

# İdentifikasyona Dayalı Adli Uygulamalarda Tek Nükleotid Polimorfizmler

## Single Nucleotide Polymorphisms in Forensic Applications Based on Identification: Review

Ayşe SERİN,<sup>a</sup>  
Hüsniye CANAN,<sup>a</sup>  
Ayça ULUBAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Adli Tıp AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ayşe SERİN  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adli Tıp AD, Adana,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ayserin@yahoo.com

**ÖZET** Tek nükleotid polimorfizmler [Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)] genomik DNA'da tek baz çiftlik sekans farklılığı oluşturan ve popülasyonda normal bireylerde frekansı %1 veya daha fazla olan nükleotid varyasyonlarıdır. İnsan Genom Projesi sonuçlarından elde edilen veriler insan genomu üzerinde yaklaşık her 1,000 baz çiftinde bir SNP'nin mevcut olduğunu göstermiştir. Genom üzerinde bu kadar bol bulunmasına rağmen, şu anda adli analizlerde SNP'lerin kullanılması bazı özel uygulamalarla sınırlıdır. Yine de teknolojik gelişmelerle birlikte SNP'lerin otomasyona adapte edilebilmeleri ve 100 baz çiftinin altındaki DNA fragmanlarında analiz edilebilmeleri nedeni ile, DNA miktarının çok az olduğu ve/veya aşırı derecede parçalandığı adli örneklerin analizlerinde kullanım alanı bulmuştur. İdentifikasyon amaçlı adli uygulamalarda SNP'ler; kimliklendirme SNP'leri, yakın soy belirteci SNP'ler, ata soy belirteci SNP'ler ve fenotip belirteci SNP'ler olarak dört farklı sınıfa ayrılmıştır. Kimliklendirme ve yakın soy belirteci SNP'ler, çok fazla parçalanmış DNA örnekleri ile akrabalık analizlerinde ayırım gücünü yükseltmede, kayıp ve kimliği meçhul kalıntıların DNA profillerinden ebeveyn profilinin oluşturulması gibi zorlu adli olguların analizinde önemli bir rol üstlenebilir. Ata soy belirteci SNP'ler ve fenotip belirteci SNP'ler ise potansiyel olarak soruşturmaya yön vermede faydalanmak gibi daha özelleşmiş uygulamalarda kullanılabilir bir potansiyele sahiptir. Bu çalışmada, SNP'lerin oluşum mekanizması ve yapısı ile identifikasyon esasına dayalı adli uygulamalarda kullanılan SNP sınıfları ve bu konudaki etik yaklaşımlar aktarılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Polimorfizm, tek nükleotid; adli genetik

**ABSTRACT** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are nucleotide variations in genomic DNA that make up a single base pair difference and least frequent allele has an abundance of 1% or greater in the population. The data obtained from the results of Human Genome Project has shown that there is SNP in every 1.000 bp in human genome. Although there is abundance on human genome, the application of SNPs to forensic analysis is currently limited to some specialist cases currently. Nevertheless, with the technological developments, SNPs have been used in analysis of forensic samples extreme degraded and/or to small DNA fragments because of amenability to automation and analyzed capability of DNA fragments to under 100 bp. SNPs have been classified in four different classes which are identity testing SNPs, lineage informative SNPs, ancestry informative SNPs and phenotype informative SNPs. Identity SNPs and lineages SNPs can play important roles to analyze challenging criminal cases such as increasing discrimination power in degraded samples and kinships samples and to obtain family reconstruction of missing and unidentified remains. Ancestry informative SNPs and phenotyping SNPs could potentially be used in more specialized forensic applications such as to benefit in direction to the investigations. In this review, structure and formation mechanism of SNPs, SNPs classes used for forensic applications based on identification and ethical approach in this matter has been discussed.

**Key Words:** Polymorphism, single nucleotide; forensic genetics

doi: 10.5336/forensic.2016-51255

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

**Türkiye Klinikleri J Foren Med 2016;13(2):47-54**

**DNA** kriminal olaylarda olay yerinde bulunan biyolojik delillerin kime/kimlere ait olabileceğinin araştırılmasında, annelik ve babalık testleri ile diğer akrabalık soruşturmalarında, kalıtım meselelerinde, kitlesel felaket kurbanlarının kimliklendirilmesinde, insan kalıntılarından kayıp kişilerin belirlenmesinde güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır. DNA; kan, semen, kemik, kıl, diş, iskelet kası veya tükürük kaynaklı olabilir; bitki, hayvan ve mikroorganizmanın karakterizasyonu için kullanılabilir.<sup>1-3</sup>

Adli amaçlı kimliklendirmede DNA üzerinde bulunan polimorfik varyasyonlardan yararlanılmaktadır. Bu polimorfik varyasyonlar temel olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Birincisi tek nükleotid polimorfizmler [single nucleotide polymorphisms (SNP's)], diğeri değişen sayıda ardışık tekrar dizilerinin oluşturduğu polimorfizmlerdir [variable number of tandem repeats (VNTR's)]. Rutinde yaygın olarak adli amaçlı kimliklendirme çalışmalarında VNTR lokuslarının bir alt sınıfı olan kısa ardışık tekrarlar [short tandem repeats (STR's)] kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda STR tiplendirme ile dahi analizi yapılamayan adli biyolojik örneklerle de karşılaşmaktadır. Bu örnekler tipik olarak oldukça az miktardadır ve DNA veya aşırı derecede parçalanmış DNA fragmanlarını içermektedir. Ayrıca, STR'lerin ileri derecede parçalanmış örnekler dışında, karşılaştırma amaçlı referans örneklerin bulunmadığı durumlarda da işlevsiz olduğu bilinmektedir. SNP'ler, ileri derecede parçalanmış DNA örneklerinde kimliklendirme fırsatı yaratması yanında, referans örneğin bulunmadığı durumlarda fenotipik tahmin ile yakın soy ve/veya biyocoğrafik soy tahmini yapmada yardımcı olabilecek bir potansiyele de sahiptir.

