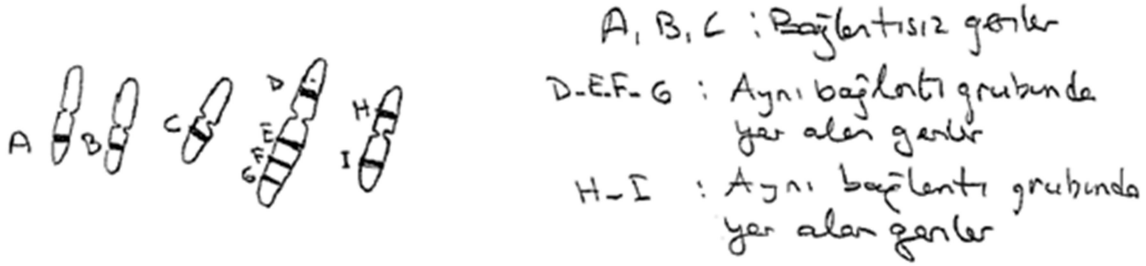


## 6 ÖKARYOTLARDA BAĞLANTI, KROSSING OVER VE GEN HARİTALAMA

Buraya kadar incelenen genler homolog olmayan kromozomlar üzerinde bulduklarından mayoz sırasında bağımsız olarak gametlere dağılmışlardır. Buna rağmen çoğu durumda belli genler aynı kromozom üzerinde bulunurlar. Bu genler (ve dolayısıyla kontrol ettikleri fenotipler) birlikte kalıtlanırlar. Aynı kromozom üzerinde bulunan genlerin bağlantı gösterdiği söylenir ve bu genler **bağlantılı genler** olarak isimlendirilirler. Bağlantılı genler bir bağlantı grubu içinde yer alırlar (Şekil 6.1).



Şekil 6.1: Bağlantılı genler ve bağlantı grupları.

Belli karakterler bakımından farklı fenotipler gösteren iki ebeveynden oluşan yavrular analiz edilerek ilgili karakterler bakımından atalara benzer olanlar ve farklı olanlar belirlenebilir. Atalardaki gen kombinasyonuna sahip olan yavrular **atasal tipler** ve atasal gen kombinasyonundan farklı bir kombinasyona sahip olanlar **rekombinant tipler** olarak adlandırılır. Sözelimi  $AB \times ab$  atalardan oluşan  $AB$  ve  $ab$  fenotiplerine sahip bireyler atasal tipler;  $Ab$  ve  $aB$  bireyler rekombinant tiplerdir. Rekombinant tiplerin oluştuğu süreç **genetik rekombinasyon** olarak adlandırılır. *Genetik analizler iki genin %50'nin çok altında genetik rekombinasyon gösterdiğini işaret ediyorsa iki genin bağlantılı olduğu kabul edilir.* Test çaprazlamalarıyla hangi genlerin birbirleriyle bağlantılı olduğu belirlenebilir ve kromozom için bir **bağlantı haritası** diğer bir ifade ile **genetik harita** hazırlanabilir. Genetik haritalar genetik analizlerde ve deneysel araştırmalarda farklı amaçlar için kullanılmaktadır.

### 6.1 Genetik Bağlantı

W. Bateson, E.R. Saunders ve R.C. Punnett 1905 yılında tatlı bezelye *Lathyrus odoratus* ile çalışırken bağımsız açılım ilkesine ters sonuçlar gözlediler. Tatlı bezelyede mor petal rengi ( $P$ ) kırmızı petal rengine ( $p$ ), uzun polen şekli ( $L$ ) yuvarlak polen şekline ( $l$ ) baskındır. Karakterler tek tek incelendiğinde  $PP \times pp$  çaprazlaması sonucu bütün petaller mor,  $LL \times ll$  çaprazlaması sonucu da bütün polenler uzun olmuştur. F1 bitkilerinin kendilenmesi sonucu ( $Pp \times Pp$ ) 381 F2 bitkisinden 305'i mor petalli 76'sı da kırmızı petalli olmuştur. Polen şekli için de aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu gözlenen oranlar beklenen 3:1 fenotip oranlarına tam olarak uymamaktadır. Her iki karakter bakımından heterozigot olan iki bitki çaprazlandığında (dihibrit çaprazlama:  $PpLl \times PpLl$ ) şu yavru fenotip oranları belirlenmiştir:

4 381	(% 69.5) mor petalli, uzun polenli
390	(% 5.6) mor petalli, yuvarlak polenli
393	(% 5.6) kırmızı petalli, uzun polenli
1 338	(%19.3) kırmızı petalli, yuvarlak polenli

Bir dihibrit çaprazlama yapıldığına göre eğer bağımsız açılım olsaydı fenotip oranları sırasıyla 9/16, 3/16, 3/16 ve 1/16 olması gerekirdi. Bu oranların yüzde olarak ifadesi sırasıyla %56.5, %18.75, %18.75 ve %6.25'dir. *Görüldüğü gibi gözlenen değerlerle beklenen değerler oldukça farklıdır,  $X^2$  testi yapılırsa hipotezin (dihibrit oranlarının) reddedileceği görülür.* Bu çalışmalar sonucunda bu iki genin (petal rengi geni ve polen şekli geni) bağımsız açılım prensibine uymadığı anlaşılmıştır. Bağımsız açılımın kaynağı mayoz bölünme sırasında taşıdıkları genlerle beraber farklı kromozomların birbirlerinden bağımsız olarak kutuplara gitmek üzere anafaz düzleminden ayrılması olduğuna göre bu iki gen aynı kromozom üzerinde yerleşik olmalıdır. *Dolayısıyla bağımsız açılım ilkesine uymayan genlerin bağlantılı oldukları düşünülmelidir.*

Aynı kromozom üzerinde bulunan genleri (bağlantılı genler) sembolize etmek üzere farklı uygulamalar mevcuttur. Bu uygulamalardan bu ders notlarında kullanılacak olanlar aşağıda verilmiştir:

<u>Metin içinde</u>	<u>Çaprazlama şemasında</u>
$ab/ab$	$\frac{a \ b}{a \ b}$
$w^+m^+/wm$	$\frac{w^+ \ m^+}{w \ m}$
$w^+m^+/l$	$\frac{w^+ \ m^+}{\phantom{w \ m}}$
$++/wm$	$\frac{+ \ +}{w \ m}$
$++/l$	$\frac{+ \ +}{\phantom{w \ m}}$

Yukarıdaki tatlı bezelye dihibrit çaprazlama sonuçlarının elde edilebilmesi için atalarda %44  $PL$ , %44  $pl$ , %6  $Pl$  ve %6  $pL$  gametlerinin oluşması gerekir. Eğer bağlantı tam olsaydı %6'lık  $Pl$  ve  $pL$  gametlerinin oluşmaması gerekirdi. Ata bireylerde bu gametlerin oluşumu şöyle açıklanabilir:

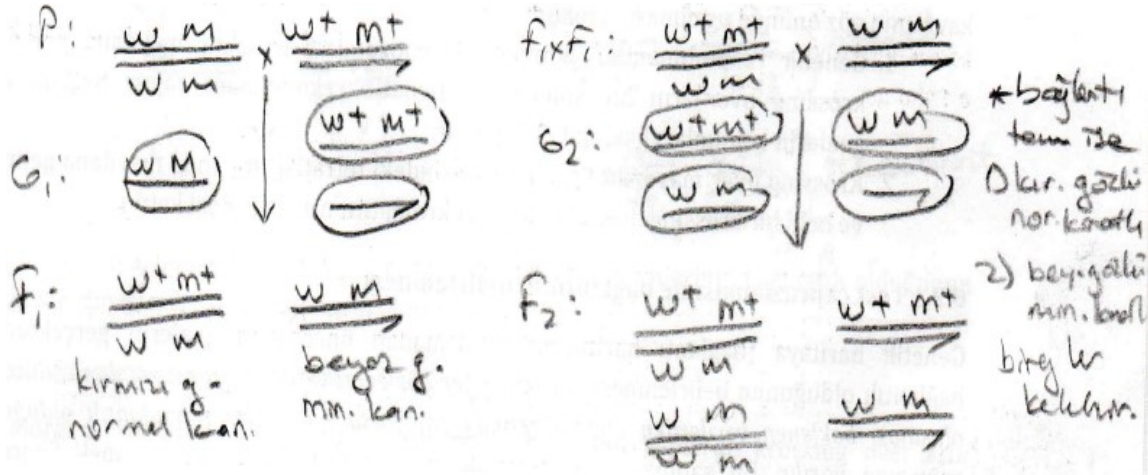
$\frac{P \ L}{p \ l}$	$G_1$	ve	$\frac{P \ L}{p \ l}$	$G_1$
	$\frac{P \ L}{p \ l}$ %44 %44 atasal gametler			$\frac{P \ l}{p \ L}$ %6 %6 rekombinant gametler

Rekombinant gametler kromozom üzerinde  $P$  ile  $L$  lokusları arasındaki bölgede meydana gelen bir krosing over sonucu oluşur. Bu gamet oranları göz önünde bulundu-

ru olduğunda tatlı bezelyede  $P$  ve  $L$  lokusları heterozigot olan iki birey çaprazlandığında beklenen yüzde fenotip oranlarının gözlenen oranlarla uyduğu görülür.

