

GENETİKTE TEMEL KAVRAMLAR

ÖZET

Bir organizmanın kalıtım ve sentezleyeceği tüm moleküllerin bilgisi deoksiribo nükleik asitte (DNA) depolanmaktadır. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanması ile insan genomunun tüm dizi bilgisi elde edilmiştir. Proje sonucunda, insan genomunun yaklaşık olarak %1,5'inin (20,000-25,000 protein kodlayan gen) protein kodladığı, geri kalan kısımların ise RNA genleri, düzenleyici diziler, intronlar ve *junk* DNA'dan oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca genlerin kromozomlar boyunca kümeler halinde dağıldığı ve bazı kromozom bölgelerinin daha yoğun, bazılarının ise daha az gen taşıdığı ortaya çıkmıştır. Bunun yanında, bireyler arasındaki baz dizisi varyasyonlarının sık olduğu görülmüştür.

İnsan genomunun deşifre edilmesi insanoğlunun Ay'a ilk ayak basışı kadar önemlidir ve yaşam bilimleri alanında yeni bir devrin başlamasına neden olmuştur. Klasik yöntemler ile sınırlı sayıda hastalığın tanı ve tedavisine yönelik araştırmalar mümkün olabilmişken yeni nesil dizileme (YND) teknolojilerinin gelişmesi ile bu durum kökten değişmiştir. YND ile etnik grupların genomlarından, hastalıklara ait spesifik genomlara, hatta aynı bireye ait farklı hücrelerin (normal ve kanserli hücre gibi) genom dizilerine kadar çeşitli genom verileri üretilmektedir. Hastalıklara yol açan genlerin anlaşılması için model organizmaların (meyve sineği, fare vb.) genomlarının haritalanması tamamlanmış ve bu veriler ücretsiz olarak araştırmacıların kullanımına açılmıştır. Hassas ilaç, kişiye özgü tedavi gibi terimler, genom dizilemeleri sonucunda ortaya çıkan yeni kavramlardır ve günümüzde genom teknolojileri rutin sağlık hizmetlerinde hızla yerini almaktadır.

Hematoloji kliniklerinde genetik bilginin kullanılması ve ilgili genetik testlerin uygulanabilmesi için, insan genetiğinin temel kavramlarının ve genlerin davranışlarının anlaşılması gerekmektedir. Genetik bilginin anlaşılması sadece patolojinin aydınlatılması için değil kişiye özgü tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için de önemlidir. Ancak tıp fakültesi süresince genetik konusunda verilen sınırlı eğitim, hekimlerin genetikteki hızlı gelişmeleri takip etmelerini zorlaştırmaktadır. Bu derlemede genetiğin tıbbi pratiğe uygulanmasını anlamada bir temel oluşturmak için genetiğin bazı temel konuları gözden geçirilmektedir.

Dr. Yücel Erbilgin¹

Dr. Uğur Özbek²

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

E-posta:

yucel.erbilgin@istanbul.edu.tr

yucel.erbilgin@gmail.com

ugur.ozbek@acibadem.edu.tr

Anahtar Sözcükler

DNA, Genom, Tıbbi genetik

GİRİŞ

Dünyadaki tüm canlı organizmalar, kalıtım bilgilerini, her zaman aynı dört tip monomerden oluşan, çift zincirli, lineer, komplementer polimer zinciri yapısındaki deoksiribo nükleik asit (DNA) molekülünde depolar. Nükleotid olarak bilinen bu monomerlerin yapısı, bir fosfat, beş karbonlu şeker (deoksiriboz) ve bir bazdan meydana gelmektedir. Ester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat grupları DNA'nın omurgasını oluşturmaktadır. Pirimidin [timin (T), sitozin (C)] veya pürin [adenin (A), guanin (G)] baz çiftleri ise birbirlerine komplementer olarak (A karşısına her zaman T, G karşısına her zaman C gelir) hidrojen bağları ile bağlanır ve çift iplikli DNA yapısı meydana gelir. DNA iplikçikleri birbirlerine zıt yönde ilerlerler. DNA replikasyonu sırasında bu iplikler birbirinden ayrılır ve her bir iplik yeni DNA molekülü için bir kalıp görevi görür (1).

