

Multifaktoriyel Kalıtım

Prof. Dr. Nedime Serakinci

GENETİK

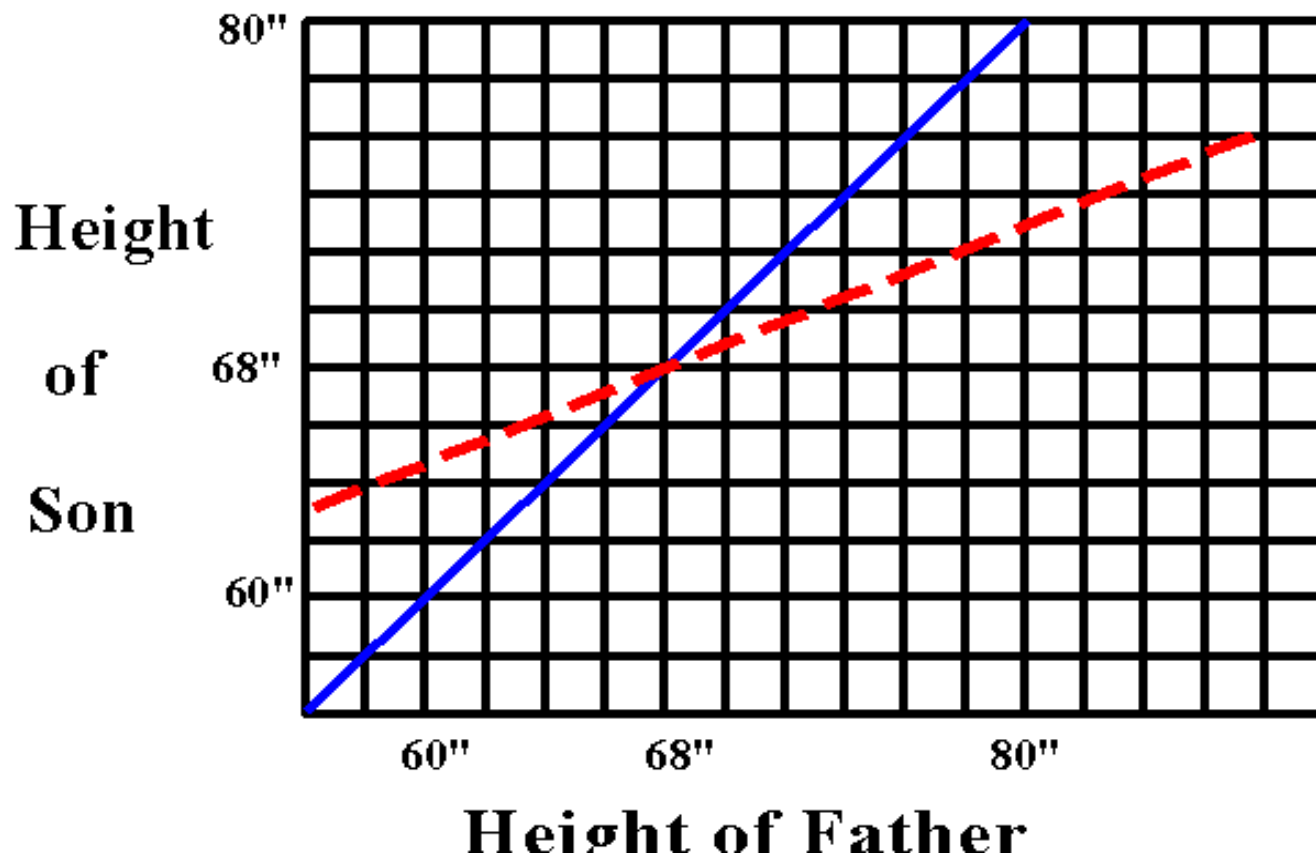
- I. Genetiğin önemi. Genetik terminoloji.
- II. Mendeliyen Genetik, Mendel Kanunları (Ayrılma kanunu, Bağımsız dağılım kanunu). Nesiller, çaprazlar, vb.
- İnsanlarda kalıtım modeli (Otozomal resesif, Otozomal dominant, bağlı kalıtım).
- III. Mendel genetiğinin uzantıları; değişken ekspresivite, tamam olmayan penetrans, tamam olmayan dominansi, kodominansi, genetik heterojenlik, pleiotropi, çevresel etkenler, sporadik vakalar, vb.
- IV. Mendel dışı kalıtım (Non-Mendelian kalıtım); maternal kalıtım, genomik imprinting, X-inaktivasyonu, poligenetik kalıtım, genetik duyarlılık (susseptibilite)

Mendel dışı kalıtım

- Mendel'in bezelyelerle olan çalışması basit ve direkttir.
- Genotip ve fenotip arasındaki ilişki bir çok özellik daha komplike olabilir.
 - Multifaktoriyel bozukluklar
 - Somatik hücre genetik bozuklukları
 - Mitokondriyel bozukluklar

MULTIFAKTORİYEL KALITIM

- Multi- 'FAKTORİYEL', sadece multi-GENİK değil
- 'Multifaktoriyel' kalıtımda gözlenen yaygın fenotipik ekspresyonlar
 - Saç rengi
 - Göz rengi
 - Deri rengi
 - Boy
 - Zeka
 - Diyabet, tip II



Eğer bir oğul boyunu sadece babadan alsaydı, korelasyon tabloda gösterilen mavi çizgi gibi olurdu. Kırmızı çizgi ile gösterilen ise gözlemlenendir. Babanın boyu ve oğlunun ortalama boyu ilişkilidir, ancak oğlunun avaraj boyu her zaman ortalamaya doğru gerilemektedir. Bu dominans yoksa anlaşılır. Oğul genlerinin yarısını babadan, diğer yarısını da anneden alır.