Eğer bağlantı tam olsaydı aynı homolog üzerinde bulunan allelerin daima aynı gamete gitmesi ve  $P1$  ve  $pL$  gametlerinin oluşmaması gerekirdi. Rekombinant gametlerin oluşması bağlantının tam olmadığını gösterir. Bu tip eksik (kısmi) bağlantılar, mayoz sırasında homolog kromozomların crossing over süreciyle parça değişimi yoluyla gerçekleşir

Morgan *Drosophila* ile yaptığı deneylerde bağlantı ve kısmi bağlantı konusunda önemli verilere ulaşmıştır. *Drosophila*'da beyaz göz geni ( $w$ ) ve minyatür kanat geni ( $m$ ) X kromozomu üzerindedir, dolayısıyla mayoz sırasında birlikte aynı gamete gitmeleri beklenir. Beyaz gözlü minyatür kanatlı bir dişi sinek yabancı tip (kırmızı gözlü, normal kanatlı) bir erkekle çaprazlanmıştır (Şekil 6.2). ( $wm/wm \times w^+m^+/ \wedge$ ). F1 bireylerinde dişiler yabancı tip ( $w^+m^+/wm$ ) erkekler beyaz gözlü minyatür kanatlı ( $wm/ \wedge$ ) olmuşlardır. F1'ler kendi aralarında çaprazlandığında eğer bağlantı tam ise F2'de sadece atasal tipler oluşmalıdır: Beyaz gözlü minyatür kanatlı sinekler ve kırmızı gözlü normal kanatlı sinekler.



Şekil 6.2: Tam bağlantı durumunda ( $w^+m^+/wm \times wm/ \wedge$ ) çaprazlamasının sonucu.

Fakat incelenen 2 441 sineğin 750'si beyaz gözlü minyatür kanatlı, 791'i kırmızı gözlü normal kanatlı olmuştur. Geriye kalan sineklerin 450'si beyaz gözlü normal kanatlı ve 450'si kırmızı gözlü minyatür kanatlı olmuştur. Dolayısıyla 1541 atasal tipe ( $wm$  ve  $w^+m^+$ ) karşılık 900 rekombinant ( $wm^+$  ve  $w^+m$ ) oluşmuştur. Bu değerlerden faydalananarak rekombinantların oranı belirlenebilir:

$$\begin{aligned} \text{Rekombinantların oranı} &= \frac{\text{Rekombinantların sayısı}}{\text{Toplam birey sayısı}} \times 100 \\ &= \frac{900}{2441} \times 100 = \%36.9 \end{aligned}$$

Bu rekombinant tipler X kromozomu üzerinde  $w$  ve  $m$  genleri arasında meydana gelen crossing over'lar sonucu oluşur.

Morgan bir diğer çalışmasında eşey bağlantılı (X bağlantılı) göz rengi ve vücut rengi genlerini analiz etmiştir. Saf döl beyaz gözlü sarı vücutlu bir dişi ile kırmızı gözlü gri vücutlu bir erkek çaprazlanmıştır (Kırmızı göz beyaz göze, gri vücut sarı vücuda baskın-

dır). F1 yavruları yabani tip dişiler ve beyaz gözlü sarı vücutlu erkeklerden oluşur. Bunlar çaprazlandığında elde edilen 2205 sineğin büyük bir kısmı atasal tiplerden (beyaz gözlü sarı vücutlu, kırmızı gözlü gri vücutlu) meydana gelmiş olup sadece % 1.3 oranında rekombinant tip (29 rekombinant birey) meydana gelmiştir. Bu sonuç, bu iki gen arasında daha az krossing over meydana geldiği anlamına gelir. Sonuç olarak Morgan göz rengi geni ile vücut rengi geninin kromozom üzerinde kanat şekli genine göre birbirlerine daha yakın oldukları sonucuna varmıştır.

Bu örneklerden de açıkça görüldüğü üzere genler arasındaki mesafe arttıkça krossing over oranı (buna bağlı olarak rekombinant tiplerin oranı) da artar. Atasal tiplerin oranı genellikle birbirine yakındır, yine rekombinantların sayıları da birbirine yakındır. Mayoz sırasında aynı kromozom üzerindeki bazı genlerin allelleri daima birlikte dağılırlar. Bunun nedeni genler birbirine yakınlaştıkça krossing over için gerekli mesafenin azalmasıdır.

## 6.2 Genlerin Kromozomlar Üzerine Yerleştirilmesi; Haritalama Teknikleri

Ökaryotik organizmalarda genlerin kromozomlar üzerindeki nisbi yerlerinin belirlenmesi amacıyla nasıl genetik deneyler yapılabileceğini incelemeyi önce iki temel kavramın göz önünde tutulması gerekir:

1. Genetik rekombinantlar homolog kromozomlar arasında meydana gelen krossing over'ların bir sonucudur. Genetik rekombinant sayısı bağlantılı genlerin konumları hakkında bilgi verir.
2. Krossing over mayozun Profaz I evresindeki tetradlar arasında meydana gelir ve belli bir krossing over olayına dört kromatitten sadece ikisi katılır.

### 6.2.1 Test çaprazlaması ile bağlantının belirlenmesi

Genetik haritaya (bağlantı haritasına) başlamadan önce ilgili genlerin gerçekten bağlantılı olduğunun belirlenmesi gerekir. *Eğer gözlenen veriler bağımsız açılım sonucu oluşması beklenen verilerden önemli oranda sapıyorsa bu genlerin bağlantılı olduğu sonucuna varılır.* Bu sapma da  $X^2$  testi ile belirlenir. Bağlantıyı belirlemek üzere kullanılacak en uygun çaprazlama test çaprazlamasıdır. Bir birey homozigot resesif bir bireyle çaprazlandığında, yavruların fenotiplerine homozigot resesif bireyin katkısı olmaz (tam baskınlık ilişkisi mevcut ise!).

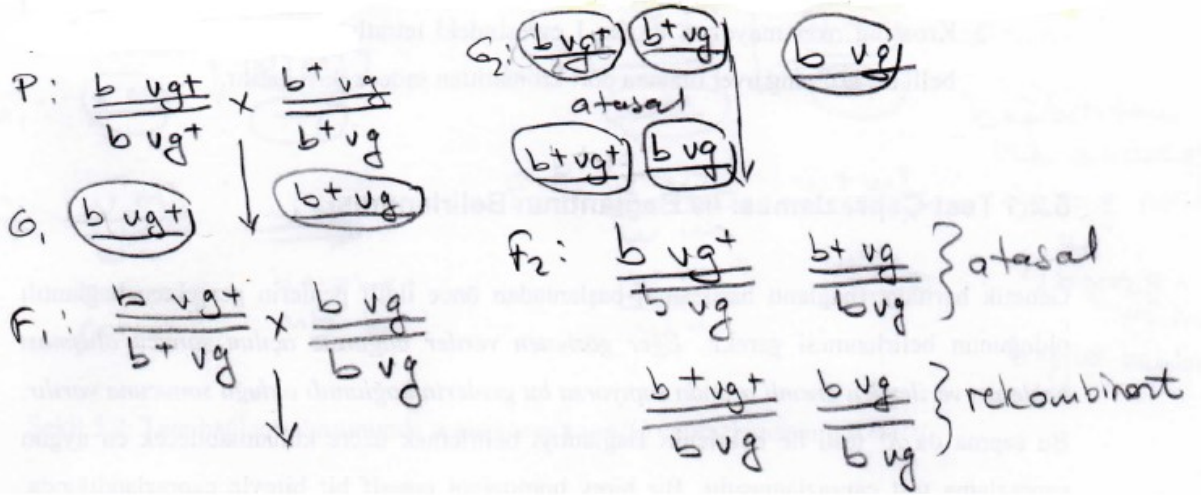
$\text{♀ } a^+/a \ b^+/b \times a/a \ b/b \ \text{♂}$  çaprazlamasının sonucu tamamen dişi bireyin genotipine bağlıdır.  $a^+b^+ : a^+b : ab^+ : ab$  fenotipleri oluşacak ve oran 1:1:1:1 olacaktır. Bu orandan, çok sayıda atasal tipler ( $a^+b^+$  ve  $ab$ ) ve az sayıda rekombinant tiplerin ( $a^+b$  ve  $ab^+$ ) oluşması şeklindeki sapmaların olması bu iki genin bağlantılı olduğunu işaret eder. Sapmaların "önemli" olduğu  $X^2$  testi ile belirlenir (1:1:1:1 hipotezi reddedilir).

