

GENETİK



Prof. Dr. Haydar KARAKAYA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Fen Fakültesi

Biyoloji Bölümü

SAMSUN, 2024

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ.....	1
1.1	Türün Aktarılan Özelliklerinin Belirleyicisi Olarak Genler.....	2
1.2	Genetik Varyasyon.....	3
1.3	Genetik Deneyleerde Kullanılan Organizmaların Özellikleri.....	5
2	KALITIMIN KROMOZOMAL TEMELİ, HÜCRE BÖLÜNMESİ.....	7
2.1	Mitoz ve Mayoz.....	7
2.2	Mitoz.....	8
2.2.1	Sitokinez.....	10
2.2.2	Mitozun önemi.....	10
2.3	Mayoz.....	10
2.3.1	Mayoz I.....	10
2.3.2	Mayoz II.....	12
2.3.3	Mayozun Genetik Önemi.....	13
2.4	Çalışma Soruları.....	14
3	MENDEL GENETİĞİ.....	15
3.1	Genotip ve Fenotip.....	15
3.2	Mendel Deneyleerinin Tasarımı.....	16
3.3	Monohibrit Çaprazlama ve Mendel'in Ayrılma İlkesi.....	18
3.3.1	Segregasyon (ayrılma) ilkesi.....	20
3.3.2	Çaprazların dallanan şema ile gösterilmesi.....	21
3.3.3	Segregasyon ilkesinin sağlaması: test çaprazlamasının kullanımı.....	21
3.4	Dihibrit Çaprazlama ve Mendel'in Bağımsız Açılım (Dağılma) İlkesi.....	23
3.4.1	Gamet tiplerinin ve oranlarının belirlenmesi.....	24
3.4.2	Dihibrit çaprazlamalarda dallanan şema yönteminin kullanılması.....	25
3.4.3	Test çaprazlamasıyla dihibrit bireyleerin genotiplerinin belirlenmesi.....	26
3.5	Trihibrit Çaprazlamalar.....	27
3.5.1	Mendel prensiplerinin yeniden keşfi.....	28
3.6	İnsanlarda Mendel Genetiği.....	28
3.6.1	Pedigri (soyağacı) analizleri.....	28
3.6.2	İnsan genetik karakterlerine örnekler.....	30
3.7	Olasılığın Temel İlkeleri ve Genetik Verilere Uygulanması.....	32
3.8	Binom Teoreminin Genetik Problemlerin Çözümünde Kullanılması.....	34
3.9	X ² Testi (Chi-Kare Testi) ile Genetik Verilerin İstatistiksel Analizi.....	35
3.10	Çalışma Soruları.....	37
4	EŞEY BELİRLENMESİ VE EŞEYE BAĞLI KALITIM.....	41
4.1	Eşey Kromozomları.....	41
4.2	Eşey Bağlantısı.....	42
4.3	X Kromozomlarında Ayrılmama (Nondisjunction).....	44
4.4	Eşey Belirlenmesi.....	46
4.4.1	Genotipik eşey belirlenme sistemleri.....	46
4.4.1.1	Memelilerde eşey belirlenmesi.....	46
4.4.1.1.1	Extra X kromozomlarının dozaj ayarlaması.....	48
4.4.1.1.2	Y kromozomu üzerinde eşey belirlemede rol alan genler.....	49
4.4.1.2	Drosophila'da eşey belirlenmesi.....	49
4.4.1.3	Nematodlarda eşey belirlenmesi.....	50
4.4.1.4	Diğer organizmalarda eşey kromozomları ve eşey belirlenmesi.....	50
4.4.2	Çevresel eşey belirlenme sistemleri.....	51
4.5	İnsanlarda Eşey Bağlantılı Genlerin Analizi.....	52
4.5.1	X-bağıntılı resesif kalıtım.....	52
4.5.2	X-bağıntılı dominant kalıtım.....	53
4.5.3	Y-Bağıntılı Karakterler.....	54
4.6	Çalışma Soruları.....	55
5	MENDEL GENETİĞİNİN ÖTESİ.....	57
5.1	Pleiotropi.....	57
5.2	Çoklu Alleller (Multipl Alleller).....	57
5.2.1	ABO kan grupları.....	57
5.2.2	Drosophila'da göz rengi.....	59
5.3	Baskınlık İlişkilerinde Modifikasyonlar.....	60
5.3.1	Eksik baskınlık.....	60
5.3.2	Eş baskınlık (Codominance).....	61

