

İnsan ENCODE, HapMap ve 1000 Genom Projeleri

¹Özlem Gök, ^{2*}Abdullah Aslan, ¹Orhan Erman

¹Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ-TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Elazığ-TÜRKİYE

(Alınış / Received: .28.11.2016, Kabul / Accepted: 08.06.2017, Online Yayınlanma / Published Online: 29.08.2017)

Anahtar Kelimeler

Gen,
Genom,
ENCODE,
1000 Genom,
HapMap,
Yeni Nesil Sekanslama

Öz: İnsan genom projesi, insanın tüm kalıtsal materyalinin yapısının anlaşılmasında kullanılmaktadır. Son yıllarda genom projeleri ile elde edilen bilgiler çoğaldıkça bilgilerin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Araştırmacılar gen aktivitesinin düzenlenmesi ve genlerin nasıl ifade edildiği üzerine bilgiler elde ettikçe, bütün genomun insan sağlığını ne şekilde etkilediğinin anlaşılması mümkün olacaktır. Bu derleme makalesinde, insan genom projesinden sonra gerçekleştirilen ENCODE, HapMap ve 1000 genom projelerinden ve son yıllarda yapılan bazı çalışmalardan bahsedilecektir.

Human ENCODE, HapMap and 1000 Genome Projects

Keywords

Gene,
Genome,
ENCODE,
1000 genome,
HapMap,
New generation
sequencing

Abstract: The human genome project is used to understand the structure of all human genetic material. In recent years, as information gained through genomic projects increased, the evaluation of information has become more important. As researchers obtain information over how genes expression are regulated and regulation of gene activity, it will be possible to understand how the all genome affects of human health. In this review article, it will mention about the ENCODE, HapMap, and 1000 genome projects making from after the human genome projects and some studies done in recent years.

1. Giriş

Genom projeleri yaşamın şifresi olarak isimlendirilen ve bir organizmanın genomunu oluşturan DNA dizisinin ortaya çıkartılmasını hedeflemektedir. Genom verilerinin anlamlandırılabilmesi için öncelikle "genom topoğrafyasının" ortaya konulması ve "gen anatomisinin" belirlenmesi gerekir. Bu amaca ulaşabilmek için insan genom projesinin (İGP) paralelinde pek çok model organizmanın genom projesi gerçekleştirilerek genomun organizasyonel yapısı ile evrimsel gelişimine ait önemli bilgiler elde edilmiştir. Bu yüzden çeşitli hastalıkların genlerini tanımlamak için HapMap, ENCODE ve 1000 genom projeleri gibi projeler oluşturulmuştur [1-5].

Uluslararası HapMap Projesi; insan genomundaki DNA dizisinin ortak varyasyon kalıplarını belirleyerek, bu bilgiyi kamusal alanda serbestçe kullanılabilir hale getirmektedir. Uluslararası bir konsorsiyum; Afrika, Asya ve Avrupa bölgelerinden gelen soy toplumlardan alınan DNA örneklerinde, bir milyon veya daha fazla dizi varyantların genotiplerini, frekanslarını ve bunların aralarındaki ilişki derecesini belirleyerek genom boyunca bu modellerin bir haritasını geliştirmektedir [2].

ENCODE (DNA Element Ansiklopedisi) insan genomunun fonksiyonel öğelerini tanımlamak ve kataloglamak için yüksek verimli yöntemleri kullanarak genomun işlevsel elemanlarını şifrelemeyi amaçlamaktadır [3].

RNA transkripsiyon bölgeleri, protein kodlama bölgeleri, transkripsiyon faktörleri, kromatin yapısı ve DNA metilasyonu arasındaki etkileşimler ile insan genomunun fonksiyonu hakkındaki önemli özellikler yorumlanmıştır [4].

1000 Genom Projesi ise; genotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi araştırmak için temel olarak insan genom dizisinin varyasyonunun derin bir karakterizasyonunu sağlamayı amaçlamaktadır [5].

2. HapMap Projesi

İnsan genom projesini takiben başlatılan Uluslararası HapMap projesi, insan genomunda yaygın genetik çeşitliliğin (haplotip) kalıplarını anlamak için oluşturulan bir projedir [6]. HapMap projesi için 270 kişiden DNA örnekleri alınmıştır. Nijerya, Ibadan (Nijerya'da bir şehir), Yoruba (Nijerya'daki etnik bir topluluk)'dan yetişkin, çocuk ve ebeveynleri ile birlikte 90, Japonya'nın başkenti Tokyo ve Çin'in başkenti Pekin'den birbiriyle akrabalık ilişkisi olmayan 90, Kuzey ve Batı Avrupa kökenli ABD sakinlerinden de 90 birey incelenmiştir [7].