Multifaktoriyel kalıtımın özellikleri

- Ekspresyon genler tarafından belirlenir
- Genel olarak 1. dereceli akrabalarda olma riski 5%'tir
- Tek yumurta ikizleri>>>5%, ancak 100%'ün çok altında
- Bu 5% daha fazla çocukta varsa artar
- **DEVAMLI** özellikler (ör, boy) ve DEVAMLI OLMAYAN özelliklerin (ör. diyabet) ekspresyonu

Eğer bir hastalık ya da durum ölçülebilir ise, var olup olmamasından çok, bu durum muhtemelen multigenik, veya multifaktoriyel olur, HOMO-zigot hastalıkların HOMO-gen olması, ve HETERO-zigot hastalıkların değişken olması spektrumun sadece bir parçasıdır.

Devamlı normal dağılım gösteren ve dolayısı ile multifaktoriyel olan insan nitelikleri

Tansiyon

Dermatoglifikler

Baş çevresi

Boy

Zeka

Deri rengi

Kalp hastalıklar

Bir çok daha.....

Multifaktoriyel hastalıklar

- Hem çevresel hem de genetik faktörlerden ortaya çıkar.
- Genetik faktörlerin önemi değişkendir.
- Ailesel eğilim vardır fakat tek gen bozukluklarındaki pedigri modellerini takip etmez.
- Bireylerde bir çok genetik değişiklik aynı hastalığa eğilim sağlayabilir

Multifaktoriyel hastalıklar- örnekler

Çocukluk ve yetişkin hastalıklar

- Nöral tüp defektleri
- Astım
- Diyabet
- Hipertansiyon
- Koroner kalp hastalığı
- Kanser
- Epilepsi
- Manik depresyon
- Romatoid artrit
- Alzheimer hastalığı

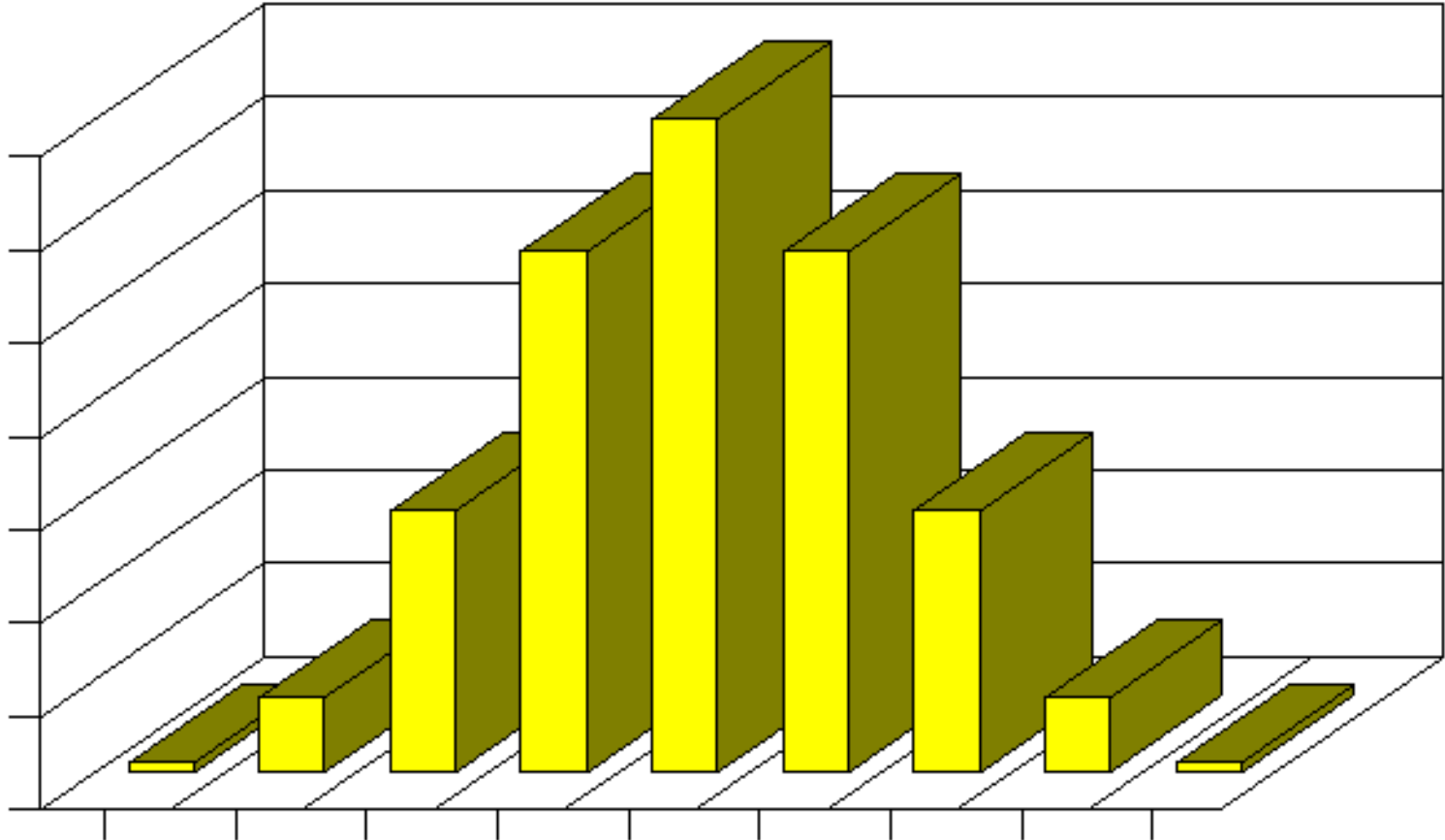
Poligenik ve multifaktoriyel kalıtım

- Bir çok hastalık ailesel kümeleme gösterir fakat bu hastalıklar Mendel kalıtımına uymaz. Örneğin çok rastlanan konjenital malformasyonlar ve bir çok sonradan baş gösteren çocukluk ve yetişkin hastalıklar.
- Bir çok faktörün– genetik ve çevresel– bu tip hastalıkların, **bir çok gen kalıtımı olan- multifaktoriyel ve poligenik-** oluşumuna sebep olması olasıdır.
- Multifaktoriyel durumlar normal dağılım gösterir ve bir çok gen tarafından oluşur. Poligenik durumlarda yatkınlık seviyesi oluşturur ve genlerde devamsız olarak katkı sağlar.