5.4	Gen Etkileşimleri ve Mendel Oranlarının Modifikasyonu	61
5.4.1	Yeni fenotiplere neden olan gen etkileşimleri	61
5.4.2	Epistasi.....	62
5.4.2.1	Kemiricilerde kürk rengi (9:3:4 oranı)	63
5.4.2.2	Yaz kabağında meyve rengi (12:3:1 oranı).....	64
5.4.3	Esasi genler ve öldürücü alleller.....	65
5.5	Sitoplazmik Kalıtım.....	66
5.5.1	Çekirdek dışı kalıtımda özel durumlar	69
5.6	Çevre ve Gen Ekspresyonu	70
5.6.1	Penentras ve ekspresivite (ifade edilebilirlik)	70
5.6.2	İç çevrenin etkisi	71
5.6.3	Dış çevrenin etkisi	72
5.7	Çalışma Soruları.....	74
6	ÖKARYOTLARDA BAĞLANTI, KROSSING OVER VE GEN HARİTALAMA	77
6.1	Genetik Bağlantı.....	77
6.2	Genlerin Kromozomlar Üzerine Yerleştirilmesi; Haritalama Teknikleri	80
6.2.1	Test çaprazlaması ile bağlantının belirlenmesi.....	80
6.2.2	Genetik harita kavramı.....	81
6.2.3	İki-nokta test çaprazlamasıyla gen haritalama	82
6.2.3.1	Bir genetik haritanın oluşturulması	83
6.2.4	Üç nokta test çaprazlamasını kullanarak kromozom haritalama.....	85
6.2.5	Direnç ve rastlantı	89
6.3	Mitotik Rekombinasyon.....	89
6.4	İnsan Kromozomlarında Gen Haritalama	91
6.5	Çalışma Soruları.....	93
7	POPULASYON GENETİĞİ	95
7.1	Genetik Varyasyonun Belirlenmesi.....	95
7.2	Gen Havuzu Kavramı ve Hardy-Weinberg Yasası	96
7.2.1	Çoklu alelik serilerde alel sıklıklarının belirlenmesi	98
7.2.2	X-bağlantılı genlerde sıklığın belirlenmesi.....	99
7.2.3	Heterozigot sıklıklarının belirlenmesi.....	100
7.3	Hardy-Weinberg Dengesinin Değişmesine Neden Olan Faktörler.....	101
7.3.1	Doğal seçim	101
7.3.2	Mutasyon.....	102
7.3.3	Göç.....	103
7.3.4	Genetik sürüklenme.....	103
7.3.5	Rasgele olmayan eşleşme.....	103
7.4	Çalışma Soruları.....	105
8	KROMOZOM MUTASYONLARI, KROMOZOM SAYISI VE DÜZENLENMESİNDE VARYASYONLAR... 106	
8.1	Kromozom Sayısındaki Varyasyonlar	106
8.1.1	Anoploidi.....	106
8.1.1.1	Monosomi.....	107
8.1.1.2	Trisomi	108
8.1.2	Poliploidi ve orijini.....	109
8.1.2.1	Endopoliploidi.....	110
8.2	Kromozom Yapısı ve Düzenlenişindeki Varyasyonlar	110
8.2.1	Delesyonlar (Silinmeler)	110
8.2.2	Duplikasyonlar	111
8.2.3	İnversiyon (Ters dönme)	112
8.2.4	Translokasyonlar	112
9	BAKTERİLER VE BAKTERİ VİRÜSLERİNİN GENETİĞİ	113
9.1	Mikroorganizmalarla Çalışma.....	113
9.2	Bakteriyel Konjugasyon	114
9.2.1	R Plazmitleri (Direnç plazmitleri)	117
9.3	Bakteriyel Transformasyon	118
9.4	Bakteriyofaj Genetiği.....	119
9.5	Transdüksiyon.....	122
9.6	Bağlantı Haritası ve Fiziksel Harita	124
10	KAYNAKLAR	126

1 GİRİŞ

Genetik, biyoloji biliminin bütün alanları içinde esasi bir pozisyona sahiptir. Bütün bitkisel, hayvansal ve mikrobiyal yaşamı anlamak için genetiği kavramak esastır. Ayrıca genetik konuları, diğer hiçbir disiplinde olmadığı kadar gündelik hayatımızda farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (Griffith ve ark., 2005).