Şekil 1. HapMap örneklerinin alındığı yerler [8]

HapMap projesi sadece yaygın olan SNP (Tek Nükleotid Polimorfizm)'lere dikkat çekmektedir. Tek bir kromozom üzerindeki birbirine yakın olan SNP'lerin alelleri arasında ilişkinin meydana geldiği kabul edilmektedir. Buna göre bir bireyin SNP'sinin bilinmesi ile birbirine yakın olan SNP'lerin alelleri tahmin etmek çoğu kez mümkün olmaktadır [9]. Böylece elde edilen verilere dayanarak hastalığa neden olan genler için araştırmacılar kullanabilecekleri SNP'leri seçerek, araştırmacıların daha etkin bir şekilde çalışmalarını yapmaları mümkün olacaktır [10].

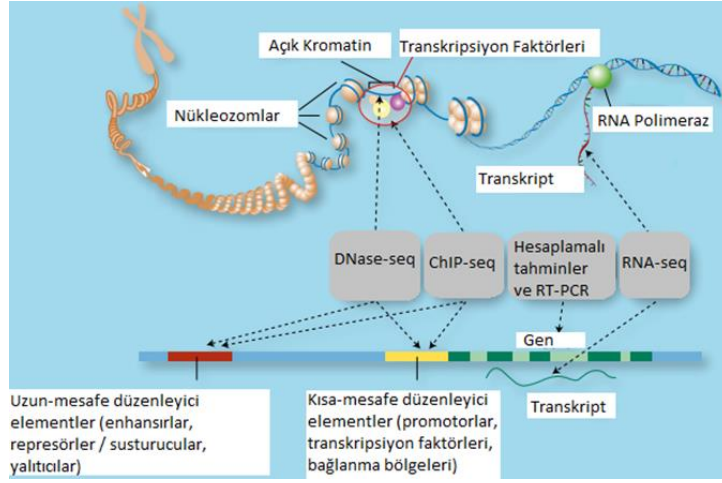
HapMap projesi biyomedikal alanda dünya çapında büyük umutlar yaratmıştır. Biyomedikal araştırmaların yanı sıra özellikle hastalıklı nüfusta tedavi ve ilaçlara yanıt alan genlerin tanımlamasına katkı sağlamıştır [11]. Proje verileri HapMap web sitesinde bulunup, sınırsız olarak tüm kamu kullanımı için mevcuttur. Ayrıca, başka bir yerde bulunmayan etkileşimli veri tarama ve analiz sonuçları da yer almaktadır [6]. HapMap sağlık, hastalık, ilaç yanıtı ve genetik çeşitlilik ile ilgili gelecekteki çalışmaları kolaylaştırmak için bir kaynak olarak kullanılacaktır [10].

3. ENCODE Projesi

Ulusal İnsan Genomu Enstitüsü (NHGRI) tarafından finanse edilen araştırma gruplarının uluslararası ortaklaşa iş birliği ile ENCODE projesi; 2003 yılında insan genom dizisinde tüm işlevsel elementleri tanımlamak amacıyla başlamıştır [4]. Başlangıçta genomun %1'ine odaklanan pilot proje 2007 yılında tüm genom şeklinde genişletilmiştir [12].

Pilot proje sonucunda elde edilen bazı önemli bulgular şunlardır:

- İnsan genomunun protein kodlayan lokusları en az bir primer transkript ile bağlantılıdır.
- Daha önce transkripsiyonel olarak sessiz olduğu düşünülen genom bölgelerinde yer alan birçok protein kodlamayan transkript tanımlanmıştır.
- Promotörlere bağlanarak transkripsiyonun başlamasını sağlayan önceden fark edilmeyen çok sayıda transkripsiyon faktörleri tespit edilmiştir.
- DNA replikasyon zamanlaması kromatin yapısı ile ilişkilidir.
- Kromatin ve histon modifikasyon kalıpları, transkripsiyon başlangıç yerleri ve etkinliği en önemli belirleyicilerdendir [3].



Şekil 2. Genom paketinin açılması, çift zincirli DNA'ya kadar yakınlaştırma [13]