İnsan DNA'sı yaklaşık olarak 3,2 milyar baz çifti uzunluğundadır ve hücre içerisinde dağıntık olarak yer almakla birlikte, hücre bölünmesi sırasında histon proteinleri ile paketlenerek kromozomları oluşturmaktadırlar. DNA'nın fonksiyonel ürün kodlayan (RNA, protein) en küçük birimine gen adı verilir. Bir organizmada bulunan genlerin tamamı o organizmanın genomunu ifade eder (2,3).

GEN ORGANİZASYONU VE YAPISI

Genler kromozomlar üzerinde doğrusal bir düzende yerleşmiştir ve her bir genin kesin bir pozisyonu (lokus) vardır. Birçok gen benzer DNA dizilerini paylaşan ve ilişkili amino asitleri kodlayan gen ailelerine aittir. Hemoglobin protein zincirlerini kodlayan genler ve olfaktör reseptör genleri buna örnek olarak verilebilir (4).

Bir gende kodlayan DNA bölgeleri (ekzon) kodlamayan diziler (intronlar) tarafından kompartmanlara bölünür. Ekzonlar çoğunlukla birkaç yüz baz uzunluğunda olmakta, intronlar ise binlerce baz uzunluğunda olabilmektedir. Bununla birlikte bir gen bir veya birkaç ekzon içerebildiği gibi onlarca ekzon da içerebilmektedir. Bir canlının tüm ekzonlarına ait dizi verisine ekzom (exom) adı verilir. Hastalık ile ilişkili olabilecek değişimlerin belirlenmesinde ekzom dizileme yönteminin kullanılması oldukça popülerdir (4,5).

DNA üzerinde herhangi bir fonksiyonel RNA veya protein ürünü üretmeyen diziler vardır. Bilinen genlere benzeyen ancak işlevi olmayan bu dizilere psödogen denir. Genetik bilginin DNA dizilerinde kararlı bir şekilde korunabilmesinin nedeni DNA tamir enzimlerinin sürekli olarak DNA'yı tarayarak hasarlı nükleotidleri değiştirmesidir (5).

GEN İFADESİ VE DÜZENLENMESİ

DNA'daki bilginin işlevsel ürüne çevrildiği sürece gen ifadesi (gen ekspresyonu=gen anlatımı) denir. Amino asit zincirleri proteinleri oluşturur ve her bir amino asit DNA'da bir üçlü baz (kodon) ile temsil edilir (6). Dört bazın üçlü kombinasyonları sonucunda 64 olası olmasına karşın, sadece 20 doğal amino asit bulunmaktadır. Bu da farklı kodon kombinasyonlarının aynı amino asidi kodladığının bir göstergesidir. Protein sentezi sırasında çift sarmal yapı açılır ve DNA'nın tek bir ipliği kalıp görevi görerek DNA baz dizisi RNA polimeraz aracılığı ile mRNA olarak adlandırılan tamamlayıcı bir RNA (ribonükleik asit) dizisine kopyalanır (transkripsiyon). DNA'dan farklı olarak tek iplikli yapıda olan RNA molekülünde timin yerine urasil (U) bazı bulunmaktadır. Sentezlenen mRNA dizisinin stabilizasyonunu sağlamak ve sitoplazmaya taşınmasını kolaylaştırmak için dizinin 5' ucuna 7-metil guanin rezidüsü eklenerek başlık yapısı oluşturulur, 3' ucuna ise 100-200

bazlık adenin dizileri (poly-A kuyruğu) eklenir (7). Olgun mRNA'nın oluşması için ikinci basamakta intronların kırılması ve ekzonların birleştirilmesi (*splicing*) gerekmektedir. Bu aşama, gen ekspresyonu için önemli bir kontrol noktasıdır. Aynı mRNA molekülü farklı kırılmalara uğrayabilir ve böylece bir genden birden fazla proteinin sentezlenmesi mümkün olabilmektedir. Kırılma varyasyonları genomda kodlanmış protein çeşitliliğine önemli katkıda bulunmaktadır (1,5,6,8).