Öncelikle genetik nedir sorusunu cevaplandırmamız gerekir. Genetik bazen “kalıtım çalışmaları” olarak tanımlanabilir. Ancak kalıtım çalışmaları, henüz genetik biliminin ve hatta biyoloji biliminin gelişmediği devirlerde insanların hayvanları evcilleştirerek ve bitkileri kültüre alarak daha verimli döller ve varyeteler oluşturduğu devirlere kadar uzanır. Ayrıca insanlar çocukların neden ebeveynlere benzediğini ve neden bazı hastalıkların sadece bazı ailelerde görüldüğünü merak etmiş ve açıklamaya çalışmışlardır. Bu insanlar elbette genetikçi değildiler. Bir takım ilkeleri ve analitik süreçleri kullanan bir genetik bilimi 1860'lara kadar ortaya çıkmamıştır. Bu yıllarda Gregor Mendel, yaptığı deneylerin sonucuna dayanarak bu gün bizim *gen* olarak bildiğimiz “biyolojik elementlerin” var olduğunu ileri sürmüştür. “Genetik” gen kelimesinden köken almaktadır, dolayısıyla genler genetik alanının ana konusudur. Genetikçiler moleküler, hücresel, organizmal, aile, popülasyon veya evrimsel düzeylerde çalışsalar da genler daima çalışmalarının merkezindedir. Basit bir şekilde söylenirse **genetik, genler üzerine yapılan çalışmaların tamamıdır**. İlgi alanlarına göre genetik temelde klasik genetik, moleküler genetik ve popülasyon genetiği alt dallarına ayrılabilir. Ancak daha ayrıntı alt dallara ayrıldığını da sıklıkla görürüz: insan genetiği, bakteri genetiği, gelişme genetiği, kanser genetiği, genomik, fonksiyonel genomik gibi...

Gen nedir? **Gen**, deoksiribonükleik asit (DNA) olarak adlandırılan iplikli çift-sarmal bir molekülün belli bir bölgesidir. Genlerin keşfedilmesi ve moleküler yapılarının ve işlevlerinin anlaşılması biyolojinin iki büyük gizeminin birçok ayrıntısının ortaya çıkmasını sağlamıştır:

1. Bir türü kendisi yapan nedir? Koyunlar nesiller boyu daima kuzu, insanlar da daima bebek sahibi olurlar. Dolayısıyla bu belirlenme soyaçekimsel (kalıtsal) olmalıdır.
2. Bir tür içindeki varyasyonların nedeni nedir? Birbirimizi tanıyabiliriz, kendi köpeğimizi diğer bir kedi veya köpekten ayırt edebiliriz. Bazı özellikler belli ailelerde ortak olarak taşınırlar. Bu özellikler yeni nesillere de aktarılırlar. Dolayısıyla en azından bazı tür içi varyasyonlar genetik içerikle açıklanabilir.

Birinci sorunun cevabı bir türün özelliklerini genlerin belirlemesidir. Çoğu genin ürünü aminoasitlerden meydana gelen proteinlerdir. Proteinler de organizmanın ana makromolekülüdür. Bir organizmaya baktığımızda ya proteinin kendisini ya da proteinler tarafından yapılmış başka bir yapıyı görürüz. Proteinlerin amino asit dizisi, genler içinde şifrelenmiş durumdadır. Protein ve hücresel bileşenlerin üretiminin zamanlaması ve miktarı hücre içindeki genler ile organizmanın içinde bulunduğu çevrenin ortak katkısıyla belirlenir.

İkinci sorunun cevabı ise bir genin genellikle birbirinden az veya çok farklı olan çok sayıda form şeklinde mevcut olmasıdır. Bir genin farklı formları **allel** olarak isimlendirilir. Allelik varyasyon bir tür içinde kalıtsal varyasyonun oluşmasına neden olur. Protein seviyesinde düşünüldüğünde allelik varyasyon protein varyasyonu şekline dönüşür.

1.1 Türün Aktarılan Özelliklerinin Belirleyicisi Olarak Genler

Genlerin yapısı nasıldır ve biyolojik rollerinin nasıl gerçekleştirirler? Genlerin ve genleri oluşturan DNA'nın üç temel özelliğe sahip olması gerekir:

1. Replikasyon. Hayat döngüsünün iki kilit aşamasında kalıtsal moleküller kendini kopyalayabilmelidir. Bu aşamalardan biri, bir nesilden diğerine türün devamını sağlamak için gerekli olan hücre tiplerinin üretilme aşamasıdır. Bitki ve hayvanlarda bu hücreler gametler yani yumurta ve sperm hücreleridir. Diğer aşama ise, bir organizmayı oluşturacak tek bir hücrenin çok hücreli organizma oluşturmak üzere bölünme gerçekleştirdiği anlardır. Bitki ve hayvanlarda **zigot** tekrar tekrar bölünerek çokhücreli bir organizmayı oluşturur.
2. Formların oluşturulması. Organizmayı oluşturan çalışan yapılar **form** olarak düşünülür. DNA, formları oluşturmak için gerekli esasi "bilgiyi" taşır. Taşınan bu bilgi DNA molekülleri içinde şifrelenerek depo edilir ve gerektiğinde formları oluşturmak üzere kullanılır.
3. Mutasyon. Bir allelik formdan diğerine değişirken bir gen, nadir fakat düzenli bir şekilde gerçekleşen mutasyonlara maruz kalır. Mutasyon hem tür içi varyasyonların esası hem de uzun dönem içinde evrimin hammaddesidir.