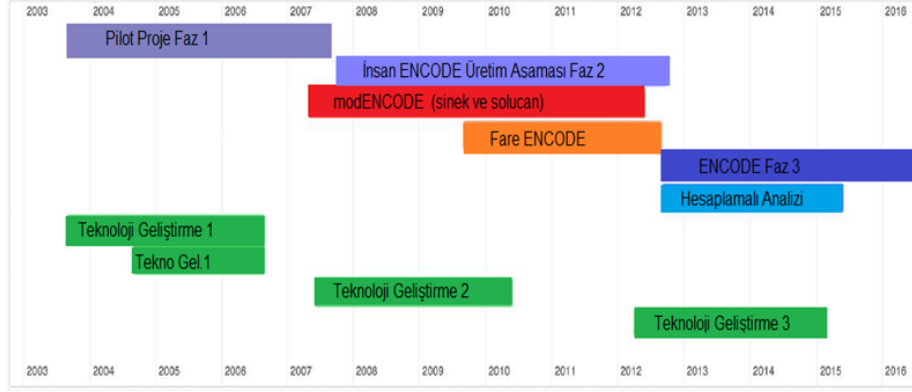
2007 yılında NHGRI tarafından Model Organizma Ansiklopedisi (modENCODE); *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) ve *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak solucan) organizmalarının genomlarını karakterize etmek için tasarlanmıştır [14]. Ayrıca fare ENCODE konsorsiyumu; insan ENCODE projesi için geliştirilmiş aynı teknolojileri kullanarak projeyi tamamlamaya çalışıp, insan ENCODE projesinin değerini artırmayı hedeflemişlerdir [15]. Bu türlerin üzerinde genetik ve moleküler biyoloji ile ilgili deneylerin yapılabilmesi sayesinde, insan genomunun nasıl çalıştığına ilişkin önemli veriler elde edilmiştir [16].

Tablo 1. Bazı organizmaların genom boyutları ve tahmini gen sayıları [16]

Organizma (genel isim)	Organizma (özel isim)	Haploit genom büyüklüğü (Mb)	Genlerin sayısı
Bakteri	<i>Esheria coli</i>	4,6	4,400
Maya	<i>Saccaromyces cerevisiae</i>	12	6,300
Nematode	<i>Caenorhabditis elegans</i>	100	20,100
Meyve sineği	<i>Drosophila melanogaster</i>	165	13,700
Pirinç	<i>Oryza sativa</i>	430	42,000
Ev faresi	<i>Mus musculus</i>	2,600	22,000
İnsan	<i>Homo sapiens</i>	3,000	21,000>

Mb= milyon baz çifti

Projede; 24 standart deney tipi kullanılan 147 farklı hücre çeşidinde, 1640 veri setinde insan genomunun %80'inin en az bir hücre tipinin işlevsel olduğu ortaya koyulmuştur. ENCODE verileri çok daha karmaşık hastalıkların saldırılarına karşı genom boyu bağlantı çalışmaları (GWAS) tarafından tanımlanan SNP'ler ile birleştirilmiştir [4]. GWAS tarafından daha büyük bölgelerde SNP sayesinde tipik hastalık analizleri yapılabilmektedir. Fonksiyonel olan veya olmayan yerlerde ince haritalama teknikleri ile hastalığa neden olan varyantları belirlemekte yardımcı olabilmektedir. ENCODE verileri ile birleştirilen bilgilerle genom dizisinde bir genetik varyantın etkisi hakkında fikir edinmemizi sağlamaktadır [17]. ENCODE verileri bize daha önce görülmemiş insan genomunun fonksiyonel elemanlarının sayısının yanı sıra, önemli ölçüde insan sağlığı ve hastalığındaki öngörümüzü de artırmaktadır. Son aşama şu anda devam etmekte olup, ilave ek faktör, modifikasyonlar ve hücre tiplerinin de eklenmesi insan genomunun anlaşılmasını daha anlamlı kılacaktır [4].



Şekil 3. ENCODE zaman çizelgesi [18]

3.1. Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Yüksek verili tek nükleotid polimorfizm teknolojilerindeki son gelişmelerle birlikte genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları, ortak hastalıklardan sorumlu karmaşık genetik özelliklerin etken genlerini tanımlamak için gerçekçi bir yaklaşım haline gelmiştir. İnsan hastalıklarının gelişiminde etkisi küçük genetik faktörleri belirlemek, bir strateji olarak önerilmiştir [19]. Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarının insan genetiği üzerinde büyük bir etkisi olmuştur. Pek çok ortak hastalık için yeni genetik risk faktörleri tespit edilmektedir [20]. Bu gibi risk faktörleri için bireylere genetik test uygulayan şirketler daha önce saptanmış bağlantılı SNP'lerin varlığını araştırmaktadırlar. Bir bireyin kendi sağlığı ile ilgili riskleri bilmesi yararlı olabilecektir. Bu tür kalıtsal testler sadece ilişkileri yansıtmakta ancak, bir öngörüle bulunmamaktadır [16].

Bu bölümle alakalı yapılmış örnek çalışmalar;