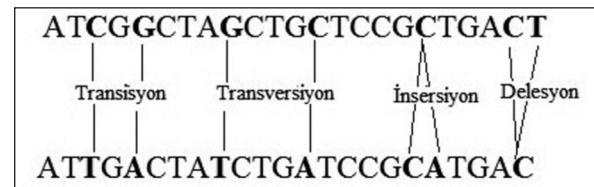
## TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİN OLUŞUMU VE YAPISI

SNP'ler genomik DNA'da baz pozisyonu itibarıyla tek baz çiftlik [base pairs (bp)] sekans farklılığı oluşturan ve popülasyonda normal bireylerde frekansı %1 veya daha fazla olan nükleotid varyasyonlarıdır.<sup>4</sup> SNP oluşum mekanizması oldukça basittir. SNP'ler hücrede DNA replikasyonu esna-

sında polimeraz enzimlerinin yanlış nükleotid ilave etmesi, insersiyon veya delesyonlar sonucu oluşabilmektedir (Şekil 1). SNP'lerin üçte ikisi pürin (A,G) ve pirimidin (C,T) bazlarının kendi aralarında yer değiştirmesi sonucu oluşan transisyon tipi mutasyonlar sonucu oluşmakta iken, geri kalanlar transversiyon, insersiyon veya delesyon tipi mutasyonlar sonucu oluşmaktadır.<sup>2,4</sup>

2001 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesi'nin en önemli sonuçlarından biri, genom üzerinde çok sayıda SNP'nin tanımlanmasıdır. SNP'ler insan genomunda ortalama her 1.000 bp'de bir görülmektedir.<sup>5-8</sup> İnsan genomu 3,2 milyar bp uzunluğunda olduğundan her iki genom arasında bir milyondan fazla farklılık olacağı hesaplanmıştır. Bu oran insan genom varyasyonunun %85'ini oluşturmaktadır. Genomun yapısına bakıldığında bazı bölgelerin diğerlerine oranla çok daha fazla SNP içerdiği gözlenmiştir. Örneğin; 1. kromozom 1,45 kilo baz (kb) da bir SNP içerirken, 19. kromozom 2,18 kb'de bir SNP içermektedir.<sup>9</sup>

SNP'ler insan genomu üzerinde biallelik, triallelik ve tetraallelik formda bulunabilirler. Genom üzerinde en fazla bulunanlar biallelik SNP'lerdir. Onu sırasıyla triallelik SNP'ler ve tetraallelik SNP'ler izlemektedir.<sup>10</sup> Biallelik SNP'ler ile teorik olarak üç farklı genotip oluşmaktadır. SNP'lerin büyük çoğunluğunun biallelik olması, onlardan elde edilen bilginin sınırlı olmasına yol açmaktadır. Bu durum, SNP'lerin kimliklendirme esasına dayalı adli analizlerde uygulamalarını sınırlandıran en önemli faktördür. STR lokuslarının polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)]'na dayalı analizi ile karşılaştırıldığında, aynı seviyede ayırım gücüne ulaşılabilmesi için yaklaşık 50-80 biallelik SNP kullanılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>11,12</sup> Bununla birlikte, genom içinde çok sayıda SNP'nin aynı anda analizi ile SNP için



ŞEKİL 1: Farklı mutasyon tipleri ile oluşan tek nükleotid polimorfizmin yapısı.

dezavantaj olarak sunulan sınırlı bilginin telafi edilebileceği de öngörülmektedir.<sup>13</sup> SNP tanımlanmasında kullanılan teknoloji her geçen gün evrildiği için SNP analiz yöntemlerinin çoğunun adli laboratuvarında kullanılabilmesinin de mümkün olabileceği düşünülmektedir.

## İDENTİFİKASYON ESASINA DAYALI ADLİ UYGULAMALARDA TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZM SINIFLARI

İdentifikasyon amaçlı adli uygulamalarda SNP'ler dört farklı sınıfa ayrılmıştır.<sup>13</sup> Bunlar;

1. Kimliklendirmede kullanılan SNP'ler,
2. Yakın-soy (hısım-akraba) belirteci SNP'ler,
3. Ata soyu belirteci SNP'ler (biyocoğrafik soy SNP'leri),
4. Fenotip belirteci SNP'lerdir.