Aşağıdaki durumu değerlendirelim: Bir lokus, üç allel ile boy için. Allel **h2** averaj 68-inç boya 2 inç ekler. Allel **h0** averaj 68-inç boya ne ekler ne çıkartır. Ve allel **h-** averaj 68-inç boydan 2 inç çıkartır. **h0**'ın sıklığı **h2** veya **h-**'nin iki katı olduğunu varsayalım. Popilasyonun Punnett karesi aşağıdaki gibi olur:

		FATHER'S GAMETES		
		h2	2h0	h-
MOTHER'S GAMETES	h2	h2,h2 72"	2(h2,h0) 70"	h2,h- 68"
	2h0	2(h2,h0) 70"	4(h0,h0) 68"	2(h-,h0) 66"
	h-	h2,h- 68"	2(h-,h0) 66"	h-,h- 64"

Eğer 2. lokus, uzun boy lokusu, veya t , boyu etkiliyorsa, yukarıdaki üç allel gibi biri 2 inç ekler, biri birşey yapmaz, diğeri ise 2 inç çıkartır ve nötr olan allel de diğerlerine göre 2 kat fazla sıklıkta olur



MULTIFAKTORİYEL MODEL

- Daha çok lokus içerir, bu binomiyel dağılım hızlıca Gaussian dağılıma yaklaşır, veya çan şeklinde olan eğriye yaklaşır- İnsan kantatif özelliklerde gözlemlenir. Üç lokus, her biri üç alleli, normal eğriden farksız popülasyon sıklığını oluşturmak için yeterlidir.

MULTIFAKTORİYEL MODEL :

**Bir çok, fakat limitli sayıda lokus bir özelliğin ekspresyonunu etkiler.
Her lokusta dominans veya resesiflik yoktur.**

Lokuslar beraber hareket ederek fenotipe birşeyler ekleyip çıkartabilir.

Çevre genotip ile etkileşerek fenotipin son halini oluşturur.

Bu 4.'ye örnek olarak, aynı genoma sahip kadınlar erkeklere göre 3 inç daha kısadırlar. Çevresel faktörler (hormonlar) fenotipin son halini etkilerler.

Popülasyonda devamlı dağılım gösteren her insan özelliği multifaktoriyel özellikte değildir.

Her hangi bir bimodal dağılım multifaktoriyel ekspresyon tarafından kontrol edilmez. Bunun çevresel faktörler ile modifiye edilmiş tek dominant/resesif gen tarafından kontrol edilmesi daha olasıdır.

Multifaktoriyel özellikler tek model çan şeklinde dağılım gösterirler.

MULTİFAKTORİYEL KALITIM

- *Multifaktoriyel* veya *kantatif* kalıtım olarak ne bilinir?

Bu, fenotipin kalıtım ve ekspresyonunun farklı lokuslarda bir çok gen tarafından belirlenmesi ve her genin devamlı dağılım modunda küçük etkiler uygulamasını içerir.

Genlerin etkisi kümülativdir, her gen son ekspres olan fenotipe küçük katkıda bulunur. Hiç bir gen diğerine göre dominant veya resesif değildir.

Bir çok insan niteliği popülasyonda devamlı dağılım gösterir ve bu da normal dağılıma çok benzer.

Gözlemlerin 68%'inin standart sapmanın yaklaşık artı eksi biridir, 95% 'inin standart sapmanın yaklaşık artı, eksi ikisidir ve 99.7% 'inin standart sapmanın yaklaşık artı eksi üçüdür.

Multifaktoriyel özellikler

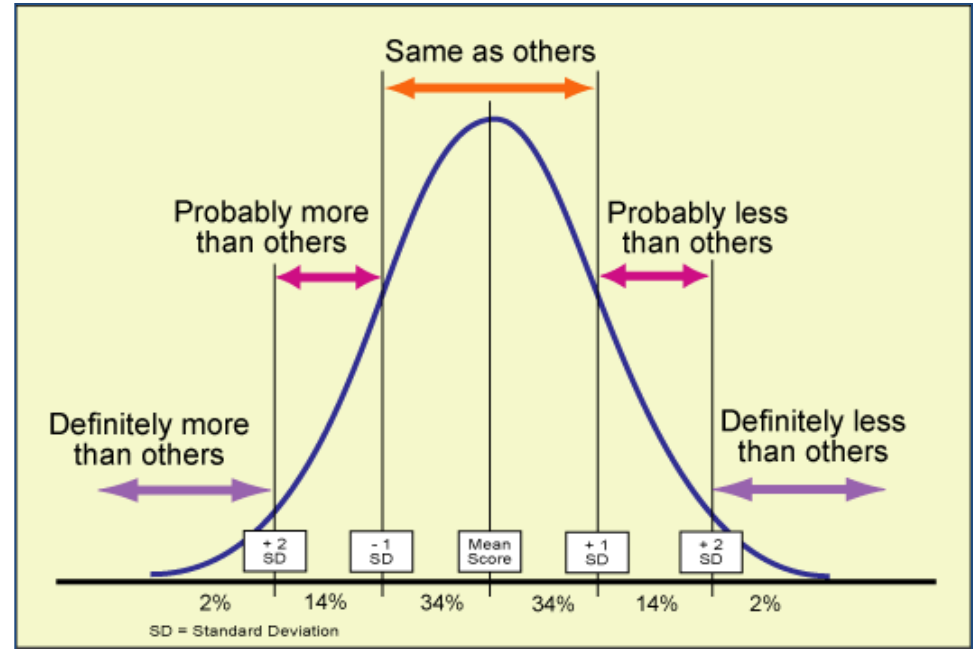
- Komplekstir- bir çok etken ile oluřan durumlara kompleks ya da multifaktoriyel denir, kısmen genetik
- Yaygın tıbbi problemler, ya belirgin (devamsız, örneğın kalp hastalıkları gibi hastalıklar, Koroner arter hastalığı, Diyabet, Alzheimer) veya devamlı fenotip (ör. boy, tansiyon seviyesi)

