıra tekrarlayan kısa DNA parçalarının sayılarının değişmesi ile ortaya çıkabilir. Yani tekrar bölgelerindeki DNA parçalarından oluşan kopyaların sayısı değişkenlik gösterebilir (2-100). Bu şekilde kopya sayısına bağlı genetik polimorfizm “VNTR” olarak adlandırılır. Örn: 5'.....TGTGTGTGTG...3'. VNTR'ler insan genomunda yaygın olarak bulunur; 1 / ~ 2 kb.

MİKROSATELLİT TEKRARLAR

2-6 bp'lik motiflerin 10-50 kez tekrarlamasıdır. Bireyden bireye tekrar sayılarındaki farklılıklar polimorfizm olarak adlandırılır. Ortalama 6 kb uzunlukta bir ortaya çıkarlar. Dinükleotid tekrarların (özelikle AC ve AG) her 30 kb'de bir olmak üzere çok sık tekrarladığı bilinmektedir. Böyle bir yığılma, bireylerin çoğunun (~%70) bir kromozom çiftinin her üyesi için değişik uzunlukta (genellikle 30-60 bp'lik) parçalar oluşturması ile bağlantılıdır.

Bu tür polimorfizmden, hastalık görülen aile bireylerinde mutant genin izlenmesi ve gen haritalarının çıkarılmasında çok yararlanılmaktadır.

MINİSATELLİT TEKRARLAR

10-100 bp'lik motiflerin tekrarlarıdır. Tekrar sayıları önemli derecede farklılıklar gösterir ve bu yüzden çoğu birey heterozigottur. Bunların kromozom içerisindeki dağılımı eşit değildir ve büyük kısmı (~%80) telomere yakın bölgelere yığılmışlardır.

Akrabalık ilişkilerini ortaya koymada (mikrosatellit tekrarlar gibi) kullanılır.

Klinik özellik ortaya çıkarsın ya da çıkarmasın, polimorfizmler *genetik marker* olarak faydalıdır. Bu yaklaşım kros-hibridizasyon yapan bir prob kullanılmak suretiyle multipl polimorfik parçalar halinde kendini gösteren multipl minisatellit tekrarlarına da uygulanabilir. Bu durumda elde edilen analiz örneğine “DNA fingerprinting” (DNA parmak izi) denir.

DNA parmak izi her kişi için özeldir ve bu izlerin yarısı anneden diğer yarısı da babadan gelir. Adli tıpta doku örneklerinin kaynağını ortaya çıkarmak için faydalanılır. Tipik örnekleri: suç mahalli delilleridir (kan, semen, saç kökü, deri hücreleri gibi). Çok az miktarda hücre yeterlidir çünkü önceden belirlenmiş DNA bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılabilir.^{12,31}

Her insanın genotipi eşsizdir. Bu teorik prensipden yola çıkarak DNA polimorfizmleri çalışmayı getirmiştir. Eğer şüphelinin DNA'sı, suç mahallinde bulunan örnekte bulunmayan diziler içeriyorsa, örneğin başka birine ait olduğu düşünülmelidir. Diğer yandan şüphelinin DNA'sı bulunan örnekle örtüşüyorsa, örneğin kaynağı şüpheli kişi olacaktır.

DNA kanıtının değerliliği, çalışılan bölgedeki polimorfizm sayısına ve popülasyonda bulunan mevcut allel sayısına bağlıdır. Ne kadar çok sayıda polimorfik bölge çakışıyorsa (özelikle de bunlar yüksek derecede polimorfik ise) şüpheliyi bulunan örnekle bağlamak için o derece değerli bir kanıttır.^{12,26}