*Drosophila*'da gerçek bir örnekle bağlantıyı gösterebiliriz:  $b$  bir resesif otozomal mutasyon olup homozigot durumda siyah vücut renginin oluşmasına neden olur.  $vg$  diğer bir otozomal resesif mutasyon olup homozigot durumda kıvrık kanatlılığa neden olmaktadır. Saf döl siyah normal kanatlı ( $b/b \ vg^+/vg^+$ ) sinekler saf döl gri kıvrık kanatlı ( $b^+/b^+ \ vg/vg$ ) sineklerle çaprazlanmıştır. Sonra F1 dişileri ( $b^+/b \ vg^+/vg$ ) siyah kıvrık ka-

natlı ( $b/b\ vg/vg$ ) erkeklerle çaprazlanmıştır (*Drosophila* erkeklerinde crossing over meydana gelmez!). Test çaprazlamasının sonucunda şu bireyler elde edilmiştir:

283	gri normal
1 294	gri kıvrık
1 418	siyah normal
241	siyah kıvrık

Bu genlerin bağımsız dağıldığını (farklı kromozomlar üzerinde olduğunu) varsayarsak test çaprazlaması sonucunda beklediğimiz fenotip oranları 1:1:1:1 olmalıdır.  $\chi^2$  testi ile bu hipotez sınanırsa ( $\chi^2 = 1489.99$ ) hipotezin reddedildiği görülür, yani sapmalar şansa bağlı olarak meydana gelmemiştir ve önemlidir. Dolayısıyla bu genler bağımsız ayrılmazlar ve alternatif hipotezler düşünmemiz gerekir. Bu alternatif hipotez bu genlerin bağlantılı olduğu şeklinde olabilir (Şekil 6.3).



Şekil 6.3: *Drosophila*'da vücut rengi ve kanat yapısı genlerinin bağlantılı olduğunun gösterilmesi ve rekombinantların oluşum şekli.

### 6.2.2 Genetik harita kavramı

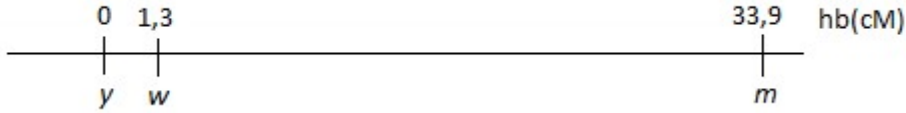
Morgan *Drosophila* ile yaptığı çalışmalarda bağlantılı genlerde crossing over'ların (dolayısıyla rekombinantların) sıklığının ilgili gen çiftleri için karakteristik olduğunu ortaya atmıştır. Beyaz göz geni ( $w$ ) ile minyatür kanat geni ( $m$ ) arasındaki crossing over sıklığı %36.9 iken beyaz göz geni ( $w$ ) ile sarı vücut geni ( $y$ ) arasındaki crossing over sıklığı %1.3 olmuştur. Bu sıklıklar allellerin hangi homolog üzerinde olduğuna bakılmaksızın aynı olmuştur. Yani heterozigot bir birey şu genotipleri gösterebilir:

$$w^+m^+/wm \text{ veya } w^+m/wm^+ \text{ veya } wm^+/w^+m$$

Birinci durumda, yabancı tip allellerin bir homolog, mutant allellerin de diğer homolog üzerinde bulunması *cis* konfigürasyonu olarak adlandırılır. Eğer homologlar ikinci durumda olduğu gibi bir yabancı tip bir de mutant allel taşıyorsa *trans* konfigürasyonu olarak adlandırılır. *Cis* konfigürasyonunda crossing over olduğunda  $w^+m$  ve  $wm^+$ , *trans* konfigürasyonunda  $w^+m^+$  ve  $wm$  rekombinantları oluşur. *Cis* ve *trans* konfigürasyonundan oluşan rekombinantların görünüşleri farklı olsa bile oranları değişmeyecek ve %36.9 olacaktır.

Gamet üretimi sırasında meydana gelen krossing over'lerden kaynaklanan rekombinant oranlarının bir genetik haritada iki gen arasındaki uzaklığın bir nicel ölçüsü olarak kullanılabileceği ilk defa Morgan'ın öğrencisi Alfred Sturtevant tarafından 1913 yılında ortaya atılmıştır. Bu uzaklık harita birimi (hb) olarak ölçülür. İki gen arasındaki %1'lik rekombinant oranı bir **harita birimi** olarak tanımlanır. Yani bir **harita birimi** her 100 ürününden biri rekombinant olan iki gen arasındaki uzaklıktır. Harita birimi bazen Morgan'ın hatırasına santi-Morgan (cM) olarak da ifade edilir.

Genler arasındaki uzaklıklar (krossing over'lar-rekombinantlar-) belirlenerek doğrusal gen haritaları yapılabilmektedir. İki gen arasındaki krossing over sıklığı iki gen arasındaki uzaklıkla doğru orantılı olacaktır. Yapılan ilk genetik harita *Drosophila*'nın beyaz göz rengi (*w*), minyatür kanat (*m*) ve sarı vücut rengi (*y*) genlerinin haritasıdır. *w* x *m* çaprazının rekombinat oranı %32.6, *w* x *y* rekombinant oranı %1.3 ve *m* x *y* rekombinat oranı %33.9 olarak belirlenmiştir. Bu verilere göre şöyle bir harita oluşur:

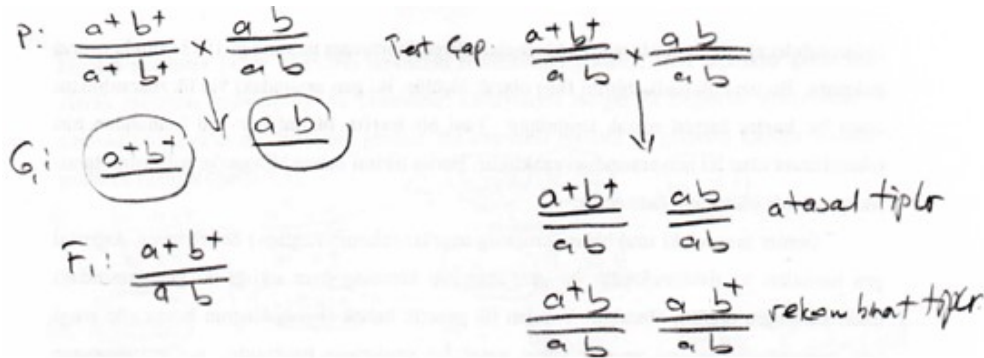


Rekombinasyon sıklığı, organizma ökaryot veya prokaryot olsun bütün genetik haritalama işlemlerinde kullanılır.

### 6.2.3 İki-nokta test çaprazlamasıyla gen haritalama

Yukarıdaki deneyden krossing over sonucu oluşan rekombinantların yüzdelerinin iki bağlantılı genin uzaklığının bir ölçüsü olarak kullanıldığını görüyoruz. Basit olarak ifade edilirse iki gen bakımından heterozigot bir bireyin test çaprazlaması sonucunda oluşan atasal ve rekombinant tipler belirlenir. Çaprazlamalar aşağıdaki gibi gerçekleştirildiğinde iki atasal ve iki rekombinant tipin oluşacağı görülür.

$a^+b^+$  ve  $ab$  fenotipleri krossover olmayan diploitlerden meydana gelmiştir ve yaklaşık eşit sayılarda meydana gelirler.  $a^+b$  ve  $ab^+$  fenotipleri rekombinant fenotipler olup homolog kromozomlar arasındaki tek krossover sonucu meydana gelmişlerdir ve sayıları da yaklaşık olarak eşittir. Tek krossing over olayı, krossing over olmama olayından daha nadir olarak meydana geldiğinden atasal tiplerin ( $a^+b^+$  ve  $ab$ ) sayısı rekombinant tiplerin ( $a^+b$  ve  $ab^+$ ) sayısından çok daha fazla olacaktır (Şekil 6.4).



Şekil 6.4: Cis konfigürasyonundaki bir heterozigot bireyin test çaprazlaması sonucu oluşan atasal ve rekombinant tipler.