Multifaktoriyel özellikler

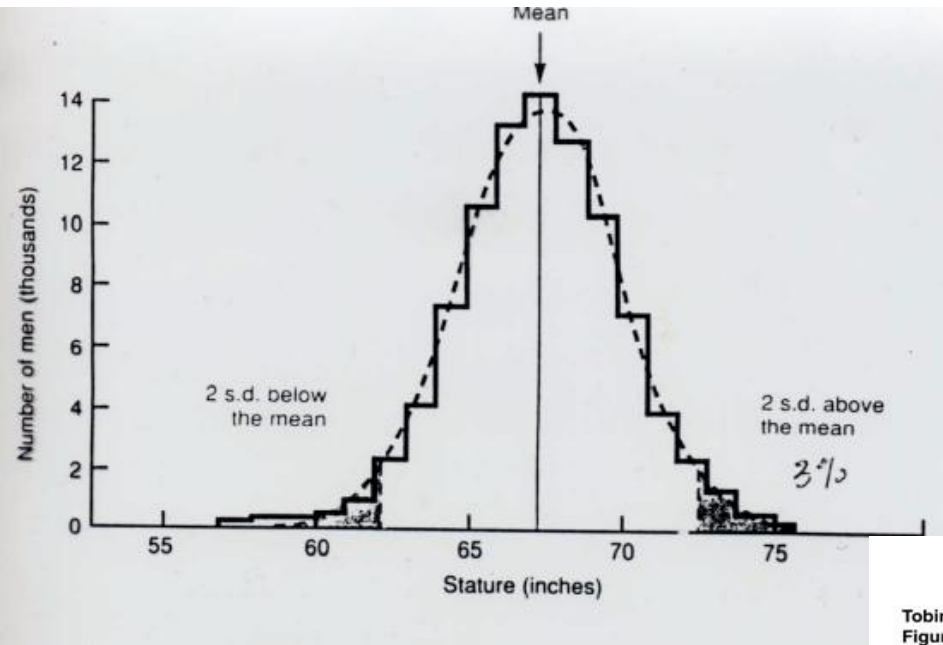
- Devamı olmayan özellikler– etkilenmiş bireylerin akrabalarına olan risk > popülasyon riski
- Uzak akrabalarda hızla düşer
- Pedigri analizi Mendeliyen hastalıklarda olduğu gibi kullanışlı değildir

Devamlı özellikler

- Örneğin fiziksel özellikler, boy, kilo, kırmızı kan hücresi büyüklüğü, hemoglobin seviyesi gibi.
- Genellikle Gaussian dağılım gösterirler



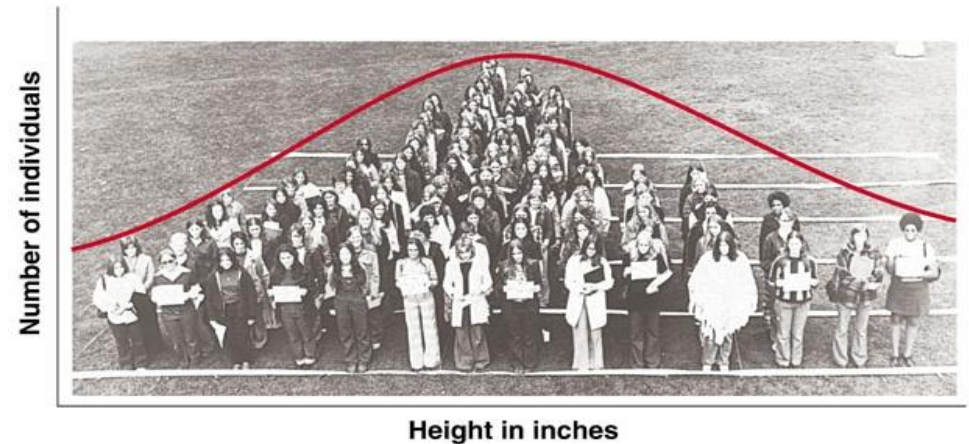
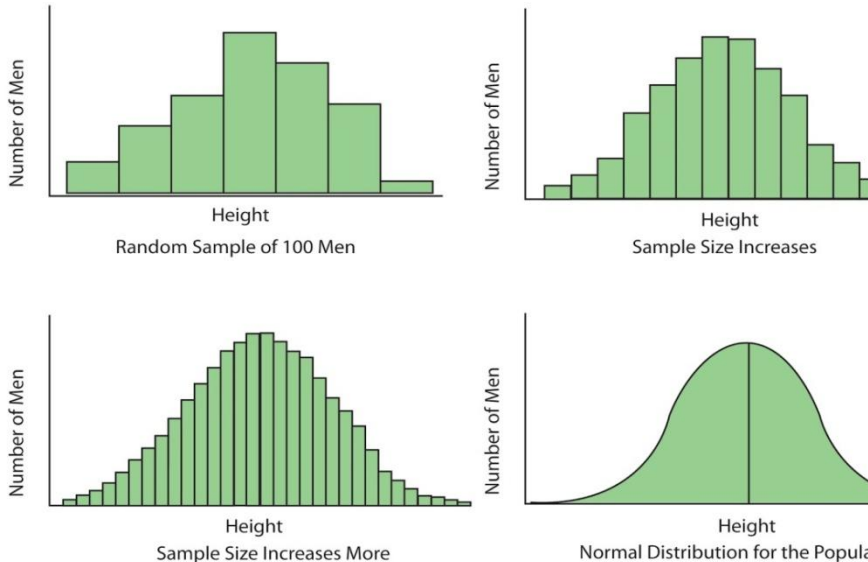
Boy- poligenik (additif- katkı) kalıtım



Tobin/Dusheck, Asking About Life, 2/e
Figure 16.6

Poligenik özellikler kalitatiften daha çok kantitatifdir. Popülasyonda sıkca devamlı olarak dağılım gösterirler ve genellikle, aşağı yukarı çan şeklinde ya da sınır (threshold) modeline uyarlar. Poligenik özellikler boy, tansiyon, yarık dudak $\pm$ yarık damak, nöral tüp defektlerini içerir .