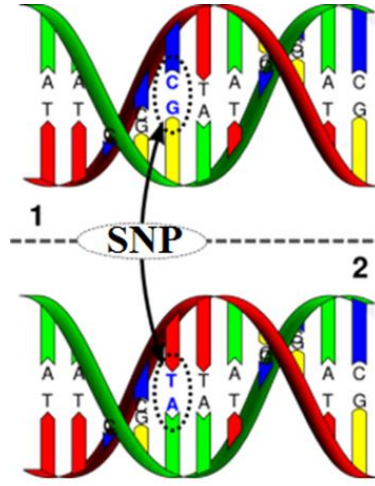
Imamura ve Maeda [21]; tip-2 diyabetinin genetik yatkınlığı üzerindeki genetik varyantların, genom boyu bağlantı çalışmaları sayesinde tespit edilebildiğini ve bugüne kadar 40 varyantın bulunduğunu ifade etmişlerdir. Bu başarılı bulguların diyabet hastalarının sayısındaki artışa bağlı olarak klinik bulguları için bir nevi umut olacağını, bundan sonraki aşamalarda; hastalık önleme, farmakogenetik ve yeni tedavilerin geliştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Mullany vd. [22]; miRNA genlerinde, SNP değişmelerine bağlı olarak kolon kanser riski ile miRNA ifadesinin ilişkili olduğunu çalışmalarında açıklamışlardır. GWAS'daki verilerinden yararlanarak, 41 miRNA'nın SNP ile ilişkili olduğunu, ama yedisinin farklı olarak tümör dokusunda ifade edildiğini, miRNA ifade düzeyleri ile ilişkili 41 SNP'den ikisinin de kolon kanser riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Loukola vd. [23]; nikotin metabolizmasını etkileyen yeni genetik varyantları belirleyebilmek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Amaçlarının; GWAS'da nikotin metaboliti oranı ve nikotin metabolizma hızını etkileyen biyo belirteçleri kullanmak olduğunu açıklamışlardır. Ayrıca kendi çalışmalarının nikotin metaboliti oranı ile ilgili ilk genom çaplı ilişkilendirme çalışması olduğunu vurgulamışlardır. CYP2A6 geninde tespit edilen varyantların, nikotin metabolit değişiminin önemli bir kısmını açıkladığı ve bunun epigenetik mekanizmalar için de kanıt olabileceğini ifade etmişlerdir.

3.1.1. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP)

Genetik varyasyonun modern birimi olan SNP'ler, DNA dizisinde tek bir baz çiftinde meydana gelen değişikliklerdir. Genetik çalışmalar için kullanılan SNP'lerin büyük çoğunluğu, genellikle biyolojik sistemler üzerine çok az etkisi olan bir genomik bölgede kullanılan belirteçlerdir [20]. Genom boyunca her 200 ile 300 baz çiftinde bir görülen SNP'ler özellikle çeşitli hastalıklara ait bazı genlerin yerlerinin tespitinde etkin olarak kullanılmaktadır [1].



Şekil 4. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) [24]

SNP'ler bireylerin hastalığa olan yatkınlığını, tedaviye yanıtındaki farklılıklarını ve hastalıkların klinik boyutlarını belirtmede önemli yarar sağlamaktadır [25]. Çoğunlukla tek nükleotid polimorfizmi nedeniyle ortaya çıkan, birçok genetik varyasyon, diyabet, kanser ve psikiyatrik hastalıklar da dâhil olmak üzere geniş bir hastalık spektrumu tespit edilmiştir [26]. Örneğin; Güler vd. [27] yaptıkları çalışmada; yüzeysel mesane tümörlü hastalarda tanısız ve prognostik yeni belirleyiciler saptamak amacıyla çeşitli moleküler belirleyicileri araştırmışlardır. Bu yeni moleküler tümör belirleyicilerinden birinin SNP analizi ile olması, idrar sitolojisinin tanısız duyarlılığını artırmaktadır. Böylece mesane kanserli hastaların tanı ve incelemesinin değişmesine yol açabileceğini açıklamışlardır. Xu vd. [28]; Çin nüfusunda promotor MIR196A2 geni bölgesinde mide kanseri yatkınlığı olup olmadığını belirlemek amacıyla fonksiyonel SNP (rs35010275 G>C) araştırmalarını yapmışlardır. 2 aşamalı vaka-kontrol çalışması yaparak, promotor MIR196A2 geni ve SNP arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Vaka-kontrol çalışmalarında MIR196A2 promotörü içerisinde bulunan rs35010275 SNP'sinin azalmış mide kanseri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Liu vd. [29] ise; gökkuşağı alabalığında bakteriyel soğuk su hastalığı direnci ve dalak büyüklüğü arasındaki ilişkiyi SNP belirteçleri kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Daha önceden mikrosatellitler sayesinde kromozom omy 19 geni üzerinde bakteriyel soğuk su hastalığı direnci ve dalak büyüklüğü ilişkisi tespit edildiğini belirtmişlerdir. Ancak bunların son derece maliyetli olması nedeniyle son zamanlarda GWAS verilerinden yararlanarak ilişkili SNP belirteçleri belirlemeyi bu çalışmayla gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada bildirilen SNP belirteçleri gökkuşağı alabalıklarında bakteriyel soğuk su hastalığı direnci için aday genleri tanımlamada bir yol olacağını belirtmişlerdir.