KAYNAKLAR

1. Demirsoy A. Molecular description of inheritance. Heredity and evolution. 11th ed. Maltepe Ankara: GOA Yayınları; 2000. p.282-3.
2. Sumer S. Mitosis and meiosis. In: Klug WS, Cummings MR, eds. Concepts of Genetics. 6th ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. p.17-43.
3. Ögüş A. DNA structure and analysis. In: Klug WS, Cummings MR, eds. Concepts of Genetics. 6th ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. p.283-317.
4. Stein LD. Human genome: end of the beginning. Nature 2004;431(7011): 915-6.
5. The international HapMap Consortium. The international HapMap project. Nature 2003; 426(6968):789-96.
6. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Nucleic acid structure and function. Essential medical genetics, 5th ed. London: Blackwell Scientific Publication; 1991. p.9-23.
7. Hartl DL, Jones EW. Human karyotypes and chromosome behavior. Essential genetics a genomics perspective, 3rd ed. London: Jones and Bartlett Publishers; 2002. p.167-207.
8. Giray Ö, Özkınay C. [The importance of genetics in pediatric health]. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(2):1-10.
9. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Chromosomal disorders. Principles and practice of medical genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 1997.
10. Klug WS, Cummings MR. Chromosome mutations: Variation in number and arrangement. Concepts of Genetics. 6th ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. p.251-81.
11. Siliuzas V, Utkus A, Kucinskas V. Recombinant chromosome 14 due to maternal pericentric inversion. J Appl Genet 2008;49(2): 205-7.

12. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel CF. Principles of clinical cytogenetics. Thompson Thompson Genetics in medicine. 6th ed. London: WB Saunders Company; 2001. p.135-55.
13. Sezgin İ, Ilgin Ruhi H. [Chromosome disorders and genetic counseling]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(2):36-41.
14. Gardner RJ, Sutherland GR. Elements of medical cytogenetics. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 1996. p.1-58.
15. Moore CM, Best RG. Chromosomal genetic disease: structural aberrations. USA:Macmillan Reference Ltd. Encyclopedia of Life Sciences; 2001. p. 1-8.
16. Hartl DL, Jones EW. DNA. The genetic code of genes and genomes. Essential genetics a genomics perspective, 3rd ed. London: Jones and Bartlett Publishers; 2002. p.1-31.
17. Kryukov GV, Pennacchio LA, Sunyaev SR. Most Rare Missense Alleles Are Deleterious in Humans: Implications for Complex Disease and Association Studies. *Am J Hum Genet* 2007;80(4): 727-39.
18. Hartl DL, Jones EW. Mechanisms of mutation and DNA repair. Essential genetics a genomics perspective, 3rd ed. London: Jones and Bartlett Publishers; 2002. p.249-85.
19. Speer MC. Basic concepts in genetics. In: Haines JL, Pericak-Vance MA. Approach to gene mapping in complex human diseases, 1st ed. New York: Wiley Liss; 1998. p.17-52.
20. Sofocleous C, Kolialexi A, Mavrou A. Molecular diagnosis of Fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9(1):23-30.
21. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO, et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007;120(6):779-88.
22. Seymour RM, Allan MJ, Pomiankowski A, Gustafsson K. Evolution of the human ABO polymorphism by two complementary selective pressures. *Proc Biol Sci* 2004 ;271(1543): 1065-72.
23. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet* 2008;40(6):695-701.
24. Kayser M, Kittler R, Erler A, Hedman M, Lee AC, Mohyuddin A, et al. A Comprehensive Survey of Human Y-Chromosomal Microsatellites. *Am J Hum Genet* 2004;74(6): 1183-97.
25. Jabs EW, Goble CA, Cutting GR. Macromolecular organization of human centromeric regions reveals high-frequency, polymorphic macro DNA repeats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(1):202-6.
26. Kortunay S. [The pharmacogenetics of central nervous system drugs]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(44):76-80.
27. Tulunay M. [Potential molecular targets in future sepsis therapy]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(32):49-64.
28. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999;22(3):231-8.
29. Blakemore AI, Froguel P. Is obesity our genetic legacy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S51-6.
30. Wang Z, Moulton J. SNPs, protein structures, and disease. *Hum Mutat* 2001; 17(4):263-70.
31. Dönbak L. [The short tandem repeat loci in forensic DNA analysis]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22(2):233-8.
32. Rauch A, Nolan D, Furrer H, McKinnon E, John M, Mallal S, et al. HLA-B*47 homozygosity is associated with an impaired CD4 T cell recovery after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46(12): 1921-5.
33. McNicholl JM, Downer MV, Lidhayakumar V et al. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: A genomic perspective of Tuberculosis, Malaria, Human Immunodeficiency Virus infection, Hepatitis B and Cholera. *Annu Rev Public Health* 2000;21:15-46.