Kırılma sonrasında olgun mRNA dizisi sitoplazmaya taşınır ve burada ribozom aracılığı ile proteine dönüştürülür (translasyon). Proteinler translasyon sonrası fosfat veya asetil gruplarının eklenmesi gibi birçok modifikasyona uğrarlar. Bu modifikasyonlar sonucunda protein aktivitesi, lokalizasyonu, diğer proteinlere afinitesi gibi özelliklerde değişiklikler meydana gelir. Hücrede bulunan tipik bir protein beşten fazla partnerle etkileşime geçmektedir. Proteomiks çalışmaları ile proteinlerin bağlanma etkileşimleri tanımlanmaya ve ileri hesaplamalarla ayrıntılı protein-protein etkileşim haritaları çıkarılmaya çalışılmaktadır (1,5,6,8).

Gen ifadesi hem genetik hem de epigenetik mekanizmalar aracılığı ile düzenlenmektedir. Hücrelerimizin tamamında aynı DNA dizisi bulunmakla birlikte ifade edilen proteinler farklılık göstermektedir. Ökaryotlarda gen ifadesi regülasyonu basamakları; transkripsiyonel kontrol, transkripsiyon sonrası kontrol, sitoplazmaya aktarım, mRNA kararlılığı, translasyonel kontrol, translasyon sonrası proteinlerdeki modifikasyonlardır (1,5,6,8).

Gen ifadesinin gerçekleşmesi çok genel olarak, nükleozom yapısının değişmesi, genlerin kodlayan dizilerinin önünde yer alan promotör dizilere (transkripsiyon için tanıma noktası) baskılayıcı veya aktivatör proteinlerin bağlanmasıyla gerçekleştirilir (1,5,8,9).

EPİGENETİK

DNA'da dizi değişikliği olmaksızın, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen ve gen fonksiyonunu etkileyen değişiklikler epigenetik değişimler olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik modifikasyonlar temel olarak üç sınıfta incelenir; DNA metilasyonu, kromatin yapısının ve kodlamayan RNA'lar. Epigenetik mekanizmalar doğrudan veya dolaylı olarak gen ifadesinde değişikliğe yol açarlar, embriyogenez, genomik imprinting ve X-kromozomu inaktivasyonunda rol oynarlar (10,11). Yapılan çalışmalarda, epigenetik düzenlemelerdeki hatalar kanser, nörolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve çeşitli gelişim bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (4,12-14).

DNA metilasyonu, tipik olarak guanin tarafından takip edilen sitozin bazını etkiler ve CpG dinükleotidindeki sitozinin 5-karbonuna DNA metiltransferaz enzimleri (DNMT) aracılığı ile metil grubu eklenir. Genom boyunca CpG sıklığı azdır (CG baskılanması) ve çoğunlukla kümeler halinde görülürler. Bu bölgelere CpG adakları denmektedir (5). Tekrar dizileri ve promotör bölgelerindeki artmış metilasyon, gen ekspresyonunun baskılanması ile ilişkilendirilmektedir (15). Kanser hücrelerinde genomda yaygın hipometilasyonla birlikte, promotör bölgelerdeki CpG adaklarında hipermetilasyon gözlenir. Kanserlerde promotör bölge hipermetilasyonu, özellikle tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesinde önemlidir (16). Hematolojik kanserlerde kullanılan 5-azasitidin ve 5-aza 2'-deoksitidin gibi bileşikler yapısal olarak sitozin nükleotidinde benzemektedir ve DNMT'lerin inhibisyonuna neden olarak kanser hücrelerinin büyüme hızını azaltmaktadır (17).