İki nokta test çaprazlaması farklı durumlara uygulanırken bazı özel noktalar göz önünde bulundurulmalıdır. Sözelimi eğer mutant allel baskın ise;

$$\frac{A B}{A^+ B^+} \times \frac{A^+ B^+}{A^+ B^+} \text{ şeklinde bir test çaprazlaması yapılır (A, A+'ya ve B, B+'ya baskın).}$$

X bağlantılı genlerle çalışılırken;

$$\frac{a^+ b^+}{a b} \times \frac{a b}{a b} \text{ şeklinde test çaprazlaması yapılır.}$$

X bağlantılı dominant genlerle çalışılırken;

$$\frac{A B}{A^+ B^+} \times \frac{A^+ B^+}{A^+ B^+} \text{ şeklinde bir test çaprazlaması yapılır.}$$

Her durumda da test çaprazlaması sonucunda iki atasal, iki de rekombinant tip meydana gelecektir. (Atasal ve rekombinantların fenotipleri genlerin *cis* ve *trans* durumlarına göre değişir). Rekombinat tiplerin toplam yavrular içindeki oranı (yüzdesi = sıklığı) şu formülle hesaplanır:

$$\% \text{ Rekombinantlar} = \frac{\text{Rekombinantların Sayısı}}{\text{Yavruların Toplam Sayısı}} 100$$

Rekombinantların yüzdesi doğrudan harita birimi olarak ifade edilir.

İki nokta haritalama metodu, iki gen birbirine yakınsa daha iyi sonuç verir. Ayrıca doğruluk derecesini artırmak için çok sayıda yavru elde edilmelidir. Sonuçta genler bağlantı grupları şeklinde doğrusal olarak sıralanır. Genlerin bağlantı grupları içindeki sıralanışı kromozom üzerindeki sıralanışını yansıtır.

### 6.2.3.1 Bir genetik haritanın oluşturulması

Genetik haritalama kromozom üzerindeki belli iki nokta (iki gen) arasında mayoz sırasında meydana gelen crossing over sayısına dayanır. Buradaki varsayım kromozom boyunca crossing over'ların rasgele meydana geldiğidir. Gerçekte kromozomlar üzerinde bazı bölgelerde crossing over oranlarının değiştiği bilinmektedir. Dolayısıyla crossing over sayısıyla belirlenen genetik haritalarla moleküler yöntemlerle belirlenen fiziksel DNA haritaları arasında farklar olabilir. Ama bir genelleme olarak crossing over'ın rasgele meydana geldiği varsayılır.

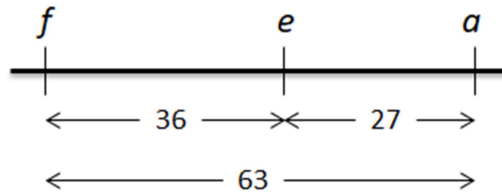
İki gen arasındaki rekombinasyon oranı genetik çaprazlamaların sonuçlarını tahmin etmemize yardım eder. Sözelimi iki gen ( $a^+b^+/ab$ ) arasındaki rekombinasyon oranı %20 ise bu heterozigot bireyde oluşan gametlerin (bir test çaprazlamasında!) %20'sinin  $a^+b$  ve  $ab^+$  şeklinde olduğunu gösterir. Yine eğer crossing over rasgele meydana geliyorsa iki gen arasında birden fazla crossing over oluşumu da mümkündür. Yukarıdaki örnekte  $a$  ve  $b$  genleri arasındaki çift crossing over oranı  $0.2 \times 0.2 = 0.04$  (%4) olacaktır (olasılığın çarpım kuralı). Üçlü crossing over oranı ise  $0.2 \times 0.2 \times 0.2 = 0.008$  (% 0.8) olacaktır.

Bir test çaprazlamasındaki rekombinantların oranı %50'yi geçemez. Eğer atasal tipler ve rekombinant tiplerin her ikisinin de oranı %50 ise bu durumda iki açıklama yapılabilir:

1. Genler farklı kromozomlar üzerinde bulunabilir.
2. Genler aynı kromozom üzerinde bulunur (bağlantılıdır) ancak kromozom üzerindeki konumları uzak olduğundan her mayoz bölünmede bu iki gen arasındaki DNA bölgesinde en azından bir krosing over olması hemen hemen kesindir.

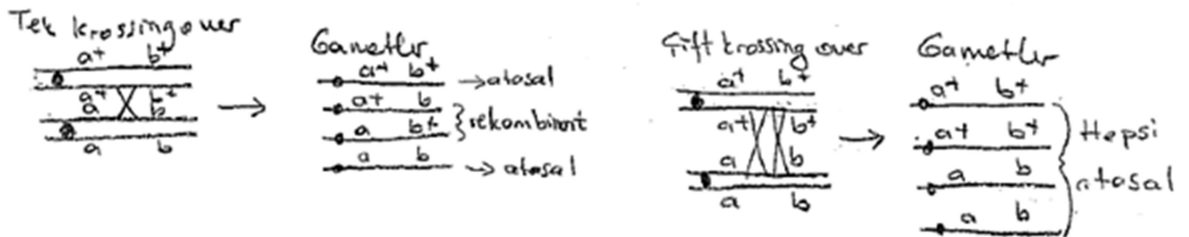
Bağlantılı genlerdeki %50 rekombinasyon oranı tek krossover yanında iki zincir çift krossover ve dört zincir çift krosingover olaylarının sonucu olarak da meydana gelir (Krosingover tetrad evresinde oluşur!).

Genler birbirine çok yakın ise bu genler arasında hiç krosing over meydana gelmeyebilir. Eğer iki gen test çaprazlaması sonucunda %50 rekombinasyon gösteriyorsa bu genlerin bağlantılı olup olmadığını anlamak için ilave verilere ihtiyaç vardır. Bunun için daha fazla genle çalışmak gerekir. Sözelimi  $f$  ve  $a$  genleri arasındaki rekombinasyon yüzdesinin 50 olduğunu varsayalım. Eğer  $a$  geni ile  $e$  geni arasındaki rekombinasyon %27 ve  $e$  geni ile  $f$  geni arasındaki rekombinasyon %36 olarak belirlenmişse bu genlerin ( $f, a, e$ ) bağlantılı olduğuna karar verilir.



Yukarıda da görüldüğü gibi  $f$ - $a$  arası rekombinasyonun %50 olarak gözlenmesine rağmen  $a$ - $e$  ve  $e$ - $f$  arasındaki rekombinasyonların oranı %63 olmuştur. (Gerçekte  $f$ - $a$  uzaklığının  $a$ - $e$  +  $e$ - $f$  uzaklığının toplamı olması beklenir). Bu farklılığın nedeni kromozom üzerindeki iki nokta arasında meydana gelen çoklu krosing over'lerdir.

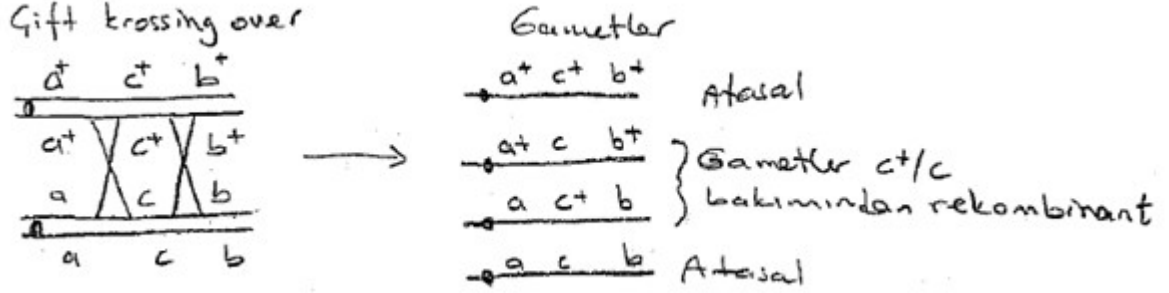
Çift sayıda krosing over'lar (2, 4, 6...) iki gen arasındaki rekombinasyonların fenotipik olarak görülmesini engeller ancak tek sayıdaki (1, 3, 5...) krosing over'larla oluşan genetik rekombinasyonlar fenotipik olarak görülebilir (Şekil 6.5). Dolayısıyla rekombinasyon oranı ile genetik harita arasındaki tam bir ilişki eğer tek krosing over olursa mümkün olabilir. Tek krosing over durumu eğer genler çok sıkı bağlantılı ise yani birbirine çok yakınsa gerçekleşir, uzaklık arttıkça yani bağlantı azaldıkça bu doğrusal ilişki de azalır.



Şekil 6.5: Cis konfigürasyonundaki bir heterozigotta tek krosing over ve çift krosing over sonucu meydana gelecek rekombinasyonlar.