Bir organizmanın temel DNA içeriğinin tamamı **genom** olarak adlandırılır. Çoğu bitki ve hayvanın somatik (vücut) hücreleri iki genom kopyası taşır ve bu organizmalar **diploittirler**. Çoğu fungus, alg ve bakteri, genomun tek bir kopyasını taşırlar ve **haplotirler**. Bazı genomlar **kromozom** şeklinde organize olmuş bir veya daha fazla uzun DNA moleküllerinden oluşur. **Genler** hücrenin proteinlerinin (ve rRNA gibi RNA'larının) üretilmesinden sorumlu kromozomal DNA bölgeleridir. Her kromozom belli bir dizilişte ve farklı sayıda gen taşır. Diploit organizmalarda her bir kromozom ve dolayısıyla kromozomun bir bölgesi olan gen iki defa temsil edilir. Sözelimi insan somatik hücreleri 23 kromozomdan oluşan iki takım genom, yani 46 kromozom taşır. Aynı gen dizilişine sahip iki kromozom **homolog** olarak adlandırılır. Hücre bölünmeye başlayacağı zaman, mevcut bütün kromozomlar kendini replike eder ve kromozom sayısı iki katına çıkar. Hücre bölünürken bu kromozomlar yavru hücrelere paylaştırılarak tekrar orijinal kromozom sayısına sahip hücreler oluşur. Replikasyon sırasında her bir kromozomdaki DNA molekülü kendi eşini oluşturur, DNA sayısı ve kromozom sayısı iki katına çıkarılır.

Hücresel yapıların çok büyük bir çoğunluğu proteinlerden oluşmuş veya proteinler tarafından oluşturulmuş olduğundan, genlerin temel işlevinin proteinleri sentezlemek olduğu söylenebilir. Genler proteinlerin amino asit dizisini belirleyen bilgiyi içerir. Ayrıca hücrede proteinlerin sentezini yönetecek düzenleyici sinyaller oluştururlar. Bu bilgi nükleotit dizileri şeklinde şifrelenmiştir. Tipik bir gen belli bir protein için gerekli bilgiyi içerir. Proteinin sentezlenmesi kadar bu sentezin zamanlaması ve miktarı da organizmanın yapı ve fizyolojisi için belirleyicidir. Bir protein iki fonksiyondan birine sahiptir:

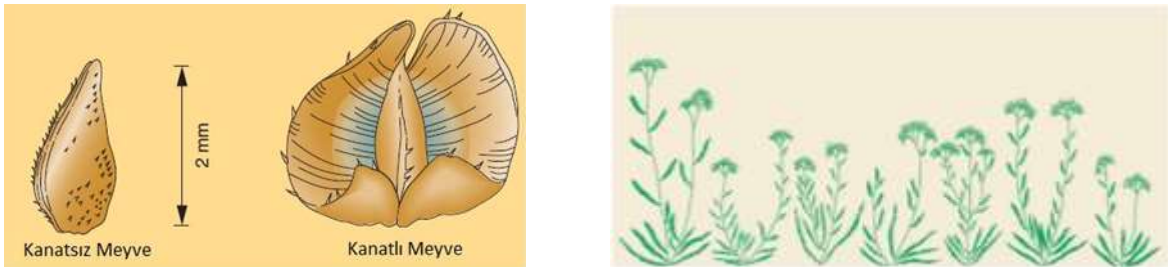
i) Hücrenin veya organizmanın fiziksel özelliklerinin oluşmasını sağlayan yapısal bir bileşen olarak iş görebilirler. Yapısal proteinlere örnek mikrotübül, kas ve saç proteinleri verilebilir. ii) Proteinler hücresel süreçlerde aktif bir ajan olarak iş görebilir. Aktif taşıma proteinleri ve hücredeki bir kimyasal reaksiyonu katalizleyen enzimler örnek verilebilir.

Proteinlerin birincil yapısı **polipeptit** denilen amino asitlerin doğrusal bir dizisidir. Bu birincil dizi kendi üzerinde sarılarak ve katlanarak bazı durumlarda diğer protein veya küçük moleküllerin katılmasıyla fonksiyonel formlarına dönerler. Bir polipeptit farklı stabil formlar oluşturmak üzere farklı şekillerde katlanabilirler. Bu katlanmanın nasıl olacağı, ilgili gen bölgesindeki genetik bilgiyle belirlenen amino asit dizisine ve hücrenin içinde bulunduğu fizyolojik şartlara bağlı olarak belirlenir.

Protein sentezi bir aracı molekül olan mRNA'nın DNA kalıp olarak kullanılarak sentezlendiği **transkripsiyon** ve mRNA üzerindeki bilgi kullanılarak ribozomlarda polipeptit zincirlerinin sentezlendiği **translasyon** basamaklarıyla gerçekleştirilir. Sentezlenen proteinler doğru bir şekilde katlanıp fonksiyonel formlarına döndürülür ve hücrenin sitoplazma, çekirdek, organel, hücre zarı ve hücre dışı gibi farklı bölgelerine özel mekanizmalarla iletilir.