Histonlar, ökaryotik hücrelerin çekirdeğinde yer alan ve DNA'nın nükleozomlar halinde paketlenmesini sağlayan proteinlerdir. Histon proteinlerinin bazik aminoterminal

uçları nükleozomdan çıkıntılar yapar ve bir takım post-translasyonel modifikasyonlara (asetilasyon, fosforilasyon vb.) uğrar. Histonlar üzerinde yapılan bu değişiklikler, kromatin yapısının gevşek ya da sıkı olma durumunu etkileyerek gen ifadesinde düzenleyici rol oynar (18). Kromatin yapısı yoğunlaşmış (heterokromatin) ise DNA'nın o bölgesinde transkripsiyon meydana gelmez. Kromatin yapısı ökomatin (gevşemiş) formda ise ilgili DNA bölgesinden gen ekspresyonu gerçekleşebilir. Çevresel etmenlerin etkisi ile kanserleşmeye başlayan hücrede kromatin yapısı değişime uğrar ve normalde ökomatin yapıda olması gereken bölgeler inaktif hale gelir (19).

Histon deasetilazlar (HDAC) kromatin yapısını heterokromatin halde tutarak transkripsiyonu baskılar. Kanser tedavisinde kullanılan varinostat ve romidepsin gibi HDAC inhibitörleri ise enzimatik aktiviteyi baskılayarak ilgili DNA bölgelerinin ökomatin yapıda kalmasını sağlar (5,20).

Antisens transkript, kodlanmayan RNA ve small interfering RNAs gibi farklı formlarda bulunabilen RNA; histon modifikasyonu ve DNA metilasyonunu etkileyerek, gen sessizleşmesini indüklebilir. MikroRNA'lar (miRNAs), epigenetik regülasyonda rol alan küçük kodlamayan RNA'lardır ve 1000'in üzerinde tanımlanmış insan miRNA'ları bulunmaktadır (21).

GENETİK VARYASYONLAR

DNA dizisinde görülen tüm değişimler genetik varyasyonlar olarak tanımlanır. DNA'da çok sayıda genetik varyasyon meydana gelmekte (yaklaşık 3 milyon bazlık varyasyon), ancak bunların çoğu hastalıklarla ilişkili olmamaktadır. Bir genetik varyasyon için şayet bir alel toplumda %1'den daha sık görülüyorsa polimorfizm olarak adlandırılırken, görülme sıklığı daha düşüğe nadir alelik varyant adını alır. Mutasyonlar ise bir genin ifadesinin tamamen kaybolmasına, gen ifadesinin düzenlenmesinin bozulmasına ya da genin normalden farklı fonksiyona sahip bir proteini ifade etmesine neden olabilir (3,22).

Yeni nesil dizileme (YND) ile kümülatif olarak yüksek çözünürlüklü veriler elde edilmektedir. Dizileme işlemi sonrasında varyasyonların doğru bir şekilde yorumlanması gerekmektedir. Güncel raporlamada, klinik fenotipin ortaya çıkmasına neden olan dizi değişimleri patojenik varyasyonlar, klinik fenotipe yol açmayan varyasyonlar benin, klinik fenotipe etkisi bilinmeyen varyasyonlar ise VUS (kesin olmayan patojenite) olarak isimlendirilmektedir (23).

Varyasyonlar (veya mutasyonlar) büyüklüklerine göre kısa genetik varyasyonlar, yapısal varyasyonlar, sayısal kromozom anomalileri olarak sınıflanabilir. Kısa genetik varyasyonlar, gen dizisinde baz düzeyinde gerçekleşir. Bunlara örnek olarak nokta mutasyonları (missense mutasyonlar), erken "dur" kodonu oluşturup protein sentezini sonlandıran anlamsız mutasyonlar (non-sense mutasyonlar), küçük boyuttaki insersiyon-delesyonlardır. Delesyon ya da insersiyonlar sonucunda oluşan, translasyon sırasında okuma çerçevesini değiştiren mutasyonlara çerçeve kayması mutasyonları (frameshift mutasyonlar) denir. Çerçeve kayması mutasyonları amino asit dizisinde değişime yol açar ve elde edilen protein genellikle fonksiyonel değildir (3,24).