Haritalamadaki bu zorluk nasıl aşılabilir? 10 hb veya daha az uzaklıktaki genler arasında çift crossing over nadiren oluşur, dolayısıyla yakın genlerle çalışarak bu zorluk ortadan kaldırılabılır. Bu zorluğun aşılmasında diğer bir yol bir kromozomun nispeten kısa bir bölümünde yer alan üç gen kullanılarak gerçekleştirilen **üç nokta test çaprazlaması** ile veri toplamadır (Şekil 6.6).



Şekil 6.6: Bir çift crossing over'da ortadaki genin kenarlardaki genlere göre konumunun değişmesi.

Teorik örneğimizde  $a^+b^+/ab$  genleri arasında üçüncü bir allelik çift ( $c^+/c$ ) olduğunu varsayarsak  $a$  ile  $b$  arasında meydana gelecek çift crossing over'i  $c^+/c$  allelik çiftini takip ederek belirleyebiliriz.

#### 6.2.4 Üç nokta test çaprazlamasını kullanarak kromozom haritalama

Diploit organizmalarda üç nokta test çaprazlaması bir üçlü heterozigot ile üçlü homozigot resesifin çaprazlanmasıdır. Tipik bir üç nokta test çaprazlaması şöyle olabilir:

$$\begin{array}{c} + + + \\ a b c \end{array} \times \begin{array}{c} a b c \\ a b c \end{array} \text{ (mutant alleler çekinik)}$$

Eğer mutant allel baskın ise şöyle bir test çaprazlaması yapılır:

$$\begin{array}{c} + + + \\ a B c \end{array} \times \begin{array}{c} a + c \\ a + c \end{array}$$

Haploit ökaryotik organizmalarda da üç nokta haritalama yapılır ancak test çaprazlaması yapmak gerekmez.

Bir bitkinin meyve fenotiplerini kontrol eden üç bağlantılı geni düşünelim: Birinci genin bir  $p$  resesif alleli mor meyve rengini oluştururken yabani tip allel sarı meyve rengini oluşturur. İkinci bir genin  $r$  resesif alleli yuvarlak meyve oluştururken yabani tip alleli uzun meyve oluşturur. Üçüncü genin  $j$  resesif alleli sulu meyve oluşumunu sağlarken yabani tip allel kuru meyve oluşturur. Haritalama için yapılması gereken ilk iş genlerin kromozom üzerindeki doğru sırasını bulmak ve sonra bu genler arasındaki uzaklığı belirlemektir. Bu işlemleri gerçekleştirebilmek için, öncelikle bir üçlü heterozigot ( $+++/prj$ ) ve üçlü homozigot resesif ( $prj/prj$ ) elde ederek bunların çaprazlaması sonucu oluşan farklı fenotip sınıflarına ait yavruların sayılarının belirlenmesi gereklidir.

Çaprazlamadaki her gen yavrularda iki farklı fenotip oluşturduğuna göre yavrular arasında  $2^3 = 8$  fenotip sınıfı görülecektir. Bu aynı zamanda olası bütün fenotip oranlarını ifade eder (Şekil 6.7). Bir deneyde her zaman bu fenotip oranlarının hepsi oluşmayabilir. Böyle bir deneyde teorik olarak beklenen ancak gözlenemeyen fenotip de önemlidir ve temsil edilme sayısı olarak 0 (sıfır) alınmalıdır.

**Gen sırasının belirlenmesi:** Üç gen arasındaki uzaklığı belirlemek için ilk basamak gen sırasının belirlenmesi, yani hangi genin ortada olduğunun belirlenmesidir. Yukarıdaki meyve karakterleri örneğinde üçlü heterozigot ata *cis* konfigürasyonundadır, yani  $+++/prj'$ 'dir. (Niçin?!). Diğer ata üç gen bakımından da resesif olduğundan yavruların fenotipleri heterozigot atanın üreteceği gametlere bağlıdır. Yavrular arasındaki atasal tipler incelenerek atanın *cis* mi yoksa *trans* mı olduğu belirlenebilir.

Aşağıdaki şekilde (Şekil 6.7) *cis* durumunda üç gen bakımından heterozigot olan bir bitki ile homozigot resesif bir bitkinin çaprazlanması sonucu oluşan yavru fenotip sınıfları ve temsil sayıları verilmektedir. Buradan anlaşılacağı üzere sınıf 1 ve sınıf 2 atasal tiplerdir (Sayıları en fazla olan iki sınıf). Sınıf 1  $+++$  ve  $prj$  gametlerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Sınıf 2'de her iki atadan gelen  $prj$  gametlerinin birleşmesiyle meydana gelmiştir. Bu iki sınıf mayoz sırasında hiç krosing over oluşmadan (ilgili genlerin bulunduğu bölgede!) meydana gelen gametlerin birleşmesi sonucu oluşmuştur. Belli bir lokusta meydana gelen çift krosing over'ların sayısı, aynı lokusta meydana gelecek tek krosing over'ların sayısından daha az olacaktır. Bu nedenle çift krosing over sonucu oluşan gametler en az mevcut olan gametler olacaktır. Dolayısıyla yavrular arasında en az temsil edilen iki sınıf çift rekombinanttır. Şekilde  $++j$  ve  $pr+$  sınıfları (sınıf 7 ve sınıf 8) çift rekombinant sınıflarını oluşturur.

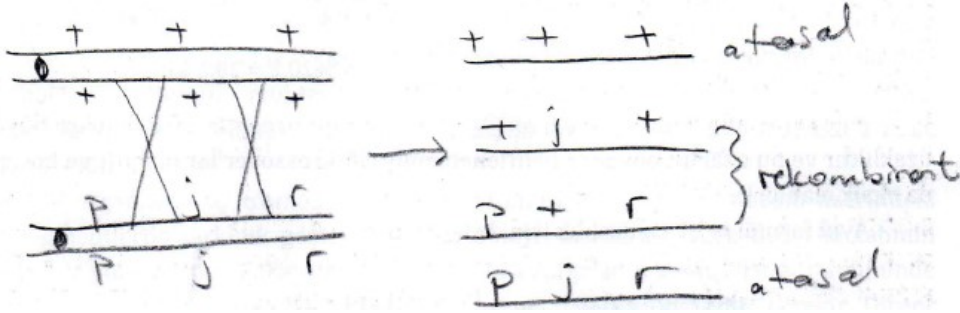
$$\begin{array}{ccc} & \text{Ata 1} & \text{Ata 2} \\ & \underline{+++} & \underline{prj} \\ \text{Atasal Nesil} & \times & \\ & \underline{prj} & \underline{prj} \\ & \text{Sarı, uzun kuru} & \text{Mor, yuvarlak, sulu} \\ & \text{(yabani tip)} & \end{array}$$

Test çaprazlaması yavruları (F1):

Yavru Tipleri	Sınıf	Fenotip	Birey sayısı	Heterozigot atanın oluşturduğu gametler
Atasal Tipler	1	Yabani tip (sarı, uzun, kuru)	179	$+++$
	2	Mor, yuvarlak, sulu	173	$prj$
Rekombinant tipler	3	Mor, uzun, kuru	52	$p++$
	4	Sarı, yuvarlak, sulu	46	$+rj$
	5	Mor, uzun sulu	22	$p+j$
	6	Sarı, yuvarlak, kuru	22	$+r+$
	7	Sarı, uzun, sulu	4	$++j$
	8	Mor, yuvarlak, kuru	2	$pr+$

Şekil 6.7: Üç nokta haritalama için teorik analiz verileri.

İki nokta test çaprazlama yöntemindeki teorik örneğe dönersek aynı kromatitler arasında meydana gelen çift crossing over'ın ortadaki genin konumunu değiştirdiğini ancak kenardaki genlerin konumlarında bir değişikliğin olmadığını görürüz. Dolayısıyla  $p$ ,  $r$  ve  $j$  genleri ortada olan gen yer değiştirecek şekilde düzenlemeli ki sınıf 7 ve sınıf 8 fenotiplerini oluşturan gametler oluşabilsin. Gen sırasını belirleyebilmek için heterozigot atada allellerin *cis* mi yoksa *trans* mı olduğunu bilmemiz gerekir. Crossing over olmayan gametler  $+++$  ve  $prj$  olduğuna göre örneğimizde atasal heterozigot *cis* konfigürasyonundadır. Çift krossover sonucu oluşan gametler ise  $++j$  ve  $pr+$ 'dir. Atasal gametlerle çift krossover gametlerini karşılaştırdığımızda yer değiştiren (konumu değişen) allel  $j$  allelidir ve dolayısıyla ortadaki gen  $j$  genidir. Doğru gen sıralaması da  $pjr$  şeklindedir (Şekil 6.8).