### 1. KİMLİKLENDİRMEDE KULLANILAN TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLER

Bu SNP sınıfı STR lokusları ile aynı fonksiyona hizmet etmektedir. Onlar bireylerarası farklılaşmayı sağlayan genetik verilerdir ve kimliklendirme amaçlı kullanılabilir. DNA'nın ileri derecede parçalandığı bazı adli olaylarda kimlik tespiti için avantajlar sağlamaktadır. Rutin kimliklendirme analizlerinde kullanılan STR'lerin amplikonları 100-450 bp uzunluğunda DNA parçaları içermektedir. O nedenle ileri derecede parçalanmış örneklerde başarı oranı düşüktür.<sup>14,15</sup> STR'lerin bu tip örneklerde başarı şansını artırmak için primer bağlanma noktalarının tekrar bölgelere yaklaştırıldığı ve STR amplikon uzunluklarının 150 bp'nin altına indirildiği mini-STR kitleri üretilmiştir.<sup>16,17</sup> Bu parça kısaltma çalışmasıyla bile, 50-100 bp uzunlukta fragmanların PCR amplifikasyonu ile tanımlanabilen SNP'lerle ulaşılan hedef yakalanamamıştır.<sup>18</sup> Bu nedenle ileri derecede parçalanmış DNA içeren biyolojik materyallerde SNP analizi ile STR tiplendirmeden daha verimli sonuç alınmaktadır. Diğer bir avantajı ise çok sayıda SNP'nin aynı anda analizine imkân vermesi ve tam otomasyon yapılabilme olanağının bulunmasıdır. Otomasyonla birlikte, çok sayıda örneğin hızlı bir şekilde DNA profili ortaya çıkarılabilmektedir. Ayrıca, STR lo-

kusları gibi "stutter" ürünler üretmediğinden karışık örneklerin yorumlanması da daha kolaydır.

Kimliklendirmede kullanılmak üzere seçilen biallelik SNP'lerin her iki allelinin ilgili popülasyonda bulunma sıklığı birbirine yakın olmalı (%50-50 veya 60-40 gibi) ve aynı zamanda genetik uzaklık değeri (Fst) düşük olmalıdır. Popülasyonda aynı soydan bireyler arasında eşleşme katsayısı düşük ise Fst değeri düşük olacaktır. Bu tercihin sebebi, daha az SNP ile daha yüksek ayırım gücüne ulaşılması ve ilgili popülasyon için daha az referans örnekle veri tabanı oluşturulabilmesidir.<sup>13</sup>

SNP ile kimliklendirmede maksimum ayırım gücüne ulaşılabilmesi için çeşitli SNP panelleri geliştirilmiştir.<sup>19-21</sup> Bunlar majör popülasyon gruplarının tamamı için polimorfik SNP'ler içermektedir. *SNPforID* konsorsiyum tarafından geliştirilen ve 52 SNP'yi içeren bir panel ile rastgele eşleşme olasılığı Avrupa için  $5.0 \times 10^{-21}$ , Asya için  $5.0 \times 10^{-19}$  olarak hesaplanmıştır. Bu SNP seti paternite testi için uygulandığında, ortalama paternite indeksi Avrupa popülasyonu için 550.000, Asya popülasyonu için 336.000'dir.<sup>19</sup> Yale Üniversitesinden bir grup bilim insanı 44 SNP ile ikinci bir set oluşturmuş ve bu setin *SNPforID* konsorsiyum tarafından geliştirilen 52 SNP setine eklendiğinde (52 SNP+44 SNP) global ölçekte kimliklendirme belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

SNP'lerin kimliklendirme çalışmalarında bazı sınırlamaları da vardır. SNP'lerin çoğu biallelik olduğundan STR analizleri ile karşılaştırıldığında çok daha az bilgi vericidir. Popülasyonda bir SNP'nin her iki allelinin allel frekanslarının eşit oranda bulunduğu varsayıldığında (0,5:0,5); o zaman bir STR'nin bilgi verici değerine ulaşabilmek için teorik olarak kimliklendirmede yaklaşık 2,6 SNP'ye, akrabalık ilişkisinin belirlenmesinde ise 4 SNP'ye ihtiyaç olacağı hesaplanmıştır.<sup>22</sup> Örneğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kullanılan 13 standart STR lokusunun kimliklendirmede elde ettiği ayırım gücü ile aynı ayırım gücüne ulaşmak için 50-100 otozomal SNP'nin analiz edilmesine gereksinim duyulduğu belirtilmektedir. Adli amaçlı olarak bu kadar çok sayıda lokusun birlikte analizinde (multipleks amplifikasyon) bazı güçlükler de bulunmaktadır. 50-100 otozomal SNP'nin analizi için birkaç STR multipleks

için ihtiyaç duyulandan daha fazla DNA'ya ihtiyaç vardır. Aynı zamanda SNP'ler her lokus için sınırlı sayıda allele sahip olduğundan, çok sayıda donörün katıldığı karışık adli örneklerin yorumlanmasında katılımcı sayısını belirlemek daha zordur.<sup>13</sup>

Bireyler arasında ayırım gücünün potansiyel olarak daha yüksek olması nedeni ile genomda bi-allelik SNP'lere oranla daha az bulunan triallelik SNP'ler ile tetraallelik SNP'lerle de kimliklendirme esasına dayalı olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır.<sup>23,24</sup> On dört farklı kromozom üzerinde bulunan 15 farklı triallelik SNP'nin SNaPshot multipleks metodu kullanılarak araştırıldığı bir çalışmada, ayırım gücünün Hollanda Antilleri ile Hollanda popülasyonu için %99,99 olduğu, 1:8 oranındaki karışık örneklerde karışımın ayırımının yapılabildiği ve 500 yıllık eski bir iskelet kalıntısı ve diş örneğinde sonuç alınabildiği belirtilmiştir.<sup>23</sup> Philipps ve ark., 24 farklı tetraallelik SNP'nin üç farklı coğrafyanın popülasyon örnekleri ile ayırım güçlerini hesapladıkları çalışmalarında ise; seçilen 24 tetra-allelik SNP ile Afrika popülasyonu için ayırım gücü %99,99 ve Avrupa için %99,4 iken, Doğu Asya için bu oran %92,6 olarak hesaplanmıştır.<sup>24</sup> Daha fazla SNP'nin kimliklendirme testine katılabilmesi için ek çalışmalar sürmektedir.