Kromozom yapısal değişikliklerinin etkileri değişimlerin büyüklüğüne, konumlarına ve herhangi bir genetik materyalin kazanılıp kazanılmadığına bağlı olarak dengeli ve dengesiz değişimler olarak adlandırılmaktadır. İnversiyon, karşılıklı translokasyonlar dengeli değişimlerdir. Genomda kayıp ve kazanıma neden olan duplikasyon, insersiyon ve translokasyonlar ise dengesiz değişimler olarak tanımlanır (3,4). Kopya sayısı değişiklikleri (CNV), geniş DNA segmentlerinin (bir kilobazdan birkaç megabaza kadar) eklenmesi,

silinmesi ve kopyalanmasından kaynaklanan genomdaki yapısal değişikliklerdir. Bazı insanlarda gen delesyonları görülürken bazı insanlarda aynı genlerin birçok kopyası görülmektedir. CNV'ler genetik çeşitliliğin sağlanması açısından önemlidirler ve genomun yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır. Bu varyasyonların çoğu herhangi bir anomaliye yol açmazken, bazı CNV'ler ilaç yanıtı ve bazı hastalıklara yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (24,25).

Sayısal kromozom anomalileri, büyüme ve/veya gelişme ile ilgili sorunlara neden olabilir. Normal kromozom setine bir kromozom kazanımı veya kaybı anöploidi olarak adlandırılır. Yaygın bir anöploidi şekli, trizomi veya hücrelerde ekstra bir kromozomun varlığıdır. Kanselerde kromozom sayısında değişikliklere sıkça rastlanmaktadır (4).

KALITIM MODELLERİ

Bir canlının anne ve babasından aldığı DNA'ya bağlı özelliklere kalıtım, kuşaktan kuşağa aktarılan ve gen düzeyinde ifade edilen kalıplara da kalıtım modelleri (kalıpları) adı verilir. Homolog kromozomlar üzerinde, birbirine karşılık gelen alellerin her ikisinin de aynı olması durumuna homozigot, farklı olma durumuna ise heterozigot denir. Heterozigot halde iken dahi etkisini fenotipte gösterebilen genler dominant (baskın), sadece homozigot halde iken fenotipte etkisini gösterebilen genler çekinik (resesif) olarak tanımlanır. Bir lokusta, iki alel birbirinden farklı mutasyonlar taşıyorsa bu genotip birleşik heterozigotluk (*compound* heterozigotluk) olarak adlandırılır (4,6).

Bazı durumlarda belli bir genotipe sahip olan canlıların tümü bu genotiple ilgili fenotipi göstermezler. Bir genin fenotipte görülme olasılığına penetrans denir. Bir genin fenotipte ortaya çıkma derecesine ise ekspresivite denir. Aynı genotipe sahip bireylerde hastalığın görülme şiddeti değişkenlik gösterebilir. Ekspresivite ve penetrans faktörleri nedeni ile klinikte semptomların görülmemesi, bireyin ilgili hastalıkla ilişkili genotipi taşımadığı anlamına gelmemektedir (4,6).

TEK GEN KALITIM MODELİ

Tek gen hastalıkları ailelerde klasik kalıtım özellikleri; otozomal resesif, otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtım göstermektedir. Otozomal resesif kalıtım modelinde, hastalığın ortaya çıkması için her iki alellinde aynı varyasyonu taşıması gerekmektedir. Resesif gen baskın alel varlığında etkisini gösteremez ve o birey, ilgili özellik açısından taşıyıcı kabul edilir. Eğer çiftler benzer özellikteki alelleri taşıyorlarsa (akrabalık durumu gibi) çekinik kalıtım gösteren nadir özelliklerin o popülasyonda görülme sıklığı artacaktır (4,8,22).