Şekil 6.8:  $pjr$  lokusunda çift rekombinasyon sonucu gametlerin düzenlenişi ve ortadaki genin belirlenmesi.

**Genler arasındaki harita uzaklığının belirlenmesi:** Doğru gen sırasına göre veriler aşağıdaki gibi yeniden düzenlenebilir (Şekil 6.9). Anlatım kolaylığı bakımından  $p$  ile  $j$  arasındaki bölgeye bölge 1 ve  $j$  ile  $r$  arasındaki bölgeye de bölge 2 denecektir.

$$\text{Atasal Genotip} \quad \frac{+++}{pjr} \times \frac{pjr}{pjr}$$

F1:

Sınıf	Heterozigot atanın oluşturduğu gametler	Birey sayısı	Orijin
1	$+++$	179	Atasal, crossing over yok
2	$pjr$	173	
3	$p++$	52	Rekombinant $p-j$ arası krossover
4	$+jr$	46	
5	$pj+$	22	Rekombinant $j-r$ arası krossover
6	$++r$	22	
7	$+j+$	4	Rekombinant
8	$pr+$	2	Çift krossover

Şekil 6.9: Üç nokta haritalama için doğru gen sırasına göre düzenlenmiş veriler.

Her defasında iki gen arasındaki krossover (genetik rekombinasyon) sayıları kullanılarak iki gen arasındaki uzaklık hesaplanacaktır. Herhangi iki gen arasındaki krossing over'ları hesaplariken, hesaba çift krossing over'lar da (sınıf 7 ve sınıf 8) katılacaktır. Çünkü her çift krossing over oluşurken bu krossing over'lardan biri bölge 1'de diğer de bölge 2'de meydana gelmek durumundadır. (Üç nokta test çaprazlaması yapmanın gerekçesi de budur, çift krossing over'ları da hesaba katmak!). Yan yana iki gen arasındaki krossing over yüzdesi şu formülle hesaplanır:

$$\text{Rekombinasyon oranı (hb)} = \frac{\text{İki gen arasındaki tko} + \text{çko}}{\text{Toplam yavru birey sayısı}} 100$$

$$\begin{aligned} p - j \text{ arası rekom. oranı} &= \frac{(52 + 46) + (4 + 2)}{500} 100 = \frac{98 + 6}{500} 100 = \\ &= \frac{104}{500} 100 = \%20.8 = \mathbf{20.8 \text{ hb}} \end{aligned}$$

$p$  ile  $j$  arasındaki uzaklık 20.8 hb'dir. (Bu teorik bir örnektir. 20.8 oldukça büyük bir uzaklıktır ve bu uzaklık boyunca belirlenememiş çift krossover'lar olabilir ve hesaplama da eksik olabilir!).

Aynı formül  $j-r$  arası uzaklık için de kullanılır:

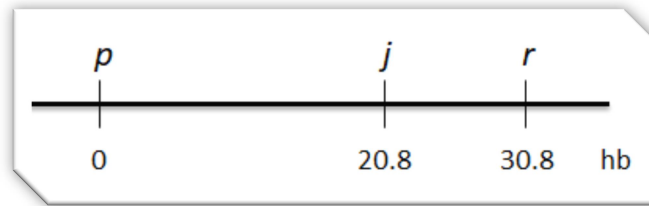
$$\begin{aligned} j - r \text{ arası rekom. oranı} &= \frac{\text{tko}(j - r) + \text{çko}}{\text{Toplam yavru sayısı}} 100 = \frac{(22 + 22) + (4 + 2)}{500} 100 = \\ &= \frac{50}{500} 100 = \%10.0 = \mathbf{10.0 \text{ hb}} \end{aligned}$$

Dolayısıyla  $j$  ile  $r$  arasındaki uzaklık 10.0 hb'dir.

Kenarlardaki iki gen arasındaki uzaklıklar ortadaki genle yanlardaki genler arasındaki uzaklıkların toplamına eşittir. Bu uzaklık doğrudan yavru sayılarından da hesaplanabilir, bu durumda bütün krossing over'ları içeren şu formül uygulanır:

$$\begin{aligned} \text{Kenarlardaki genler arasındaki uzaklık} &= \frac{\text{tko (bölge 1)} + (\text{çko}) + \text{tko(bölge 2)} + (\text{çko})}{\text{Toplam yavru birey sayısı}} 100 \\ &= \frac{\text{tko (bölge 1)} + \text{tko(bölge 2)} + 2(\text{çko})}{\text{Toplam yavru birey sayısı}} 100 \\ &= \frac{52 + 46 + 22 + 22 + 2(4 + 2)}{500} 100 = \frac{98 + 44 + 2(6)}{500} 100 = \mathbf{30.8 \text{ hb}} \end{aligned}$$

Bu veriler kullanılarak bir genetik harita oluşturulabilir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10:  $pjr$  bölgesinin bağlantı haritası.

### 6.2.5 Direnç ve rastlantı

Üç nokta haritalama kromozom üzerinde genlerin yerlerini göstermenin yanında rekombinasyon mekanizması hakkında da bazı bilgiler verir.  $p$  ile  $j$  arasındaki uzaklığın 20.8 hb olmasının anlamı gametlerin % 20.8'inin (0.208'inin) rekombinant olduğu, aynı şekilde  $j$  ile  $r$  arasındaki % 10'luk uzaklığın da anlamı gametlerin % 10'unun (0.100'ünün) rekombinant olduğudur. Bölge 1'deki ( $p-j$  arası) ve bölge 2'deki ( $j-r$  arası) crossing over'ların birbirinden bağımsız olarak meydana geleceklerinden hareketle teorik olarak çift rekombinasyon oranının  $0.208 \times 0.100 = 0.0208$  olacağı söylenebilir. Gerçekte gözlenen çift rekombinantların oranı (sınıf 7 ve sınıf 8'in oranı) 0.0120'dir (%1,2; 6/500). Bu farklılık basit bir deneysel yanlışlık veya örnekleme eksikliğinden kaynaklanmaz, kromozomlar üzerinde beklenen sayıda rekombinasyon gerçekleşmemesinden kaynaklanır. Mayotik tetratin (Profaz I) bir bölgesinde crossing over oluştuğunda, yakındaki diğer bir bölgede crossing over oluşma olasılığı azaltılmaktadır. Bunun muhtemel nedeni kromatitlerin kırılması ve yeniden birleştirilmesinin engellenmesidir. Bu olay **kiyazma direnci** veya **kromozomal direnç** olarak adlandırılır.

Çoğu organizmada, kromozomdan kromozoma hatta aynı kromozom üzerindeki farklı segmentlerde farklılık göstermesinden dolayı, direncin gerçek değerini tahmin etmenin bir yolu yoktur. Fakat gen haritalarında çaprazlama sonuçlarının tahmininde kullanışlı olması bakımından harita boyunca direnç değerini bilmemiz gerekir. Direnç değerini ifade etmede genel bir yol **rastlantı katsayısıdır**:

$$\text{Rastlantı Katsayısı} = \frac{\text{Gözlenen çko sayısı (veya oranı)}}{\text{Beklenen çko sayısı (veya oranı)}}$$