3.1.2. Kopya sayısı varyasyonu (CNV)

Referans genomla karşılaştırıldığında, farklı sayıda bulunan, boyutu 1 kb (kilo baz) veya daha fazla olan DNA segmentlerine kopya sayısı varyasyonu (CNV) denir. İnsan genomunda oldukça yaygın olarak bulunmaktadır [30]. DNA dizisinin bir bölümünde delesyon ve duplikasyon biçiminde yer almaktadırlar. Çeşitli çalışmalar kopya sayısı varyasyonunun hastalığa yatkınlığın bir bölümünden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [31]. Örneğin; Davis vd. [32]; çalışmalarında; primer açık açılı glokom hastalarına odaklanarak körlüğün yaşa bağlı bozukluklarında kopya sayısı varyasyonlarının rolünü araştırmışlardır. CNV rolünün az da olsa bu hastalarda etkili olduğunu söylemişlerdir. Chapman vd. [33]; genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarından yararlanarak Alzheimer hastalığının nadir kopya sayısı varyantlarındaki rolünü çalışmışlardır. Şizofreni, otizm, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu gibi hastalıkların aksine, CNV'nin Alzheimer hastalığının gelişimi için önemli bir katkı oluşturmadığını açıklamışlardır. Vishweswaraiah vd. [34] ise; farklı coğrafik bölgelerdeki astım hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında, astım ile ilişkili 61 gen olduğunu belirtmişlerdir. CNV'nin astım patogenezi başlatabileceğini ya da birincil astım gelişimini arttırabileceğini çalışmalarıyla açıklamışlardır [34].

4. 1000 Genom Projesi

1000 genom projesi populasyon genetiği ve hastalıklarının çalışmaları için tüm genom dizileme verilerinin oluşturulduğu eşsiz bir kaynak sağlamaktadır [35]. 14 populasyondan 1092 kişinin düşük kapsamlı tüm genom ve ekzon sıralaması bir arada kullanılarak bireylerin genomları açığa çıkarılmıştır [36]. 2014 Haziran ayında bu projenin son aşaması 26 populasyon 2500'den fazla bireyi kapsamaktadır. Avrupa, Doğu Asya, Güney Asya, Afrika ve Amerika kökenli 5 populasyon üzerinde araştırma yapılmıştır [35]. Özellikle genomik bölgelerde yer alan %95'in üzerinde ve alel frekansı (polimorfizm) %1 veya daha fazla olan varyantlar kullanılmıştır.

1000 genom projesi; polimorfik insan DNA dizisinin varyasyonunun tam açıklanması için doğru bir adımı temsil etmektedir. 1000 genom projesi tarafından sağlanan geniş veri kümesi ile GWAS içindeki hastalıkla ilişkili varyantların daha doğru bir şekilde yerinin belirlenmesi sağlanacaktır. Projedeki genom dizisi verileri kullanılarak çalışmalar için bir şablon sağlanacaktır. Bu veriler ve bunları üretmek için geliştirilen yöntemler, uygulamalar insanlık tarihi, evrimi, hastalık ve kalıtsal DNA varyasyon rolü için çok daha kapsamlı bir anlayışa katkıda bulunacaktır [5].

Türkiye genom projesi oluşturmamış ülkeler arasında yer almaktadır. Ancak son zamanlarda ülkemizde proje düzeyinde olmayan genom araştırma çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan biri Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü araştırmacılarının öncülüğünde 2010 yılında başlatılan bir projedir. Proje, Türkiye coğrafyasında insan genomik varyasyonu ve bu varyasyonun fonksiyonel özellikleri ile ilgili benzerlikleri ve farklılıkların belirlenmesi ile ilgili genom araştırma çalışmasını içermektedir. Bu çalışmada, Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinde yaşamış olan 16 bireyin bütün genom dizilenmesi yer almaktadır. Projede elde edilen veriler Türkiye'de yaşayan bireylerde yaygın olan genetik hastalıklar ile ilişkili genetik varyantların tespit edilmesinde önemli bir kaynak sağlayacaktır. Araştırma sayesinde, Türkiye'de ilk defa gerçekleştirilen yöntemler ile gelecekte kişiye özel genom ve kişiye özel tıbbi tedavi gibi çalışmaların ilerlemesinde oldukça yarar sağlayacaktır. Ayrıca, bu gibi araştırmalar için genomik çeşitlilik veri tabanı oluşturulmasında önemli bir adım atılmış olacaktır [37, 38]. Bunun haricinde İstanbul Bilgi Üniversitesi de ilk Türk insan genomu yayınına gerçekleştirmiştir. 2014 yılında PLOS ONE dergisinde yayınladıkları bir makalede Türk popülasyonlarından seçilen örnek bir kişinin tüm DNA dizisinin analizini yapıp yayınladıklarını belirtmişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışmada DNA'nın %0,1 farklılığın SNP ve DNA dizilerine eklenmiş veya silinmiş olan ve de genellikle 50 nükleotidden kısa olan farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir. İstanbul Bilgi Üniversitesi araştırmacıları, Türk insan genomunda bulunan yapısal varyantları gen bölgeleri ile ilişkilendirip kritik sonuçlara sebep olanları tespit ettiklerini ve diğer popülasyonlarla kıyasladıklarında Türk insanında belirgin bir genom karakteristiği fark ettiklerini açıklamışlardır. İlk Türk tüm genom analizi olarak taşıdığından, gelecekte daha geniş çaplı gerçekleştirilecek olan genetik çalışmalar için bir temel oluşturacağını ifade etmişlerdir [39, 40].