Sistolik tansiyonun sıklık dağılımı iki lokuslu iki alleli model ile sunuldu

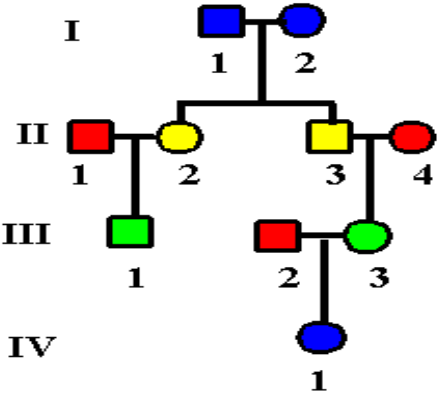


Devamlı olmayan özellikler

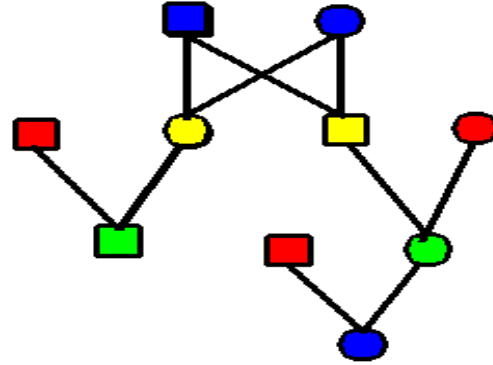
- Yaygın yetişkin hastalıklar
- Konjenital malformasyonlar

- Yetersiz ve normal aktif genler arasındaki denge önemlidir
- Denge sınırı geçerse → fenotip

AKRABALIK DERECESİ VE YAYGIN GENLER



Pedigree A



Pedigree B

Standart pedigrini yaygın olan genlerin sıklığını belirlemek için katsayı pedigrisine (path coefficient pedigree) çevirmek.

I-1 ve I-2, II-2 ve II-3 genlerindeki fraksiyonu (kesir) bulmak için tüm yolların ve ortak atalardaki bağlantılı çizgilerin hesaplanması gerekir. II-2'den I-1'e ve I-1'den II-3'e çizgiler vardır. Bu iki çizgi, köken arasındaki bir yoldur. II-2'den I-2'ye, ve I-2'den II-3'e başka çizgide vardır. Bu iki çizgi de, köken arasındaki ikinci yoldur. Bunlar II-2'den II-3'e olan yollardır. $\frac{1}{2}$ fraksiyonun köken çizgi sayısı kadar üssü alınır ve her olası yol için toplanır, $(\frac{1}{2})^2$ I-1 yolağı için, ve $(\frac{1}{2})^2$ I-2 yolağı için, bu da toplamda $\frac{1}{2}$ 'ye eşittir. Erkek ve kız kardeşlerin genleri ortalama $\frac{1}{2}$ ortaktır.

Ebeveyn ve yavru, mesela I-1 ve II-2'nde $\frac{1}{2}$ genleri ortaktır. Aralarında sadece bir yolak vardır ve bu yolda sadece bir çizgi vardır, $(\frac{1}{2})^1$.

Diğer ilişkiler bu tarzı takip eder. III-1 ve III-3 1. derece kuzendirler. **İki yolak iki bireyi bağlar, biri I-1'den ve diğeri I-2'den ve her birinde 4 çizgi vardır.** Ortak gen fraksiyonu $(\frac{1}{2})^4 + (\frac{1}{2})^4$ veya $\frac{1}{8}$ 'dir. 1. kuzenler $\frac{1}{8}$ genleri ortaktır.

Anneanne/babanne/dedeler ve torunların $\frac{1}{4}$ genleri ortaktır. İki çizgi köken arasında tek yolak vardır. Çıkartıldığında III-1 ve IV-1 1. kuzendirler. I-1 ve I-2'ye doğru iki yolak vardır, her birinde 5 çizgi vardır, $(\frac{1}{2})^5 + (\frac{1}{2})^5$ veya $\frac{1}{16}$ genleri ortaktır.

İlişki derecesi genlerin fraksiyonuna göre daha fazla kullanılır. İlişki derecesi köken çizgi sayısı kadar üssü alınarak ortak genlerin fraksiyonu hesaplanır. 1. derece akrabaların $\frac{1}{2}$ genleri ortaktır. İkinci derece akrabaların $\frac{1}{4}$, $(\frac{1}{2})^2$ genleri ortaktır vb.

Ailesel birikim

- Göreceli risk olarak ölçülür (λ_r) =

Akrabalarda hastalığın yaygınlığı (prevalans)

Popülasyonda hastalığın yaygınlığı (prevalans)

- *Prevalans*, hastalıktan etkilenmiş tüm bireylerin (belirli bir zamanda) ve bunların popülasyonun bir kısmında ekspres edilmesinin ölçümüdür

KONKORDANS

İkizlerdeki çalışmalar, karışık faktörlerden ötürü limitli olsada, özellikler (trait) için genetik katkıları çevresel faktörlerden ayırmak için en iyi kaynağı sağlar.