1.2 Genetik Varyasyon

Eğer bir türün bütün bireyleri aynı gen takımına sahip olsaydı genetik varyasyon olmazdı. Fakat bir populasyonda belli bir geninin daima tek bir formu yani alleli bulunmaz. Bir genin bir ila çok sayıda alleli mevcut olabilir. Bir birey haploitse belli bir gene ait allellerden sadece birini, diploitse ikisini taşır. Bir genin bir alleli kromozom üzerinde daima aynı pozisyonda yerleşiktir. Kromozom üzerindeki bu allelik varyasyon kalıtsal varyasyonun kökenini oluşturur. Genetiğin önemli bir kısmı varyantların analiziyle ilgilendiğinden populasyonlarda görülen varyasyon tiplerini anlamak önemlidir. *Kesintili varyasyon* ve *sürekli varyasyon* kullanışlı bir sınıflandırmadır (Şekil 1.1). Her iki varyasyon da allelik varyasyonun bir sonucudur.



a)

b)

Şekil 1.1: Doğal populasyonlardaki kesintili ve sürekli varyasyonlara örnekler. a) *Plectritis congesta* bitkisinde iki belirgin meyve formu vardır: kanatsız meyve ve kanatlı meyve. Belli bir bitki bu meyve formlarından sadece birine sahiptir. b) Civanperçemi (*Achillea*) bitkisinde boy, dal ve çiçek sayısı varyasyonları.

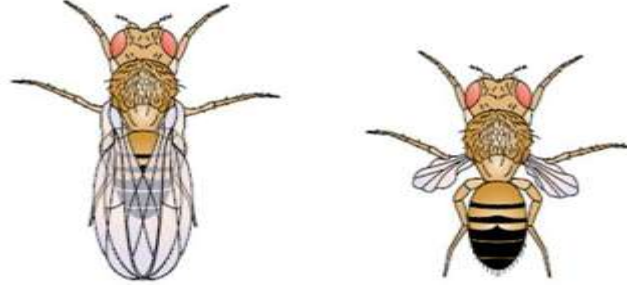
Kesintili varyasyon: Geçen yüzyıl içinde gerçekleştirilen genetik çalışmaların büyük çoğunluğu basit tipte varyasyonlar olmaları ve çalışılması kolay olmasından dolayı, ke-

sintili varyasyonlar üzerine olmuştur. **Kesintili varyasyon** gösteren bir karakter, bir popülasyonda **fenotip** de denilen iki veya daha fazla belirgin ve farklı formlar şeklinde bulunur. Mavi göz ve kahverengi göz fenotipler olup alternatif fenotipler genellikle aynı genin farklı allelleri tarafından şifrelenirler. İnsanlarda melanin pigmenti deri ve saçta birikerek vücudu güneşin zararlı ışınlarından korur. Sentezlenen melanin miktarına bağlı olarak insan ırkları arasında açık renkten koyu renge doğru deri rengi farklılıkları oluşabilir. Ancak bütün ırklarda melanin sentezinin gerçekleşmediği durumlarda deride renklenmenin olmadığı albinoluk oluşur. Derinin pigmentlenmesi veya pigmentlenmemesi melanin sentezinden sorumlu enzimi şifreleyen bir genin farklı allelleri tarafından sağlanır.

Bir genin allelleri geleneksel olarak harflerle sembolize edilir. Melanin sentezini yürüten enzimin normal formunu kodlayan allel **A** ile gösterilir. Enzimin albinizme neden olan inaktif formunu sentezleyen allel de **a** ile gösterilir. Aynı harfin sembol olarak kullanılması bu iki allelin ilişkili olduğunu işaret eder. Bir organizmanın allelik içeriği **genotip** olarak adlandırılır. Genotip fenotipin kalıtsallığı için esastır. İnsan, hücrelerinde iki takım kromozom taşıdığından genotipler A/A , A/a veya a/a olabilir. “/” bu iki allelin bir allel çifti oluşturduğunu ifade eder. A/A ve A/a pigmentli, a/a albinodur. A/a genotipinde **A**, **a**'ya rağmen normal enzimin sentezini gerçekleştirir. Aslında deri rengi gibi bir karakterin tek bir genin allelleri tarafından oluşturulması nadir bir durumdur. Deri pigmentlenmesinin oluşumunda çok sayıda gen rol alabilir, fakat bunlardan birinin farklı bir alleli albinoluğun oluşmasını sağlayabilir.