Tek bir mutant alelin hastalığın ortaya çıkmasını sağladığı durumlarda ise dominant kalıttan söz edilir. Eğer gendeki mutasyon normalde nadir görülen bir durum ise etkilenmiş bireylerin çoğu heterozigottur. *De novo* mutasyonlar, penetrans yokluğu ve ekspresivitenin dışlandığı durumlarda, otozomal dominant kalıttımlı hastalıklarda genellikle etkilenmiş bireyin etkilenmiş bir ebeveyni bulunmaktadır (4,8).

X kromozomu üzerinde bulunan genlerle ilişkili olarak ortaya çıkan özelliklerde X'e bağlı kalıttan söz edilir. X'e bağlı resesif kalıtım modelinde tek bir X taşıyan erkeklerde fenotip ortaya çıkacaktır. Dişiler X kromozomu açısından mozaiktir ve X kromozomları üzerinde bulunan birçok genin bir kopyası gelişimin erken dönemlerinde çoğunlukla rastgele olarak susturulmuştur. X'e bağlı dominant kalıtım modelinde hem dişiler hem de erkek bireyler etkilenir (4,26).

Hücrede her bir mitokondrinin içerisinde yüzlerce kopya çift iplikli sirküler DNA bulunmaktadır. Bir zigottaki mitokondrinin neredeyse tamamı maternal kökenlidir. Hücre bölünmesi sonrasında hücrelerde farklı oranlarda mutant ve normal mitokondriyal DNA (heteroplazmi) bulunacağı için fenotipteki ekspresivite değişkenlik gösterecektir. Mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar başta çok fazla enerji gerektiren (kalp, beyin ve kaslar gibi) organlarda ve dokularda görülür ve genellikle çoklu organ sistemlerini etkiler (27,28).

EBEVEYN BAĞIMLI KALITIM ŞEKLİ

Bazı aleller yalnızca köken aldıkları ebeveyne göre eksprese olurlar veya olmazlar. Bu duruma genomik imprinting adı verilir. Imprintingde epigenetik mekanizmalar nedeni ile tek allelin ekspresyonu sağlanır ve klasik mendel kalıtımına uymaz. Genomik imprinting organizmanın tüm somatik hücrelerinde görülür. Prader-Willi sendromu ve Angelman sendromu *imprinted* kalıtılan hastalıklara en iyi örneklerdir (4,29).

KOMPLEKS KALITIM

Kompleks kalıtım, mendelyen kalıtım kurallarına uymayan çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan hastalıklardır. Kompleks kalıtımda DNA'daki değişimler çoğunlukla polimorfiktir ve bu değişimlerin penetransları düşüktür. Kompleks bozukluklar, ailelerde kümelenmeler göstermesine karşın, kesin bir kalıtım modeli yoktur. Hastalığın kesin tekrarlama risklerini hesaplamak zordur ve bu nedenle ampirik olarak hesaplanan risklerden bahsedilebilir (4,30).

SONUÇ

Genom boyu teknolojilerin gelişmesi ile birlikte eş zamanlı olarak çok sayıda örneğin kümülatif olarak çalışılması ve yüksek hassasiyette varyasyonların tespit edilmesi mümkün olmuştur. Ancak, canlı sistemler inanılmaz derecede karmaşıktır ve memeli genomları çoğu genin yakından ilişkili çoklu homologlarını içerir. Bu nedenle farklı biyolojik verilerin entegre edildiği fonksiyonel özellikte çalışmaların geliştirilmesi bilimsel ve tıbbi gelişmeler için kritiktir.

Kaynaklar

1. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Roberts K. Essential Cell Biology. 4th ed. Garland Science, 2014:726.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrim J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J, Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann Y, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Shownkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LW, McPherson JD, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chisoe SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton SW, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S, Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren EJ, Worley KC, Rives CM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach

- J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola AP, Proctor MJ, Myers RM, Schmutz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blöcker H, Hornischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglu S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JG, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kasprzyk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AF, Stupka E, Szustakowki J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Patrino A, Morgan MJ, de Jong P, Catanese JJ, Osoegawa K, Shizuya H, Choi S, Chen YJ, Szustakowki J; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
3. Strachan T, Read A. *Human Molecular Genetics*. 4th ed. Garland Science, 2010.
 4. Willard RL, NRMF. *Genetics in Medicine*. 8th ed. Elsevier, 2016:512.
 5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of THE CELL*. 5th ed. W. W. Norton & Company, 2014.
 6. yourgenome 2017 [Available from: <https://www.yourgenome.org/copyright>].
 7. Alikian M, Gale RP, Apperley JF, Foroni L. Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia. *Biomol Detect Quantif* 2017;11:4-20.
 8. Korf BR. Basic genetics. *Prim Care* 2004;31:461-478.
 9. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, Tanzer A, Lagarde J, Lin W, Schlesinger F, Xue C, Marinov GK, Khatun J, Williams BA, Zaleski C, Rozowsky J, Röder M, Kokocinski F, Abdelhamid RF, Alioto T, Antoshechkin I, Baer MT, Bar NS, Batut P, Bell K, Bell I, Chakraborty S, Chen X, Chrast J, Curado J, Derrien T, Drenkow J, Dumais E, Dumais J, Dutttagupta R, Falconnet E, Fastuca M, Fejes-Toth K, Ferreira P, Foissac S, Fullwood MJ, Gao H, Gonzalez D, Gordon A, Gunawardena H, Howald C, Jha S, Johnson R, Kapranov P, King B, Kingswood C, Luo OJ, Park E, Persaud K, Preall JB, Ribeca P, Risk B, Robyr D, Sammeth M, Schaffer L, See LH, Shahab A, Skancke J, Suzuki AM, Takahashi H, Tilgner H, Trout D, Walters N, Wang H, Wrobel J, Yu Y, Ruan X, Hayashizaki Y, Harrow J, Gerstein M, Hubbard T, Reymond A, Antonarakis SE, Hannon G, Giddings MC, Ruan Y, Wold B, Carninci P, Guigó R, Gingeras TR. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012;489:101-108.
 10. Ho L, Crabtree GR. Chromatin remodelling during development. *Nature* 2010;463:474-484.
 11. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 1975;187:226-232.
 12. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation. *J Dent Res* 2011;90:9-17.
 13. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286-298.
 14. Zhou VW, Goren A, Bernstein BE. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat Rev Genet* 2011;12:7-18.
 15. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484-492.
 16. Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol* 2013;20:274-281.

17. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol* 2010;28:1069-1078.
18. Luger K, Richmond TJ. The histone tails of the nucleosome. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8:140-146.
19. Santos-Rosa H, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2381-2402.
20. Newbold A, Lindemann RK, Cluse LA, Whitecross KF, Dear AE, Johnstone RW. Characterisation of the novel apoptotic and therapeutic activities of the histone deacetylase inhibitor romidepsin. *Mol Cancer Ther* 2008;7:1066-1079.
21. Fabbri M, Calin GA. Epigenetics and miRNAs in human cancer. *Adv Genet* 2010;70:87-99.
22. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57-74.
23. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, McLaughlin HM, Akkari Y, Amaral MD, Berg JS, Biswas S, Bowling KM, Conlin LK, Cooper GM, Dorschner MO, Dulik MC, Ghazani AA, Ghosh R, Green RC, Hart R, Horton C, Johnston JJ, Lebo MS, Milosavljevic A, Ou J, Pak CM, Patel RY, Punj S, Richards CS, Salama J, Strande NT, Yang Y, Plon SE, Biesecker LG, Rehm HL. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016;98:1067-1076.
24. Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011;12:363-376.
25. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 2015;16:172-183.
26. National Human Genome Research Institute [Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov>].
27. Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, Galitsyna EV, Chicheva MM, Melnichenko AA, Grechko AV, Postnov AY, Orekhov AN, Shkurat TP. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1933-1942.
28. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080.
29. Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6.
30. Goddard ME, Kemper KE, MacLeod IM, Chamberlain AJ, Hayes BJ. Genetics of complex traits: prediction of phenotype, identification of causal polymorphisms and genetic architecture. *Proc Biol Sci* 2016:283.