- Monozigot (tek yumurta) ikizlerinin genomu aynidir, fakat tıpa tıp aynı çevresel faktörler yoktur, özellikle birbirlerinden ayrı yetişmişler ise.
- Özelliğin (trait) genetik componentini (kalıtsallık) tahmin edebilmek için monozigot ikizlerindeki konkordans oranı dizigotik (fraternal) ikizlerinki ile karşılaştırılır. Eğer özellik gerçekten 100% genetik ise, insanlarda parmak izlerinin sayılması gibi, monozigot ikizlerde 100% konkordant olurken, dizigot ikizlerinin genlerinin sadece yarısı ortak olduğundan, daha düşük konkordans oranı vardır. Eğer çalışılan özellik 100% çevresel ise, monozigot ikizler ve dizigot ikizlerin aynı konkordans oranı vardır. Bir hastalık için konkordans oranı şöyle hesaplanır:
 - **Konkordans oranı = $\frac{\text{İkisinde etkilenmiş}}{(\text{Biri etkilenmiş} + \text{İkisi etkilenmiş})} \times 100$**

İkiz çalışmaları

- Belirli özellikler için monozigot oranlarının dizigot oranları ile karşılaştırılması
- Oranlar ne kadar benzer olursa o kadar daha az genetik katkı vardır

Disorder	Concordance	
	Monozygotic	Dizygotic
Single gene	100%	As sibs
Chromosomal	100%	As sibs
Multifactorial	< 100% but > siblings	As sibs
Somatic cell genetic	As siblings	As sibs
Mitochondrial	100%	100%
Non-genetic	As sibs	As sibs

İkiz çalışmaları

- Monozigot (MZ) veya dizigot (DZ)
- Tanı DNA marker analizi gerektirir
- MZ: genetik olarak aynidir
- İkizler çevreyi paylaşır!

Aile korelasyon çalışmaları

- Akrabalar genleri paylaşır
- Multifaktoriyel özellikler – genetik benzerliğe göre ekspres olur

Table 10.4 Proportion of genes shared by relatives

Degree of relationship	Examples	Proportion of genes in common
First	Parent to child, sibling to sibling	50%
Second	Grandparent to grandchild, nephew or niece to aunt or uncle	25%
Third	First cousins	12.5%

Akrabalık dereceleri

Akrabalık

Paylaşılan genlerin oranı

1. Derece

$\{1/2\}$

Anne/babalar, kardeşler, çocuklar

2. Derece

$\{1/4\}$

Amcalar/dayılar ve teyzeler/halalar, yeğen

Büyükkanneler/büyük babalar, torunlar, üvey kardeşler

3. Derece

$\{1/8\}$

1. kuzen, Büyük büyükkanneler/büyük büyük babalar, 2. nesil çocuklar

Aile korelasyon çalışmaları

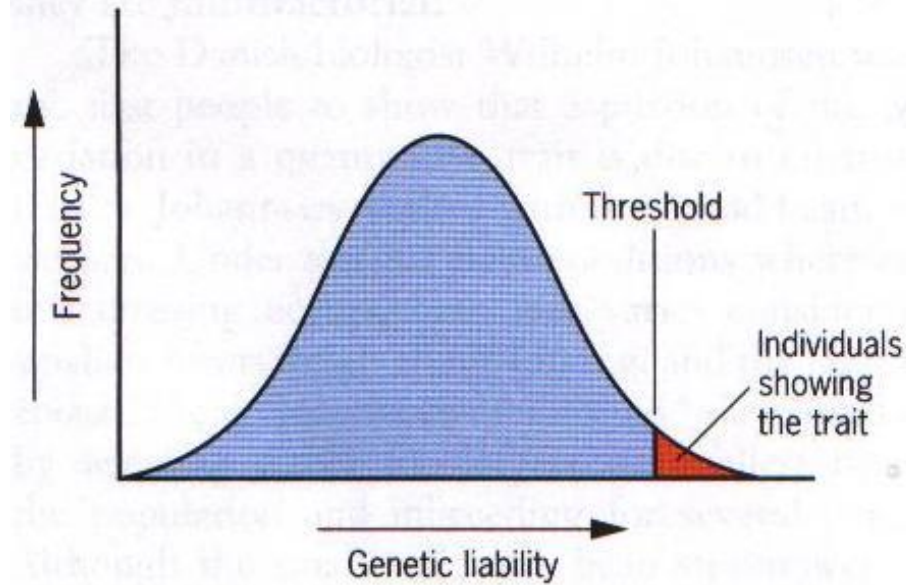
- Akrabaların benzerlikleri – korelasyon
- 0 – 1, 1=aynı
- Eğer genetikse, daha yakın olanların daha çok korelasyonu vardır
- Ebeveynler: kan akrabalığı yoksa korelasyon beklenmez

Table 10.5 Family correlations for some continuous traits

Trait	Correlation of first-degree relatives	
	Observed	Expected
Height	0.53	0.5
IQ	0.41	0.5
Finger ridge count	0.49	0.5
Diastolic blood pressure	0.18	0.5