Kesintili varyasyonlarda çoğu şartlar altında, genotip ve fenotip arasında tahmin edilebilir birebir ilişki bulunur. **A** alleli daima melanin sentezini sağlar ve **a** alleli melanin sentelenmemesini sağlar. Bu nedenle kesintili varyasyon, sorumlu allelleri ve hücre fonksiyonlardaki rolünü belirlemek üzere genetikçiler tarafından başarıyla kullanılmaktadır.

Genetikçiler kesintili varyasyonları iki gruba ayırırlar: morflar ve mutantlar. Bir doğal popülasyonda iki veya daha fazla kesintili varyantın mevcudiyeti **polimorfizm** olarak adlandırılır. Farklı formların her biri **morf** olarak adlandırılır. Çoğunlukla farklı morflar, aynı genin farklı allelleri tarafından oluşturulur. Popülasyonların polimorfizm göstermesinin nedeni olarak doğal seçim, bazı durumlarda açıklayıcı olabilir. Ancak diğer bazı durumlarda morfların doğal seçim bakımından farklılık göstermedikleri bilinir. Nadir, istisna kesintili varyantlar **mutant** olarak adlandırılır. Buna karşın daha yaygın olan “normal” fenotip **yabani tip** olarak adlandırılır (Şekil 1.2). Yine, yabani tip ve mutant fenotipler de bir genin farklı allelleri tarafından oluşturulur. Mutant ve polimorfizmin her ikisi de temelde DNA'da meydana gelen nadir değişikliklerden (mutasyonlardan) kaynaklanır, ancak polimorfizme neden olan mutantlar bir şekilde yaygınlaşmıştır. Mutasyonlar doğada kendiliğinden meydana gelebilir veya mutajen denilen bazı kimyasal ve fiziksel ajanlar uygulanarak uyarılabilir. Genetikçiler uyarılmış mutasyon uygulayarak elde ettikleri mutantları kullanarak fenotiplerden sorumlu genlerin hangileri olduğunu veya belli bir genin hangi fenotip/fenotipleri kontrol ettiğini belirlemeye çalışırlar.



Şekil 1.2: Yabani tip ve mutant *Drosophila*. Normal kanatlı bir sinek ile anormal kanatlı bir mutant sinek karşılaştırılmaktadır. Her iki fenotip de tek bir genin alleleri tarafından oluşturulmuştur.

Sürekli varyasyon: Sürekli varyasyon gösteren bir karakter bir populasyonda kesintisiz olarak devam eden bir fenotip serisine sahiptir. Boy, ağırlık, saç veya deri rengi gibi ölçülebilir karakterler kesintisiz (sürekli) varyasyonlar için iyi birer örnektirler. Ara fenotipler uç fenotiplerden daha yaygındır. Bazı durumlarda bütün fenotipler çevreseldir ve genetik bir temeli yoktur. Farklı insan gruplarının farklı dilleri konuşması gibi... İnsan göz renginin farklı tonlarında olduğu gibi diğer bazı durumlarda farklılıkların nedeni bir veya daha fazla gene ait allelik varyasyonlardır. En yaygın değişken karakterlerde genetik ve çevresel varyasyonların her ikisinin de katkısı vardır. Sürekli varyasyonlarda genotip ile fenotip arasında birebir ilişki mevcut değildir. Bu nedenle sürekli varyasyonlara neden olan genler hakkında çok fazla bilgimiz mevcut değildir. Bu tip genlerin çalışılabileceği teknikler yakın zamanlarda geliştirilmeye başlanmıştır.

Gelerin yapı ve fonksiyonlarını moleküler düzeyde araştıran genetik alanı **moleküler genetik** olarak adlandırılır. Karakterlerin nesilden nesile aktarılma mekanizmalarını inceleyen genetik alanı **klasik genetik** (Mendel genetiği); genlerin varyantları olan allellerin populasyon içindeki davranışlarını inceleyen alan ise **populasyon genetiği** olarak adlandırılır.

1.3 Genetik Deneylede Kullanılan Organizmaların Özellikleri

Genetik araştırmalar için bazı organizmalar tercih edilir. Kalıtımın ilkeleri 19.yy'da Gregor Johan Mendel'in deney organizması olarak bezelyelerle yaptığı deneylerle ortaya atılmıştır. Mendel'den bu yana çok sayıda organizma genetik deneylede kullanılmıştır. Bu organizmaların genetik deneylede uygunluğunu belirleyen bazı özellikler vardır.