## 2. YAKIN SOY (AKRABALIK) BELİRTECİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLER

Birbirlerine yakın otozomal SNP'ler, onları bir sonraki nesile geçerken karıştıran rekombinasyon oluşmadığı için birlikte hareket etmektedirler. Bu nedenle bu SNP'ler birbirleri ile genetik olarak bağlantılıdır. Bu bağlantılı SNP'ler nesiller arası geçişte haplotip bloku olarak taşınmaktadır. Yegâne kimlik tespitine uygun olmayan bu özelliğin tek bir lokustan daha fazla bilgi vereceği gerekçesi ile akrabalık bağının gösterilmesi açısından faydalı olabileceği ifade edilmektedir.<sup>25</sup>

Otozomal kromozomlar üzerinde bulunan haplotip blokları aynı zamanda X ve Y kromozomu ile mtDNA üzerinde de bulunmaktadır. X ve Y kromozom analizleri için yaygın olarak STR'lerin oluşturduğu haplotip blokları kullanılırken, bazı durumlarda düşük mutasyon oranları nedeni ile SNP'ler de faydalı olabilmektedir. Thomas ve ark.,

adli amaçlı kullanım için 25 X-SNP belirtecini içeren bir set geliştirmişlerdir.<sup>26</sup> Y-SNP'ler ise rutinde haplogrupların tanımlanmasında ve bazı durumlarda da biyocoğrafik ata soyu tahmininde kullanılmaktadır.<sup>27-30</sup> Ebeveynlerden sadece birinden aktarılan mtDNA ve Y kromozomunun üzerinde bulunan SNP'ler ile yüksek ayırım gücüne ulaşılmadığından, çoğu adli olguda sınırlı kullanımı vardır. Rekombinasyon olmaması ve düşük mutasyon oranı nedeni ile bu SNP'ler evrim çalışmaları ve akrabalık analizlerinde, özellikle referans örnekler ile delil örneğinin birkaç nesil farklı olduğu olgularda bilgi verici olabilmektedir.

## 3. ATA SOYU BELİRTECİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLER

Bazen STR profilinin oluşturulduğu, ancak muhtemel inceleme parametreleri ile yapılan karşılaştırmalarda hiçbir eşleşme olmadığı gerekçesi ile aydınlatılmayan adli olayların varlığı bilinmektedir. Adli STR lokusları kimliklendirmede güçlü bir araçtır. Fakat popülasyonlar arasında allel paylaşım derecelerinin çok yüksek olması nedeni ile, bir kişinin genetik olarak biyocoğrafik atasını tanımlamada uygun değildir.

Y kromozomu ve mtDNA üzerinde bulunan bazı SNP'ler insan popülasyonunun evrimsel öyküsünü canlandırmada kullanılabilir ve bu yüzden bir kimsenin genetik ata soyu hakkında sonuç çıkarılabilir.<sup>29,31</sup> Bu amaç için üretilen Y-SNP panelleri ile mtDNA SNP panelleri de bulunmaktadır. Y-SNP panelleri ile Y kromozomunda meydana gelen mutasyonlar takip edilerek dünya üzerindeki ilk erkeğe kadar uzanan soyağacı, mtDNA SNP panelleri ile de mtDNA üzerinde meydana gelen mutasyonlar takip edilerek ilk kadına uzanan soyağacı çıkarılabilmektedir. Bununla birlikte, uniparental kalıtım nedeni ile insan genomunun sınırlı temsili söz konusudur.

Otozomal kromozomlarda bulunan ve ata soyu bilgisi sunan SNP'lerin özellikleri, dünya üzerinde farklı popülasyonlarda farklı frekansta oluşmalarıdır. Çok sayıda SNP'nin ilgili majör popülasyon içinde bulunma sıklığı değerlendirilerek, coğrafi köken konusunda tahmin yapılabilmektedir. Biyocoğrafik ata soyu tahmini yapmak için kullanılan otozomal SNP'lerin, kimliklendirme testinde kul-

lanılan SNP'lerin aksine düşük heterozigotluk ve yüksek Fst değerine sahip olması gerekmektedir.<sup>32,33</sup>

Bu SNP grubu ile bir biyolojik örneğin veya bir kişinin ata soyu orijini ortaya çıkarılabilir, fakat direkt fiziksel özellikler test edilemez. Bununla birlikte, bir kişinin genel görünümü hakkında sunduğu endirekt sınırlı bilgi ile bir olayda saldırgan tarifi yapmaya yardımcı olabilecek bir potansiyeli de bulunmaktadır.