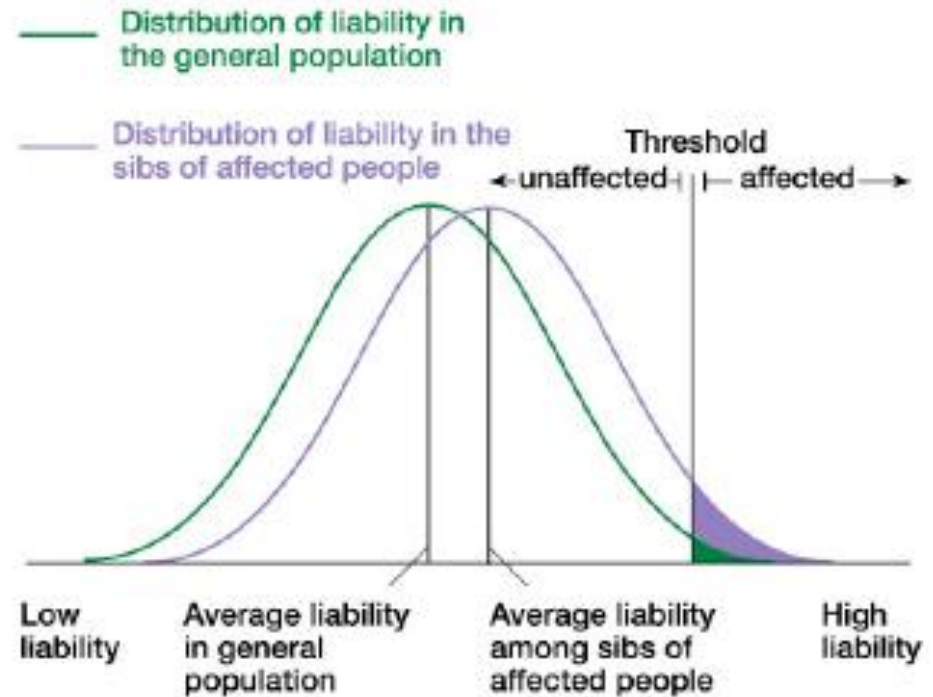
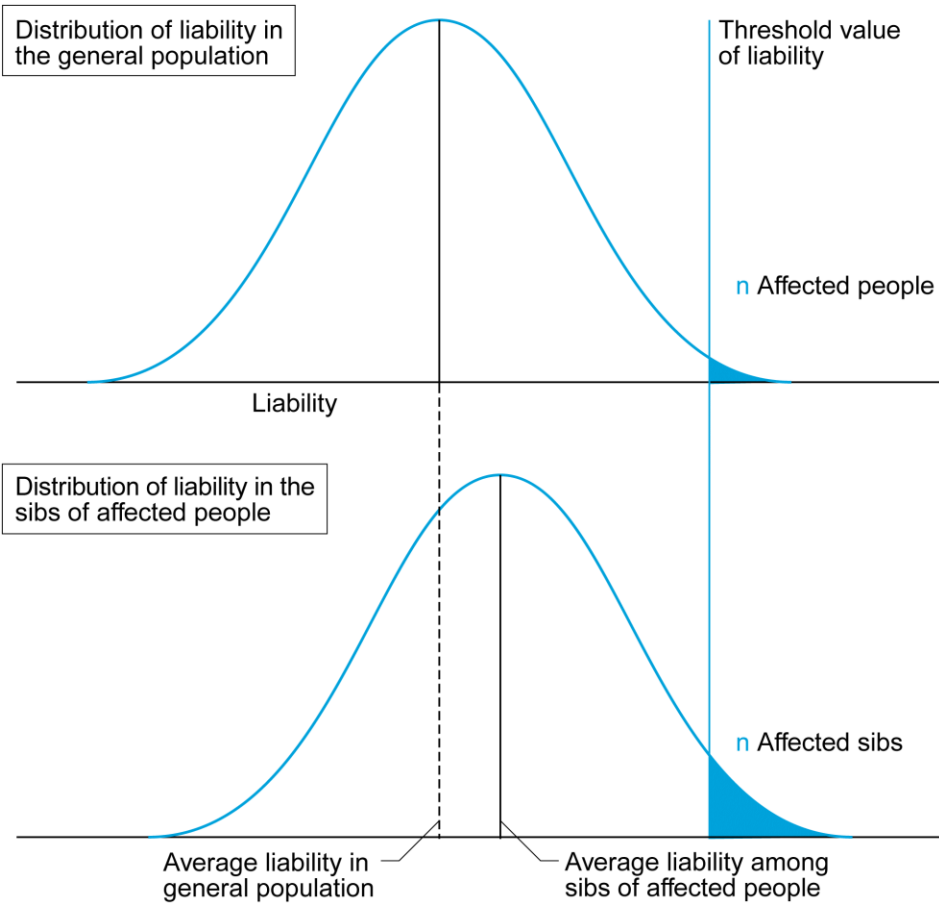
Devamı olmayan özellikler- yatkınlık/ sınır (threshold) modeli

- Yatkınlık: multifaktoriyel hastalıkları etkileyen genetik veya genetik olmayan tüm faktörler
- Popülasyonda tüm bireylerin yatkınlıkları devamlı değişkenlik gösterir
- risk dağılımı normaldir
- Hastalık sadece belirli bir sınırı geçince olur exceeded



Multifaktoriyel özellikler için sınır (threshold) modeli. Sınırın altında, özellik ekspres olmaz. Sınırın üzerindeki bireylerde hastalık olur.

Yatkınlık/ sınır (threshold)



Yatkınlık/ sınır (threshold) modeli- özet

- Rekürens (tekrar) riski: en yakın akrabalar için yüksek, uzak akrabalar için risk hızla düşer
- Insidans (oluş sıklığı): en çok en kötü etkilenenlerin akrabalarında görünür
- Ailede etkilenenlerin sayısı artarsa, diğerleri için riskte artar
- Eğer özellik bir cinsiyette diğerine göre daha çok ekspres olmuşsa, etkilenmiş ebeveyn daha az sıklıkta rastlanan cinsiyette ise çocuklarda rekürens riski daha yüksektir