1. Deneyle yürütecek bir genetikçi hipotezi test etmek istiyorsa ilgili organizmanın genetik geçmişi çok iyi bilinmelidir. Dolayısıyla genetik çaprazlamalarda kullanılacak ata bireylerin genetik arka planı bilinmelidir.
2. Organizma nispeten kısa hayat döngüsüne sahip olmalı, nispeten kısa zaman içinde çok sayıda nesil oluşmalıdır. Bu yolla birçok nesle ait veriler hızla elde edilebilir. Örneğin meyve (sirke) sineği *Drosophila melanogaster* 10 ila 14 günde yavru üretirler.
3. Bir çiftleşmeden çok sayıda yavru oluşmalı. Çünkü çoğu genetik bilgi çok sayıda yavru ile çalışıldığı takdirde güvenilirdir.

4. Organizmanın bakım ve kullanımı kolay olmalıdır. Deneysel amaçlar için bir küçük süt şişesi içinde binlerce sirke sineği kolaylıkla tutulabilir. Fakat yüzlerce fil şüphesiz tutulamaz ve bakımı da daha pahalı olur.
5. En önemlisi populasyon içindeki bireyler arasında genetik varyasyonlar olmalıdır. Çalışılabilen organizmaların ayırt edilebilir fenotipleri olmazsa karakterlerin kalıtımını çalışmak imkânsızlaşır. Farklılıklar ne kadar belirginse genetik analizler o kadar kolay olacaktır. Örneğin meyve sinekleri çok farklı göz renginden birine sahip olabilir; insanlar belli kimyasalların tadını algılayabilir veya algılayamaz; ve bakteriler belli bir besine ihtiyaç duyar veya duymaz.

Yukarıdaki ideal özellikler göz önünde bulundurulduğunda hangi organizmalar yoğun olarak kullanılır? Çok sayıda ökaryotik ve prokaryotik organizmalar ve onların virüsleri genetik deneyler için kullanılırlar. Bunlardan bazıları şunlardır: Virüslerden T4 virüsü ve Adenovirüsler, prokaryotlardan *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*, funguslardan *Saccharomyces cerevisiae* ve *Aspergillus nidulans*, bitkilerden *Pisum album* ve *Arabidopsis thaliana*, hayvanlardan *Drosophila melanogaster* ve *Xenopus laevis*.

2 KALITIMIN KROMOZOMAL TEMELİ, HÜCRE BÖLÜNMESİ

Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında Mendel belli bir karakterin bir çift faktör tarafından belli kurallarla kalıtıldığını ileri sürmüştür. Yirminci yüzyılın hemen başından itibaren Mendel kurallarının geniş bir ökaryotik organizma grubuna uygulanabilirliği ortaya çıktıktan sonra Mendel faktörlerinin ne olduğunun ortaya çıkarılması çalışmaları hızlandı. Bu gün biz bu faktörlerin genler olduğunu ve genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğunu biliyoruz.

Bu bölümde hücre bölünmesi sırasında kromozomların dolayısıyla genetik bilginin hücreden hücreye (mitoz) ve nesilden nesle (mayoz) nasıl aktarıldığı incelenecektir.

2.1 Mitoz ve Mayoz

Kromozom teorisi kromozomların davranışlarını inceleyen hücre bilimcilerle, genlerin davranışlarını inceleyen genetikçilerin çabalarıyla ortaya atılmıştır. Hücre bilimciler kromozomların hücre bölünmesi sırasında nasıl davrandıklarını inceler.