5. Sonuç

İnsan genomunu daha iyi anlamak ve işlevsel olarak yorumlamak için gerçekleştirilen projeler her geçen gün büyük önem kazanmaktadır. Dünya çapında büyük umutlar kazandıran bu projeler; sağlık, hastalık, ilaç yanıtı ve genetik çeşitlilik ile ilgili gelecekteki çalışmaları kolaylaştırmak için bir kaynak olarak kullanılacaktır. Özellikle genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları ile insan genetiği alanı üzerinde büyük bir etkisi olan SNP'ler kalp hastalığı, Alzheimer ve bazı tip kanserler açısından risk artışı ile ilişkilendirilmektedir [16]. Bu projeler; genetik, tıp, farmakoloji, biyokimya, biyomedikal çalışmalarda ve biyoinformatik bilim dallarında, biyoloji biliminin bütün alanları için değerli bir araç olarak kullanılacaktır.

Bilgi

Bu derleme Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bünyesinde Biyoloji Bölümünde yüksek lisans semineri kapsamında sözlü olarak sunulmuştur.

Kaynakça

- [1] Fidanoğlu, P., Belder, N., Erdoğan, B., İlk, Ö., Rajabli, F., Özdağ H. 2014. Genom Projeleri 5N1H: Ne, Nerede, Ne Zaman, Nasıl, Neden ve Hangi Popülasyonda?. Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi, 71(1), 45-60.
- [2] The International HapMap Consortium. 2003. The International HapMap Project. Nature, 426, 789-796.
- [3] The ENCODE Project Consortium. 2007. Identification and Analysis of Functional Elements in 1% of The Human Genome by The ENCODE Pilot Project. Nature, 447, 799-816.
- [4] Qu, H., Fang, X. 2013. A Brief Review on The Human Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) Project. Genomics Proteomics Bioinformatics, 11,135-141.
- [5] The 1000 Genomes Project Consortium. 2010. A Map of Human Genome Variation From Population Scale Sequencing. Nature, 467(7319), 1061-1073.
- [6] Thorisson, G.A., Smith, A.V., Krishnan, L., Stein, L.D. 2005. The International HapMap Project Web Site. Genome Research, 15, 1592-1593.
- [7] Deloukas, P., Bentley, D. 2004. The HapMap Project and Its Application to Genetic Studies of Drug Response. Pharmacogenomics Journal, 4, 88-90.
- [8] Zhang, W., Ratain, M.J., Dolan, M.E. 2008. The HapMap Resource is Providing New Insights into Ourselves and Its Application to Pharmacogenomics. Bioinformatics and Biology Insights, 2, 15-23.
- [9] https://tr.wikipedia.org/wiki/Uluslararası_HapMap_Projesi (Erişim Tarihi: 18.11.2016).