Bu amaçla geliştirilen SNP setlerinin ilki Avrupa, Afrika ve Doğu Asya popülasyonlarının ayrımında kullanılmak üzere seçilen 34 SNP (34-plex SNP)'den oluşmaktadır.<sup>33</sup> Daha sonra bu sete Avrupa ile Güney Asya popülasyonları arasında ayrım yapabilecek 23 SNP'den oluşan bir başka set eklenmiştir. Oluşturulan yeni set "EurasiaPLEX" olarak adlandırılmıştır.<sup>34</sup> Avrupa ortak çalışmaları sürdürmüş ve Okyanusya'yı içine alacak şekilde SNP setini genişletmiştir. "EuroforGen" olarak isimlendirilen bu genişletilmiş sette Avrupa, Afrika, Doğu Asya ve Okyanusya popülasyonları arasında ayrım yapabilmenin mümkün olabileceği belirtilmiştir.<sup>35</sup> Bundan başka, 29 SNP ile oluşturulan "PacifiPLEX" set ile de 34-plex sete ek olarak kullanıldığında Avustralya ve Pasifik bölgesi popülasyonları arasında ayrım yapılabilmesinin mümkün olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>36</sup> Yukarıda sözü edilen SNP setleri dikkate alınarak çeşitli ticari firmalar tarafından kitler hazırlanmıştır.<sup>37,38</sup>

Ata soy bilgisi sunan SNP setinin bir adli olayda kullanılması ise ilk kez 2003 yılında Louisiana'da bir seri cinayet olayının araştırılması ile ilgilidir. Bu çalışmada, içerisinde 73 ata soyu bilgilendirici belirtecin bulunduğu bir panele dayalı olarak ata soyu hesaplamaları değişen güven aralıklarında sunulmuştur (DNAWitness kit, version 2.0). Analiz sonucunda, delil kaynağının primer olarak Afrika orijinli olduğu (oran %85) ve %15 gibi küçük bir oranda yerli Amerikan karışımı bulunduğu gösterilmiştir. Bu karışım oranı siyah tenli biri ile ilişkilendirilmiş ve araştırmalar bu yöne doğru yönlendirilmiştir.<sup>13</sup> 2004 yılında Madrid'e yapılan terör saldırısında şüphelilerin biyo-coğrafik kökenleri konusunda tahmin yürütmek için ise "34-plex AIM-SNP" seti kullanılmış ve

şüphelilerden birinin Kuzey Afrika kökenli olabileceği sonucu çıkarılmıştır.<sup>39</sup>

Ata soyu tahmini %100 doğrulukla gerçekleşmektedir. Farklı dilleri konuşan Avrupa içinde popülasyon hareketleri kısıtlı olduğu için genetik sonuçlarla coğrafi lokasyonu ilişkilendirmenin mümkün olabileceği, buna karşın ABD gibi popülasyon hareketlerinin daha akışkan olduğu ülkelerde ise bu değerlendirmenin daha zor olabileceği belirtilmektedir.<sup>40</sup>

## FENOTİP BELİRTECİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLER

Ata soyu bilgisi veren belirteçler potansiyel olarak şüphelinin dış görünüşü ile ilgili bilgi edinmekte faydalı olabilmektedir. Ancak, onlar sadece biyo-coğrafik ata soyunun ilettiği fenotipi dolaylı olarak ölçmektedirler. Bu yüzden, bir kişinin fiziksel görünümünü tanımlamada oldukça sınırlı değere sahiptirler ve bu nedenle bilgilendirici değer her olgu bazında dikkatle ele alınmalıdır. Fenotipik özellikleri tanımlayan SNP'ler ise bir suçun failini tanımlamak için daha doğru fenotip tahmini yapacak özellikte olmalıdır. Özellikle şüphelisi olmayan olay yeri lekeleri ile kitlesel felaketlerde hiçbir DNA profili ile eşleşme olmadığı ve başka bir delil elde edilemediği durumlarda kullanılabilir. Uygun fenotipik belirteçler tanımlanabildiği takdirde, kimliği meçhul insan kalıntılarında yüz şeklinin ve kafatası yapısının belirlenebilmesi gibi antropolojik çalışmalarda da değerli olabilecektir. Bir kişi en iyi şekilde renk, ağırlık, yüz şekli gibi dış görünüme dayalı görsel özelliklerle tarif edilebilir. Bu özelliklerin tamamında kalıtsal özelliklerin etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle farklı fenotipik özelliklerden sorumlu basit ve kompleks genetik polimorfizmlerin tanımlanması ile dış görünüme dayalı özelliklerin tahmini mümkün olabilir.

Şimdiye kadar, fenotipik özellikleri içeren SNP'ler konusunda en fazla pigmentasyona dayalı SNP'ler üzerine yoğunlaşmıştır. Pigmentasyon genleri ile ilgili SNP'ler saç, deri ve göz rengi fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>41</sup>

Fiziksel özellik tahminine dayalı ilk adli fenotiplendirme çalışması İngiltere Adli Bilimler Enstitüsü tarafından gerçekleştirilmiş; kızıl saç rengi ile ilişkili olan melanokortin 1 reseptör (MC1R) geni

için basit bir test geliştirilmiştir.<sup>42</sup> Ardından *HERC2*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC45A2*, *TYR* ve *IRF4* genleri ile çalışmalar yapılmıştır.<sup>43-48</sup> Son dönemlerde, bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında mavi ve kahverengi göz rengi tahminine yardımcı olmak için "IrisPlex" test kiti geliştirilmiştir. Altı SNP (*HERC2*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC45A2*, *TYR* ve *IRF4*)'nin birlikte analizinin yapıldığı "IrisPlex" testinin duyarlılık ve özgüllük gibi adli validasyon çalışmalarının da yapıldığı belirtilmektedir.<sup>49,50</sup> Bu setin yanında, geliştirilen "HIrisPlex" seti ile de saç ve göz rengi tahmini yapılabileceği ileri sürülmektedir.<sup>51</sup>