$$\text{Direnç} = 1 - \text{Rastlantı Katsayısı}$$

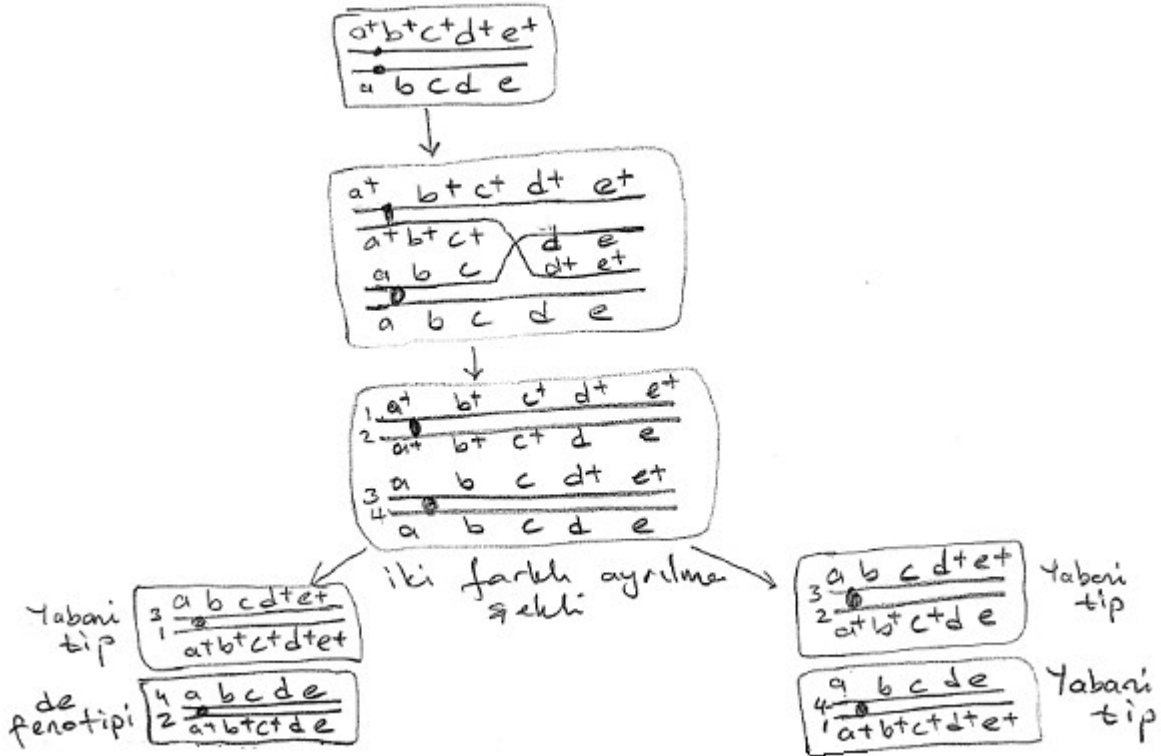
Rastlantı katsayısı 0 ile 1 arasında değişir ve şu şekilde ifade edilir: Rastlantının 1 olmasının anlamı verilen bir bölgedeki beklenen bütün çift crossing over'ların meydana geldiğidir; hiç direnç yoktur dolayısıyla direnç değeri sıfırdır ( $1-1 = 0$ ). Eğer rastlantı katsayısı sıfır ise beklenen çift crossing over'ların hiçbiri meydana gelmemiş demektir. Bu durumda tam bir direnç vardır, incelenen bölgedeki birinci crossing over ikinci crossing over'ı engellemektedir. Bu durumda direnç değeri 1'dir ( $1-0 = 1$ ).

Burada görüldüğü gibi rastlantı katsayısı ile direnç ters orantılıdır. Yukarıdaki örnekte rastlantı katsayısı 0.577'dir ve direncin 0.423 olduğu ( $1-0.577$ ) anlamına gelir. Çaprazlamada beklenen çift crossing over'ların sadece % 57.7'si meydana gelmiştir.

### 6.3 Mitotik Rekombinasyon

Deneysel kanıtlar bazı organizmalarda mayoz sırasında olduğu gibi mitoz sırasında da krosing over meydana geldiğini göstermektedir. **Mitotik krosing over** ilk defa 1936 yılında Curt Stern tarafından *Drosophila*'nın eşeye bağlı vücut rengi ve tüy şekli karakterleri üzerinde çalışırken belirlenmiştir.

Mitotik krosing over (mitotik rekombinasyon) sadece diploit hücrelerde görülür. Mayoz bölünmenin dört kromatitli evresine benzer olan mitoz evresinde meydana gelir. Dört kromatitli safhada (profaz) aynı homolog çiftinin kromatitleri arasında parça değişimi gerçekleşir. Bu parça değişiminden sonra ilgili kromatitlerin oryantasyonu oluşacak hücrelerin genotipini dolayısıyla fenotipini belirler. Şekil 6.11'de krosing over ve olası segregasyon tipleri gösterilmektedir. Krosing over olayında krosing over noktası ile kromozomun kolunun ucuna doğru yerleşik olan genler etkilenir, diğer taraftaki genler etkilenmez. İki segregasyon seklinden birinde rekombinasyon fenotipte görülüyorken diğerinde görülmez.

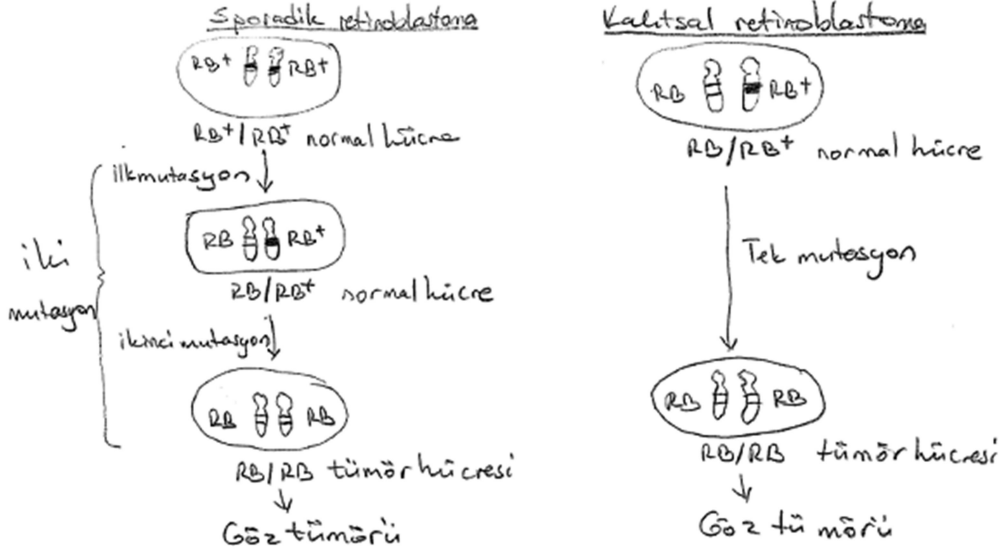


Şekil 6.11: Mitotik rekombinasyon mekanizması

İnsanlarda retinoblastoma mitotik rekombinasyonun bir sonucu olabilir. Retinoblastoma çocukluk göz kanseridir. Doğumdan dört yaşa kadar ortaya çıkar. Eğer erken teşhis edilirse gama ışınlarıyla hastaların yüzde doksanında tamamen yok edilebilmektedir. Retinoblastomanın iki tipi vardır. Sporadik retinoblastoma (kalıtlanmayan) vakaların %60'ını oluşturur, herhangi bir bireyde rasgele meydana gelir, bireyin aile geçmişinde herhangi bir vaka yoktur. Bu durumda gözlerden sadece birinde tümör oluşur. Kalıtsal retinoblastoma vakaların %40'ını oluşturur ve her iki gözde de tümör oluşur. Germ hücrelerinden kaynaklandığından ilgili aileye ait nesillerde bir yatkınlık mevcuttur.

Pedigri analizleri tek bir genin retinoblastomadan sorumlu olduğunu göstermektedir. Retinoblastoma geninin (*RB*) her iki kopyası da genomda birbirinden bağımsız olarak mutasyona uğradığında retinoblastoma oluşur. Sporadik retinoblastomada başlangıçta ilgili bireyin allellerinden her ikisi de yabani tiptir ( $RB^+/RB^+$ ) (Şekil 6.12). Bu her

iki allele de mutasyon meydana geldiği zaman retinoblastoma oluşur. Kalıtsal retinoblastomada ise ilgili bireyin genotipi heterozigottur ( $RB/RB^+$ ). Bu durumda tek bir mutasyon retinoblastomanın oluşumu için yeterlidir. Yapılan kromozom çalışmalarında kanserli bireylerin 13. kromozomunun q14 bölgesinde (p kromozomun kısa kolu, q uzun kolu) bir delesyonun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca  $RB$  geninin de 13. kromozom üzerinde olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak  $RB$  geninin bir tümör-baskılayıcı gen olduğu ve retinal hücrelerin kontrolsüz gelişimini engellediği düşünülmüştür. Daha sonra rekombinant DNA teknikleriyle  $RB$  geni klonlanmış ve çekirdekte gen ekspresyonunu kontrol eden bir proteini kodladığı belirlenmiştir.



Şekil 6.12: Sporadik ve kalıtsal retinoblastomanın genetik esasını açıklamak için önerilmiş bir model.

En çarpıcı gözlem kalıtsal retinoblastoma hastalarında  $RB$  mutant genlerin analizi ile ortaya çıkmıştır. Her iki mutant allel de aynı tip mutasyonu taşır. Bu aynılığın rasgele meydana gelme (delesyon, eklenme, değişme gibi) olasılığı çok düşüktür. Dolayısıyla bu noktada heterozigot bireylerde ( $RB/RB^+$ ) mitotik rekombinasyon sonucu birbirinin aynısı iki mutant allelin ( $RB/RB$ ) bir arada bulunması mümkün olabilir. Retinoblastoma oluşma nedeni olarak sunulan birkaç mekanizmadan birisi de bu açıklanan mitotik rekombinasyon mekanizmasıdır. Ayrıca  $RB$  geni belirlenen ilk insan kanser genidir.