- [10] Rotimi, C., Leppert, M., Matsuda, I., Zeng, C., Zhang, H., Adebamowo, C., Ajayi, I., Aniagwu, T., Dixon, M., Fukushima, Y., Macer, D., Marshall, P., Nkwodimmah, C., Peiffer, A., Royal, C., Suda, E., Zhao, H., Wang, V.O., McEwen, J., The International HapMap Consortium. 2007. Community Engagement and Informed Consent in The International HapMap Project. *Community Genetics*, 10, 186–198.
- [11] Ribas, G., González-Neira, A., Salas, A., Milne, R.L., Vega, A., Carracedo, B., González, E., Barroso, E., Fernández, L.P., Yankilevich, P., Robledo, M., Carracedo, A., Benítez, J. 2006. Evaluating HapMap SNP Data Transferability in A Large-Scale Genotyping Project Involving 175 Cancer-Associated Genes. *Human Genetics*, 118, 669–679.
- [12] Harrow, J., Frankish, A., Gonzalez, J.M., Tapanari, E., Diekhans, M., Kokocinski, F., Aken, B.L., Barrell, D., Zadissa, A., Searle, S., Barnes, I., Bignell, A., Boychenko, V., Hunt, T., Kay, M., Mukherjee, G., Rajan, J., Despacio-Reyes, G., Saunders, G., Steward, C., Harte, R., Lin, M., Howald, C., Tanzer, A., Derrien, T., Chrast, J., Walters, N., Balasubramanian, S., Pei, B., Tress, M., Rodriguez, J.M., Ezkurdia, I., Baren, J.V., Brent, M., Haussler, D., Kellis, M., Valencia, A., Reymond, A., Gerstein, M., Guigo, R., Hubbard, T.J. 2012. GENCODE: The Reference Human Genome Annotation for The ENCODE Project. *Genome Research*, 22, 1760-1774.
- [13] Wood, L. 2013. Laying Bare Our Genetic Blueprint. *Science in School*, 26, 20-24.
- [14] Washington, N.L., Stinson, E.O., Perry, M.D., Ruzanov, P., Contrino, S., Smith, R., Zha, Z., Lyne, R., Carr, A., Lloyd, P., Kephart, E., McKay, S.J., Micklem, G., Stein, L.D., Lewis, S.E. 2011. The modENCODE Data Coordination Center: Lessons in Harvesting Comprehensive Experimental Details. *Database (Oxford)*, 1-17.
- [15] Mouse ENCODE Consortium, Stamatoyannopoulos, J.A., Snyder, M., Hardison, R., Ren, B., Gingeras, T., Gilbert, D.M., Groudine, M., Bender, M., Kaul, R., Canfield, T., Giste, E., Johnson, A., Zhang, M., Balasundaram, G., Byron, R., Roach, V., Sabo, P.J., Sandstrom, R., Stehling, A.S., Thurman, R.E., Weissman, S.E., Cayting, P., Hariharan, M., Lian, J., Cheng, Y., Landt, S.G., Ma, Z., Wold, B.J., Dekker, J., Crawford, G.E., Keller, C.A., Wu, W., Morrissey, C., Kumar, S.A., Mishra, T., Jain, D., Byrka-Bishop, M., Blankenberg, D., Lajoie, B.R., Jain, G., Sanyal, A., Chen, K.B., Denas, O., Taylor, J., Blobel, G.A., Weiss, M.J., Pimkin, M., Deng, W., Marinov, G.K., Williams, B.A., Fisher-Aylor, K.I., Desalvo, G., Kiralusha, A., Trout, D., Amrhein, H., Mortazavi, A., Edsall, L., McCleary, D., Kuan, S., Shen, Y., Yue, F., Ye, Z., Davis, C.A., Zaleski, C., Jha, S., Xue, C., Dobin, A., Lin, W., Fastuca, M., Wang, H., Guigo, R., Djebali, S., Lagarde, J., Ryba, T., Sasaki, T., Malladi, V.S., Cline, M.S., Kirkup, V.M., Learned, K., Rosenbloom, K.R., Kent, W.J., Feingold, E.A., Good, P.J., Pazin, M., Lowdon, R.F., Adams, L.B. 2012. An Encyclopedia of Mouse DNA Elements (Mouse ENCODE). *Genome Biology*, 13(418), 1-5.
- [16] Gündüz, E., Türkan, İ. ed. 2013. *Campbell Biology*. Palme Yayıncılık, Ankara, 1263 s.
- [17] The ENCODE Project Consortium. 2012. An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in The Human Genome. *Nature*, 489, 57–74.
- [18] Feingold, E.A. 2014. http://www.animalgenome.org/repository/AgEncode/AgENCODE_1-10-14.pdf (Erişim Tarihi: 18.11.2016).
- [19] Nannya, Y., Taura, K., Kurokawa, M., Chiba, S., Ogawa, S. 2007. Evaluation of Genome-Wide Power of Genetic Association Studies Based on Empirical Data from The HapMap Project. *Human Molecular Genetics*, 16(20), 2494–2505.
- [20] Bush, W.S., Moore, J.H. 2012. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLOS Computational Biology*, 8(12), 1-11.
- [21] Imamura, M., Maeda, S. 2011. Genetics of Type 2 Diabetes: The GWAS Era and Future Perspectives. *Endocrine Journal*, 58(9), 723-739.
- [22] Mullany, L.E., Wolff, R.K., Herrick, J.S., Buas, M.F., Slaterry, M.L. 2015. SNP Regulation of microRNA Expression and Subsequent Colon Cancer Risk. *PLOS ONE*, 10(12), 1-20.
- [23] Loukola, A., Buchwald, J., Gupta, R., Palviainen, T., Hällfors, J., Tikkanen, E., Korhonen, T., Ollikainen, M., Sarin, A.P., Ripatti, S., Lehtimäki, T., Raitakari, O., Salomaa, V., Rose, R.J., Tyndale, R.F., Kaprio, J. 2015. A Genome Wide Association Study of A Biomarker of Nicotine Metabolism. *PLOS Genetics*, 11(9), 1-23.
- [24] Rajablı, F. 2011. Aile temelli ilişkilendirme çalışmalarında sınırlı örneklem boyutu için istatistiksel sinyal işleme algoritmalarının kullanılması. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 74 s, Ankara.
- [25] Kokurcan, A. 2014. Şizofreni Genetiğinde Yeni Gelişmeler ve Bunların Klinik Uygulamaya Etkisi. *Yeni Symposium Journal*, 52(1), 17-23.
- [26] Weng, L., Macciardi, F., Subramanian, A., Guffanti, G., Potkin, S.G., Yu, Z., Xie, X. 2011. SNP-Based Pathway Enrichment Analysis for Genome-Wide Association Studies. *BMC Bioinformatics*, 12(99), 1-9.
- [27] Güler, C., Tüzel, E., Şamlı, M., Demirbaş, M. 2006. Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Tanısal ve Prognostik Yeni Belirleyiciler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 6, 1-9.
- [28] Xu, M., Qiang, F., Gao, Y., Kang, M., Wang, M., Tao, G., Gong, W., Zhu, H., Wu, D., Zhang, Z., Zhao, Q. 2014. Evaluation of A Novel Functional Single Nucleotide Polymorphism (rs35010275 G>C) in MIR196A2 Promoter Region as A Risk Factor of Gastric Cancer in A Chinese Population. *Medicine*, 93(26), 1-9.