İnsan genomunun içeriği ve doğası ile ilgili keşfedilmemiş çok fazla bilgi olduğu için, ilave fenotipik karakterleri kodlayan genetik varyantların keşfedileceği ve muhtemelen gelecekte yüz özellikleri ile ilişkili SNP'lerin tanımlanarak araştırmacılara saldırganın olası görüntüsü hakkında bilgi sunabileceği beklentileri vardır. Ancak, çok genli özelliklerin kompleksliği ile yaşlanma ve çevre gibi dış faktörler nedeni ile seçilen birkaç SNP ile bir örneğin kaynağını belirlemede kusursuz görüntü sunmanın da pek olası olamayacağı ifade edilmektedir.<sup>41</sup> Bununla birlikte, kompleks filogenik özellikte olan pigmentasyon genlerinin çözümlenbilmiş olması, yüz morfolojisi ve ağırlık gibi diğer kalıtsal özelliklerin tahminini yapabilecek SNP'lerin keşfedileceği umudunu da yükseltmektedir.

## ETİK YAKLAŞIMLAR

STR'ler ile aynı amaçla kullanılan kimlik tespit SNP'leri, STR'ler gibi donör hakkında bireysel ve özel bilgi sağlama konusunda çok az bilgi verici özelliğe sahiptir. Bu yüzden, bu lokusların gizlilikle ilgili bir endişe taşımayacağı ifade edilebilir. Sanchez ve ark., algılanan gizlilik riski endişelerini en aza indirmek için kimliklendirme amaçlı olmak üzere kullanılacak SNP panelinde herhangi bir genden en az 100 kb uzaklıkta olan SNP'leri seçmişlerdir.<sup>18</sup> Aynı gizlilik kriterleri soy tespitine dayalı SNP'lere de uygulanmaktadır. Soy tespitine esas olarak seçilecek SNP'ler için de bir hastalık ile yakın ilişkili olmayanlar tercih edilmektedir.

Ata soyu bilgilendirici SNP'ler için durum biraz daha farklıdır. Ata soyu tahmini ile ırk ve et-

nisiteye dayalı fiziksel görüntü tahmini yapılabilmektedir. Bu nedenle ata soyu tahmini ile ırksal ve etnik ayrıma dayalı fiziksel görüntü tahmininin kullanılabilirliği arasında çok iyi denge kurulması gerektiği ifade edilmektedir.<sup>13</sup>

Deri, göz, saç rengi ile muhtemel boy ve yüz özellikleri gibi fiziksel görüntü tahmininde ise gizlilik sorunu olarak dikkate alınması gereken bir durumun olamayacağı ileri sürülmektedir. Bir kişinin görünümü DNA tiplendirme olmadan fark edilebilir olduğundan, fenotip tahmini için DNA polimorfizminin kullanılmasının tartışmalı olmaması gerektiği ifade edilmektedir. Kayser ve Schneider, saç ve göz rengi gibi özelliklerin özel bilgi olarak düşünülemeyeceğini, bu bilgilerin herkes tarafından biliniyor olduğunu dile getirmişlerdir.<sup>52</sup> Araştırmacılar aynı zamanda adli fenotiplendirme veya eksternal görsel karakterler olarak adlandırılan bu fenotipik tahminin sadece kaynağı bilinmeyen olay yeri örneklerine uygulanacağını, bu nedenle kişilik haklarına saldırı olarak düşünülemeyeceğini de ifade etmişlerdir.<sup>52</sup> Tutuklamalarda da fenotipik SNP profili değil, şüphelinin STR profilinin oluşturulacağı ve delil profili ile STR profilinin karşılaştırılarak kesin sonuca ulaşılacağı ifade edilmiştir.

Bütün bu açıklamalara karşın, fenotipe dayalı SNP'ler ile ata soyu belirteci SNP'lerinin kullanılması konusuna mesafeli yaklaşım söz konusudur. Avrupa ülkelerinden Hollanda ve Birleşik Krallık'ta fenotipik belirteçlerin kullanımı kabul görürken Belçika'da yasaktır.<sup>52</sup> ABD ise adli fenotiplendirme konusunda federal bir yasaya sahip değildir. Wyoming, Rhode Island ve Indiana gibi çeşitli eyaletlerde DNA'nın fiziksel bilgiyi ortaya çıkarmak için kullanılması yasaklanmıştır. Vermont'ta ise adli fenotiplendirme için DNA'nın kullanılması yasaklanmamıştır, ancak DNA'yı kullanarak genetik hastalıklara sebep olabilecek genlerle ilgili bilgi edinilmesi yasaktır.<sup>53</sup>

Koops ve Schellekens, adli amaçlı olarak izin verilen fenotiplendirme seviyesinin yazılı kurallar çerçevesinde olması gerektiğini ifade etmişlerdir.<sup>53</sup> Tanımlanmış kurallar dâhilinde adli fenotiplendirmeye izin veren tek ülkenin de Hollanda olduğu belirtilmektedir.<sup>41</sup> Bu ülkede kriminal araştırma-

larda saç ve göz rengi gibi dış görünüşe dayalı genetik özelliklerin kullanılmasına izin verilmiştir. Genetik hastalıklara yatkınlık, agresif davranışlara eğilim gibi sağlıkla ilgili konuların adli amaçlı araştırmalarda kullanılması Hollanda yasalarında izne tabii değildir.