#### 6.4 İnsan Kromozomlarında Gen Haritalama

Pratik ve etik nedenlerden dolayı insanlarda diğer organizmalardaki gibi kontrollü genetik haritalama deneylerinin yapılması mümkün değildir. Buna rağmen mevcut verilerle insan genlerinin haritalanmasına çalışılmıştır. X kromozomu üzerindeki genlerin çoğunun konumu eşeyler arasındaki kromozom içeriği farkından faydalanılarak belirlenmiştir. Buna rağmen pedigr analizleri, belli bir otozomal genin hangi kromozom üzerinde olduğuna ilişkin bilgi vermez. Bazı bağlantı grupları belirlendiyse bile bu bağlantı gruplarının 22 otozomdan hangisi üzerinde olduğuna karar verilememiştir.

Daha sonra kültüre alınmış kemirici (fare gibi) hücreleriyle insan hücrelerinin füzyonu esasına dayanan tekniklerle gen haritalama çalışmaları yapılmıştır. İnsan hücreleriyle kültüre alınmış kemirici hücrelerinin füzyonu tekniği **somatik hücre hibridizasyonu** olarak adlandırılır. İnsan hücresi ile kemirici hücresi polietilen glikol yardımıyla birleşmeye zorlanır. Bu hibrit hücre iki çekirdeğe sahiptir. Sonra bu iki çekirdek füzyonla birleşir. Kemirici ve insan kromozomlarını taşıyan bu çekirdeğe **sinkron çekirdek** denir. Sinkron çekirdeklerde rasgele olarak insan kromozomlarının bazıları yok edilir. Bu insan kromozomlarından bazılarını yok eden sinkron çekirdekli hibrit hücreler mitoz bölünerek klonlarını oluşturur. Bu yolla elde edilmiş her bir hibrit, farklı sayı ve kimlikte insan kromozomu taşır. Farklı tip hibrit klonları farklı tip ve sayıda insan kromozomu taşıyacağından, hibritler ve gösterdikleri fenotipler veya taşıdıkları DNA parçaları karşılaştırılarak bazı genlerin hangi kromozom üzerinde bulunduğu belirlenebilmiştir. Daha sonra ilgili otozomdaki delesyon ve translokasyonların konumu ve kaybedilen fenotip gözlenerek genlerin kromozom üzerindeki konumu belirlenmeye çalışılmıştır.

Buna tipik örnek kırklı ve ellili yaşlarda sinirsel yıkım şeklinde gelişen ve ölümle sonuçlanan Huntington hastalığı geninin konumunun belirlenmesi çalışmasıdır. *G8* adı verilen bir DNA parçasının Huntington hastalığıyla ilgili olduğu belirlenmişti. Daha sonra farklı hibrit klon hatları elde edildi (Tablo 6.1). Hibritlerin insan kromozom içeriği ve kromozomların hangileri olduğu belirlenir. Bu hibritlerin hepsinde *G8* DNA molekülünün varlığı belirlenir. Hibritlerden en az insan kromozomu taşıyanı ile analiz başlatılır. WIL-5 hibrit hücre hattı en az insan kromozomunu taşır: 4, 17, 18, 21 ve X. XTR-22 hibrit hücre hattında kromozom 17, WIL-6'da kromozom 18, ATR-13'de kromozom 21 ve ATR-13 veya XTR-22'de de X kromozomu yoktur. Bütün hibrit hücre hatlarında *G8* DNA molekülü mevcut olduğuna göre *G8* DNA molekülü yani Huntington geni 4. kromozom üzerindedir. WIL-5 hibrit hattının diğer kromozomlarının bulunmadığı durumlarda hala *G8* DNA molekülü mevcut olduğuna göre, Huntington geni bütün hibrit hücre hatlarında mevcut olan kromozom üzerinde olmalıdır.

Tablo 6.1: Hibrit hücre hatları ve bu hatların taşıdığı insan kromozomları. Bütün hücre hatları *G8* DNA molekülünü taşımaktadır.

<b>Hibrit Hücre Hattı</b>	<b>Mevcut İnsan Kromozomu</b>
WIL-5	4 17 18 21 X
WIL-6	4 5 6 7 8 10 11 14 17 19 20 21 X
NSL-15	2 4 5 7 8 12 13 14 15 17 18 19 21 22 X
ATR-13	1 2 3 4 5 6 7 8 10 12 13 14 15 16 17 18 19
XTR-22	2 4 5 6 8 10 11 18 19 20 21 22

Bu gün için bu tekniklerin insan genlerinin haritalanması bakımından tarihi ve sınırlı bir önemi kalmıştır. 1990'lı yıllarda uygulamaya konan insan genom projesinin ilk sonuçları insan genomundaki bütün gen bölgelerinin nükleotit seviyesinde dizilerini ve kromozomlar üzerindeki yerini göstermiştir. Biz bu gün için 20–25 bin kadar olduğu



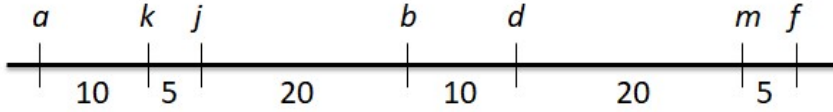
ortaya çıkmış olan insan genlerinin hangi kromozom üzerinde ve hangi konumda olduğunu biliyoruz. Sadece insan değil *Drosophila* ve diğer bazı organizmalar için de genom projeleri yürütülmektedir. Kısa zaman içinde birçok organizmanın genomlarının organizasyonunun nükleotit seviyesinde belirleneceği kesindir.

### 6.5 Çalışma Soruları

1. İlgili genleri haritalamak için aşağıdaki iki nokta rekombinasyon verilerini kullanarak gen sırası ve en yakın genler arasındaki uzaklığı belirleyiniz.

<u>Lokus</u>	<u>% Rekombinasyon</u>
<i>a,b</i>	50
<i>a,c</i>	15
<i>a,d</i>	38
<i>a,e</i>	8
<i>b,c</i>	50
<i>b,d</i>	13
<i>b,e</i>	50
<i>c,d</i>	50
<i>c,e</i>	7

2. Aşağıdaki soruları verilen genetik haritayı kullanarak cevaplayınız.



- a) *JB/jb* genotipinden oluşan *jb* gametlerinin oranı nedir?  
b) *aD/Ad* genotipinden oluşan *AD* gametlerinin oranı nedir?  
c) *jBd/JbD* genotipinden oluşan *JBD* gametlerinin oranı nedir?  
d) *jBd/JbD* genotipinden oluşan *JBd* gametlerinin oranı nedir?  
e) *jBd/JbD* x *jBd/JbD* bu çaprazlamada *jbD/jbD* genotipinin oranı nedir?  
f) *AKF/akf* genotipinden oluşacak *AkF* gametlerinin oranı nedir?
3. *Drosophila*'da test çaprazlaması sonucunda aşağıdaki fenotipler elde edilmiştir.

<u>Fenotip</u>	<u>Birey sayısı</u>
<i>m++</i>	218
<i>+wf</i>	236
<i>++f</i>	168
<i>mw+</i>	178
<i>m+f</i>	95
<i>+w+</i>	101
<i>+++</i>	3
<i>mwf</i>	1

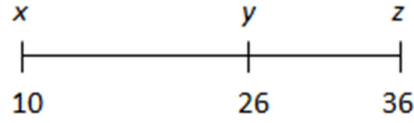
Bu verilere göre;

- a) Ortadaki gen hangisidir?  
b) Bu genler arasındaki uzaklığı belirleyiniz.  
c) Bu genlerin bulunduğu bölgedeki kromozom direnci ne kadardır?

4. Normal görünüşe sahip iki *Drosophila* çaprazlanmış ve yavrularda aşağıdaki fenotipler görülmüştür.

	<u>Fenotip</u>	<u>Birey Sayısı</u>
Dişiler	+++	2000
Erkekler	+++	3
	abc	1
	+bc	839
	a++	825
	ab+	86
	++c	90
	a+c	81
	+b+	75

- Atasal genotipleri
  - Dişi bireydeki gen sırasını
  - Harita uzunluğunu
  - Rastlantı katsayısını
  - Kromozom direncini belirleyiniz.
5. *x*, *y* ve *z* genleri bağlantılıdır ve kromozom üzerinde aşağıdaki gibi yerleşmişlerdir:



- $XYZ/xyz \times xyz/xyz$  çaprazlaması sonucunda 1000 yavru birey oluşmuştur. Bu bağlantı haritası esas alındığında teorik olarak bu çaprazlamadan kaç çift krosing over meydana gelmesini beklersiniz?
- Eğer rastlantı katsayısı 0.25 ise gerçekte kaç tane çift recombinant birey meydana gelir?