- [29] Liu, S., Vallejo, R.L., Palti, Y., Gao, G., Marancik, D.P., Hernandez, A.G., Wiens, G.D. 2015. Identification of Single Nucleotide Polymorphism Markers Associated with Bacterial Cold Water Disease Resistance and Spleen Size in Rainbow Trout. *Frontiers Genetics*, 6, 1-10.
- [30] Stranger, B.E., Forrest, M.S., Dunning, M., Ingle, C.E., Beazley, C., Thorne, N., Redon, R., Bird, C.P., Grassi, A., Lee, C., Tyler-Smith, C., Carter, N., Scherer, S.W., Tavaré, S., Deloukas, P., Hurler, M.E., Dermitzakis, E.T. 2007. Relative Impact of Nucleotide and Copy Number Variation on Gene Expression Phenotypes. *Science*, 315(5813), 848-853.
- [31] Wang, K., Li, M., Hadley, D., Liu, R., Glessner, J., Grant, S.F.A., Hakonarson, H., Bucan, M. 2007. PennCNV: An Integrated Hidden Markov Model Designed for High-Resolution Copy Number Variation Detection in Whole-Genome SNP Genotyping Data. *Genome Research*, 17(11), 1665-1674.
- [32] Davis, L.K., Meyer, K.J., Schindler, E.I., Beck, J.S., Rudd, D.S., Grundstad, A.J., Scheetz, T.E., Braun, T.A., Fingert, J.H., Alward, W.L.M., Kwon, Y.H., Folk, J.C., Russell, S.R., Wassink, T.H., Sheffield, V.C., Stone, E.M. 2011. Copy Number Variations and Primary Open Angle Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(10), 7122-7133.
- [33] Chapman, J., Rees, E., Harold, D., Ivanov, D., Gerrish, A., Sims, R., Hollingworth, P., Stretton, A., Consortium, G1., Holmans, P., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Williams, J., Kirov, G. 2013. A Genome Wide Study Shows A Limited Contribution of Rare Copy Number Variants to Alzheimer's Disease Risk. *Human Molecular Genetics*, 22(4), 816-824.
- [34] Vishweswaraiah, S., Veerappa, A.M., Mahesh, P.A., Jahromi, S.R., Ramachandra, N.B. 2015. Copy Number Variation Burden on Asthma Subgenome in Normal Cohorts Identifies Susceptibility Markers. *Allergy Asthma Immunology Research*, 7(3), 265-275.
- [35] Gazal, S., Sahbatou, M., Babron, M.C., Génin, E., Leutenegger, A.L. 2015. High Level of Inbreeding in Final Phase of 1000 Genomes Project. *Scientific Reports*, 5, 17453.
- [36] The 1000 Genomes Project Consortium. 2012. An Integrated Map of Genetic Variation from 1092 Human Genomes. *Nature*, 491, 56-65.
- [37] Alkan, C., Kavak, P., Somel, M., Gökçümen, O., Uğurlu, S., Saygı, C., Dal, E., Buğra, K., Güngör, T., Şahinalp, S.C., Özören, N., Bekpen, C. 2014. Whole Genome Sequencing of Turkish Genomes Reveals Functional Private Alleles and Impact of Genetic Interactions with Europe, Asia and Africa. *BMC Genomics*, 15, 963.
- [38] <http://turkiyegenomprojesi.boun.edu.tr/> (Erişim Tarihi: 18.11.2016).
- [39] Doğan, H., Can, H., Otu, H.H. 2014. Whole Genome Sequence of A Turkish Individual. *PLOS ONE*, 9(1), 1-9.
- [40] <http://www.bilgi.edu.tr/tr/haberler-ve-etkinlikler/haber/3429/bilgiden-ilk-turk-insan-genomu-yayn/> (Erişim Tarihi: 18.11.2016).