## SONUÇ

Adli amaçlı kimliklendirmede SNP'lerin yakın gelecekte STR lokuslarına alternatif olarak kullanılacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte SNP'ler, ileri derecede parçalanmış DNA örnekleri ile akrabalık analizlerinde ayırım gücünü yükselt-

mede, kayıp ve kimliği meçhul kalıntıların kimlendirilmesi gibi zorlu adli olguların analizinde önemli bir rol üstlenebileceği gibi, şüpheli olmayan bazı olaylarda araştırma alanını daraltmak için hizmet edebilecektir. Özellikle ata soy belirteci SNP'ler ve fenotip belirteci SNP'ler adli soruşturmaya yön vermek gibi daha özelleşmiş uygulamalarda kullanılabilir. Çoğu zorlu biyolojik örneklerin genetik karakterizasyonunda objektif, güvenilir ve geçerli sonuçlar sağlayan araç seçeneğini artırmak için uygun SNP'lerin tanımlanması ve SNP analiz tekniklerinin geliştirilmesine yönelik daha fazla çabanın harcanması beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- Walsh SJ. Current and future trends in forensic molecular biology. In: Rapley R, Whitehouse D, eds. *Molecular Forensics*. 1<sup>st</sup> ed. England: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p.1-12.
- Goodwin W, Linacre A, Hadi S. Introduction to forensic genetics. *An Introduction to Forensic Genetics*. 2<sup>nd</sup> ed. England: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p.1-5, 17-24.
- Gill P, Buckleton J. Biological Basis for DNA Evidence. In: Buckleton J, Triggs CM, Walsh SJ eds. *Forensic DNA Evidence Interpretation*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, London, New York, Washington DC: CRC Press; 2005. p: 1-24.
- Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999;234(2):177-86.
- Miller RD, Phillips MS, Jo I, Donaldson MA, Studebaker JF, Addleman N, et al. High-density single-nucleotide polymorphism maps of the human genome. *Genomics* 2005;86(2): 117-26.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409(6822):928-33.
- Thorisson GA, Stein LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic Acids Res* 2003;31(1):124-7.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431(7011):931-45.
- Shumaker JM, Metspalu A, Caskey CT. Mutation detection by solid phase primer extension. *Hum Mutat* 1996;7(4):346-54.
- Hodgkinson A, Eyre-Walker A. Human triallelic sites: evidence for a new mutational mechanism? *Genetics* 2010;184(1):233-41.
- Gill P. An assessment of the utility of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for forensic purposes. *Int J Legal Med* 2001;114(4-5):204-10.
- Krawczak M. Forensic evaluation of Y-STR haplotype matches: a comment. *Forensic Sci Int* 2001;118(2-3):114-5.
- Budowle B, van Daal A. Forensically relevant SNP classes. *Biotechniques* 2008;44(5):603-8, 610.
- Applied Biosystems Life Technologies. AmpFISTR® Identifier® Plus PCR Amplification Kit User Guide. Publication Number: 4440211. USA: Applied Biosystems Life Technologies; 2015. p. 146.
- PowerPlex® 16 HS system. Technical manual, Revised 5/16.
- Applied Biosystems Life Technologies. AmpFISTR® MiniFiler™ PCR Amplification Kit User Guide. Publication Number: 4374618. USA: Applied Biosystems Life Technologies. 2012. p.136.
- Coble MD, Butler JM. Characterization of new miniSTR loci to aid analysis of degraded DNA. *J Forensic Sci* 2005;50(1):43-53.
- Budowle B. SNP typing strategies. *Forensic Sci Int* 2004;146(Suppl):S139-42.
- Sanchez JJ, Phillips C, Børsting C, Balogh K, Bogus M, Fondevila M, et al. A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. *Electrophoresis* 2006;27(9):1713-24.
- Dixon LA, Murray CM, Archer EJ, Dobbins AE, Koumi P, Gill P. Validation of a 21-locus autosomal SNP multiplex for forensic identification purposes. *Forensic Sci Int* 2005;154(1):62-77.
- Kidd KK, Kidd JR, Speed WC, Fang R, Furtado MR, Hyland FC, et al. Expanding data and resources for forensic use of SNPs in individual identification. *Forensic Sci Int Genet* 2012;6(5):646-52.
- Phillips C. Application of autosomal SNPs and indel in forensic analysis. In: Shewale JG, Liu RH, eds. *Forensic DNA Analysis Current Practices and Emerging Technologies*. 1<sup>st</sup> ed. Boca Raton, London, New York, Washington DC: CRC Press; 2013. p.279-310.
- Westen AA, Matai AS, Laros JF, Meiland HC, Jasper M, de Leeuw WJ, et al. Tri-allelic SNP markers enable analysis of mixed and degraded DNA samples. *Forensic Sci Int Genet* 2009;3(4):233-41.
- Phillips C, Amigo J, Carracedo Á, Lareu MV. Tetra-allelic SNPs: Informative forensic markers compiled from public whole-genome sequence data. *Forensic Sci Int Genet* 2015;19: 100-6.
- Ge J, Budowle B, Planz JV, Chakraborty R. Haplotype block: a new type of forensic DNA markers. *Int J Legal Med* 2010;124(5):353-61.
- Tomas C, Sanchez JJ, Castro JA, Børsting C, Morling N. Forensic usefulness of a 25 X-chromosome single-nucleotide polymorphism marker set. *Transfusion* 2010;50(10):2258-65.
- Sanchez JJ, Børsting C, Hallenberg C, Buchard A, Hernandez A, Morling N. Multiplex PCR and minisequencing of SNPs -- a model with 35 Y chromosome SNPs. *Forensic Sci Int* 2003;137(1):74-84.