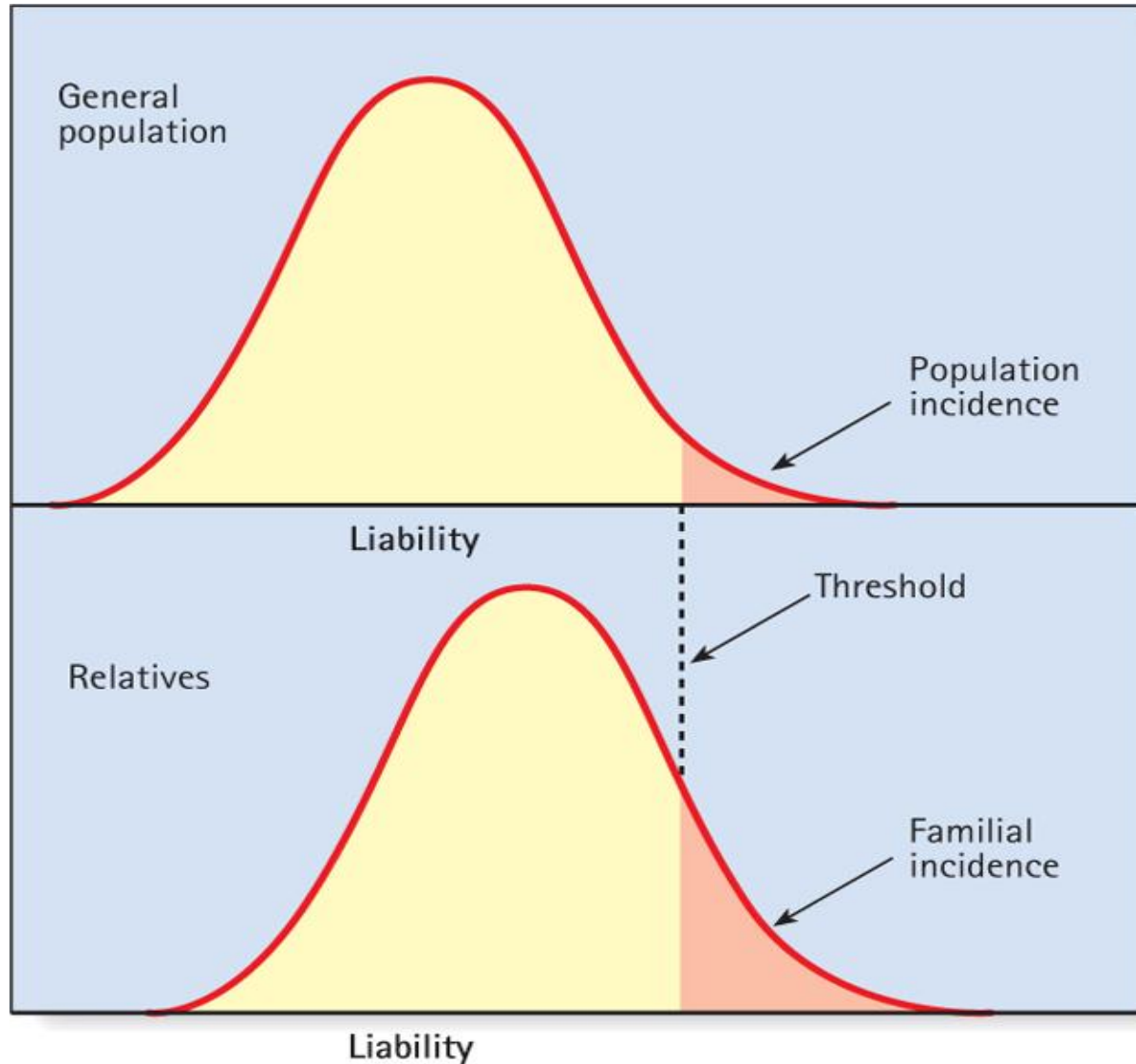
MULTIFAKTORİYEL kalıtım

- Gerçekte, insan nitelikleri boy ve zeka gibi çevre ve muhtemelen dominant etki yaratmayan genler tarafından etkilenir.
- Bu faktörler büyük olasılıkla çocuklarda gözlemlenen eğilimi açıklar buna da 'ortalamaya doğru regresyon (gerileme)' denilir.
- Bu, uzun ve zeki ebevynlerin (ikisi birbirini dışlamaz!) çocuklarının ortalama boy ve zeka seviyelerinin averajın biraz altında olması veya ebevynlerin ortalaması gibi olması ile gösterilebilir.
- Aynı şekilde, çok kısa ve düşük zekaya sahip ebevynlerin çocuklarının ortalama boy ve zekaları genel popülasyondan daha düşük olması fakat, ebevynlerin ortalamasında daha yüksek olması ile gösterilebilir.

POLİGENİK Kalıtım – Yatkınlık/Sınır (threshold) Modeli

- Yatkınlık/sınır (threshold) modeline göre multifaktoriyel hastalıkların gelişmesine katkı koyan tüm faktörler, genetik veya çevresel, tek bir oluşum, **yatkınlık**, olarak değerlendirilebilir.
- Popülasyonda tüm bireylerin yatkınlığı devamlı değişkenlik oluşturur ki bu da hem genel popülasyonda hem de etkilenmiş bireylerin akrabalarında normal dağılım şeklindedir.
- Fakat, bu akrabalar için eğri sağa doğru sapar ve bu sapma akrabanın etkilenmiş bireye yakınlık derecesine bağlıdır.

Genel popölasyonda ve akrabalarda genetik eğilim poligenik olan kalıtsal hastalıkların hipotetik yatkınlık eğrisi



YATKINLIK/SINIR(THRESHOLD) MODELİNİN ÖNEMİ

- Bir durumun insidansı etkilenmiş hastaların akrabalarında en çok görünür.
- Risk yakın akrabalarda çok yüksektir ve uzak akrabalarda hızla düşer.
- Eğer birden fazla etkilenmiş yakın akraba varsa diğer akrabaların riski artar.

MULTIFAKTORİYEL VEYA POLİGENİK HASTALIKLARA SEBEP OLAN GENLERİN TANIMLANMASI

- Bir çok gen hastalıkları ortaktır ve insan morbidite ve mortalitesine major katkı sağlar.
- Hastalıklarda gen duyarlılığını bulmak için bir çok strateji kullanılır.
- Bir çok gen hastalıklarının haritalanması tek gen hastalıklarının haritalanmasından çok daha zordur, şu sebeplerden dolayı:
 - matematiksel olarak aditif 'poligenlerin' bağlantısını saptamak için strateji oluşturmak çok zordur çünkü fenotip yatkınlık sınırını geçene kadar kendini göstermez.
 - bir çok multifaktoriyel hastalıkların başlangıç yaşı değişkendir
 - multifaktoriyel hastalık olan bir çok ailede, bir çoğunun şiddetinden ötürü sadece bir veya iki yaşayan etkilenmiş bireyler vardır.
 - birden fazla geni içeren hastalıklar etiyolojik olarak heterojendir, farklı subtiplerinde farklı genetik ve çevresel mekanizmaları içerir.

Genetik açıdan Multifaktoriyel özelliklerin analizi

- Bağlantı analizi
- Kardeş-çift çalışmaları
- Marker ilişki analizi
- Aday gen analizi
- Genom-genişliğinde SNP ilişkisi

Kaynaklar

- <https://www.uic.edu/classes/bms/bms655/lesson11.html>
<http://mymds.bham.ac.uk/genetics/d2/multifactorial.htm>
- Essential Medical Genetics, Edition, 5th or 6th Edition [Edward S. Tobias](#), [Michael Connor](#), [Malcolm Ferguson-Smith](#) March 2011, ©2011, Wiley Blackwell