28. Vallone PM, Butler JM. Y-SNP typing of U.S. African American and Caucasian samples using allele-specific hybridization and primer extension. *J Forensic Sci* 2004;49(4):723-32.
29. Brión M, Sanchez JJ, Balogh K, Thacker C, Blanco-Verea A, Børsting C, et al. Introduction of an single nucleotide polymorphism-based "Major Y-chromosome haplogroup typing kit" suitable for predicting the geographical origin of male lineages. *Electrophoresis* 2005;26(23):4411-20.
30. Wetton JH, Tsang KW, Khan H. Inferring the population of origin of DNA evidence within the UK by allele-specific hybridization of Y-SNPs. *Forensic Sci Int* 2005;152(1):45-53.
31. Ballantyne KN, van Oven M, Ralf A, Stoneking M, Mitchell RJ, van Oorschot RA, et al. MitDNA SNP multiplexes for efficient inference of matrilineal genetic ancestry within Oceania. *Forensic Sci Int Genet* 2012;6(4):425-36.
32. Frudakis T, Venkateswarlu K, Thomas MJ, Gaskin Z, Ginjupalli S, Gunturi S, et al. A classifier for the SNP-based inference of ancestry. *J Forensic Sci* 2003;48(4):771-82.
33. Phillips C, Salas A, Sánchez JJ, Fondevila M, Gómez-Tato A, Álvarez-Dios J, et al. Inferring ancestral origin using a single multiplex assay of ancestry-informative marker SNPs. *Forensic Sci Int Genet* 2007;1(3-4):273-80.
34. Phillips C, Freire Aradas A, Kriegel AK, Fondevila M, Bulbul O, Santos C, et al. Eurasiaplex: A forensic SNP assay for differentiating European and South Asian ancestries. *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(3):359-66.
35. Phillips C, Parson W, Lundsberg B, Santos C, Freire-Aradas A, Torres M, et al. Building a forensic ancestry panel from the ground up: The EUROFORGEN Global AIM-SNP set. *Forensic Sci Int Genet* 2014;11:13-25.
36. Santos C, Phillips C, Fondevila M, Daniel R, van Oorschot RA, Burchard EG, et al. Pacificplex: an ancestry-informative SNP panel centered on Australia and the Pacific region. *Forensic Sci Int Genet* 2016;20:71-80.
37. Tandon A, Patterson N, Reich D. Ancestry informative marker panels for African Americans based on subsets of commercially available SNP arrays. *Genet Epidemiol* 2011;35(1):80-3.
38. Phillips C. Forensic genetic analysis of bio-geographical ancestry. *Forensic Sci Int Genet* 2015;18:49-65.
39. Phillips C, Prieto L, Fondevila M, Salas A, Gómez-Tato A, Álvarez-Dios J, et al. Ancestry analysis in the 11-M Madrid bomb attack investigation. *PLoS One* 2009;4(8):e6583.
40. Butler JM. Single nucleotide polymorphisms and applications. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology*. 1<sup>st</sup> ed. Waltham, MA: Elsevier/Academic Press; 2011. p.347-69
41. Kayser M. Forensic DNA phenotyping: predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes. *Forensic Sci Int Genet* 2015;18:33-48.
42. Grimes EA, Noake PJ, Dixon L, Urquhart A. Sequence polymorphism in the human melanocortin 1 receptor gene as an indicator of the red hair phenotype. *Forensic Sci Int* 2001;122(2-3):124-9.
43. Frudakis T, Terravainen T, Thomas M. Multi-locus OCA2 genotypes specify human iris colors. *Hum Genet* 2007;122(3-4):311-26.
44. Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet* 2007;39(12):1443-52.
45. Sturm RA, Duffy DL, Zhao ZZ, Leite FP, Stark MS, Hayward NK, et al. A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the HERC2 gene determines human blue-brown eye color. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):424-31.
46. Eiberg H, Troelsen J, Nielsen M, Mikkelsen A, Mengel-From J, Kjaer KW, et al. Blue eye color in humans may be caused by a perfectly associated founder mutation in a regulatory element located within the HERC2 gene inhibiting OCA2 expression. *Hum Genet* 2008;123(2):177-87.
47. Kayser M, Liu F, Janssens AC, Rivadeneira F, Lao O, van Duijn K, et al. Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):411-23.
48. Liu F, van Duijn K, Vingerling JR, Hofman A, Uitterlinden AG, Janssens AC, et al. Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes. *Curr Biol* 2009;19(5):R192-3.
49. Walsh S, Liu F, Ballantyne KN, van Oven M, Lao O, Kayser M. IrisPlex: a sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information. *Forensic Sci Int Genet* 2011;5(3):170-80.
50. Walsh S, Lindenberg A, Zuniga SB, Sijen T, de Knijff P, Kayser M, et al. Developmental validation of the IrisPlex system: determination of blue and brown iris colour for forensic intelligence. *Forensic Sci Int Genet* 2011;5(5):464-71.
51. Walsh S, Liu F, Wollstein A, Kovatsi L, Ralf A, Kosiniak-Kamysz A, et al. The HlrisPlex system for simultaneous prediction of hair and eye colour from DNA. *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(1):98-115.
52. Kayser M, Schneider PM. DNA-based prediction of human externally visible characteristics in forensics: motivations, scientific challenges, and ethical considerations. *Forensic Sci Int Genet* 2009;3(3):154-61.
53. Koops BJ, Schellekens M. Forensic DNA phenotyping: regulatory issues. *Columbia Sci Technol Law Rev* 2008;9:158-202.