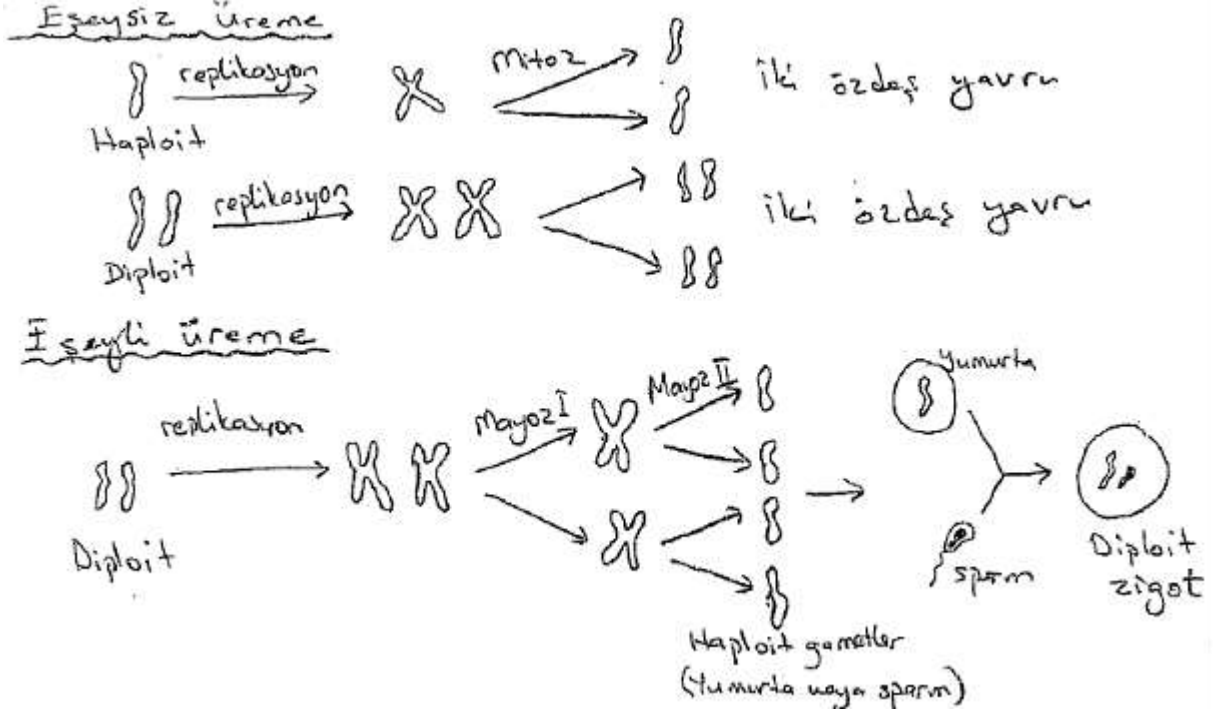
Ökaryotlarda genetik madde (DNA) kromozomlara dağılmış durumdadır ve her tür için karakteristik bir kromozom sayısı vardır. Çoğu ökaryot bir kromozomun iki kopyasını taşır. Dolayısıyla diploittirler (2N) yani birbirinin aynısı iki kromozom takımı taşırlar. Diploit organizmalar iki farklı eşeyden gelen gametlerin birleşmesiyle oluşur. Gametler sadece bir kromozom takımı içerirler ve haploittirler (N). İnsan 46 kromozoma, yani 23 çift kromozoma sahiptir (2N). *Drosophila* diploit bir hayvan olup 8 kromozoma yani dört çift kromozoma sahiptir. Mantarlar grubundan *Neurospora crassa* haploittir ve 7 kromozoma sahiptir. Diploitlerde bir kromozom çiftinin her iki üyesine **homolog kromozomlar** denir. Bir çiftteki her bir üye **homolog** olarak adlandırılır. Homolog kromozomlar genellikle gen dizilişi bakımından hemen hemen birbirinin aynısıdır; her biri bir ebeveyninden gelir. Homolog kromozomlar üzerinde belli genlerin farklı allelleri bulunabilir.

Hayvanlarda ve bazı bitkilerde aynı türün erkek ve dişilerinin kromozom takımları arasında farklar olabilmektedir. Bu fark, organizmanın eşeyini belirleyen ve **eşey kromozomları** olarak adlandırılan kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Bir eşey, eşey kromozomlarının eşleşmiş bir çiftini taşıırken diğer eşey bu eşleşmiş kromozomlardan sadece birini taşır. Örnek, insanlarda kadınlar iki adet X kromozomuna (XX) sahipken erkekler sadece bir X kromozomuna ve bir de Y kromozomuna (XY) sahiptir. Eşey kromozomu dışındaki kromozomlar **otozom** olarak adlandırılır.

Ökaryotlar eşeyli veya eşeysiz üreyebilirler. Eşeysiz üremede yeni bir birey herhangi bir eşeyssel süreç olmaksızın tek bir hücreden veya bir grup hücreden gelişir (vejetatif üreme). Eşeyli üreme iki haploit gametin tek bir diploit zigot oluşturmak üzere birleşmesidir. Eşeyli üreme diploit ve haploit safhaların alması (alternasyonu) şeklinde gerçekleşir. Eşeyli üremenin anahtar etkisi genetik rekombinasyonun gerçekleştiriliyor olmasıdır. Yavrularda ebeveynlerden farklı gen kombinasyonları oluşur. Bazı bitkiler ve hermofrodit hayvanlar bir yana bırakılırsa iki gamet (♀ ve ♂) farklı bireylerden gelir,

bu bireylerde gametler veya sporlar oluşurken genetik rekombinasyon meydana gelir. Gametler haploit sayıda kromozom içerdiklerinden zigotlarda (yeni nesillerde) diploit kromozom sayısı nesiller boyu sabit tutulur.

Eşeyli üreyen organizmalar iki tip hücre taşırlar: somatik hücreler (vücut hücreleri) ve germ (eşey) hücreleri. Vücut hücreleri haploit veya diploit olabilirler; basit yapılı ökaryotların vücut hücreleri sıklıkla haploit iken yüksek organizmalarınki diploittir. Bütün somatik hücreler mitoz bölünme ile çoğalırlar (Şekil 2.1). Mayoz bölünme eşey hücrelerinde meydana gelir ve sonuçta oluşan hücreler daima haploittir. Bu hücreler gametler veya sporlar olabilir.

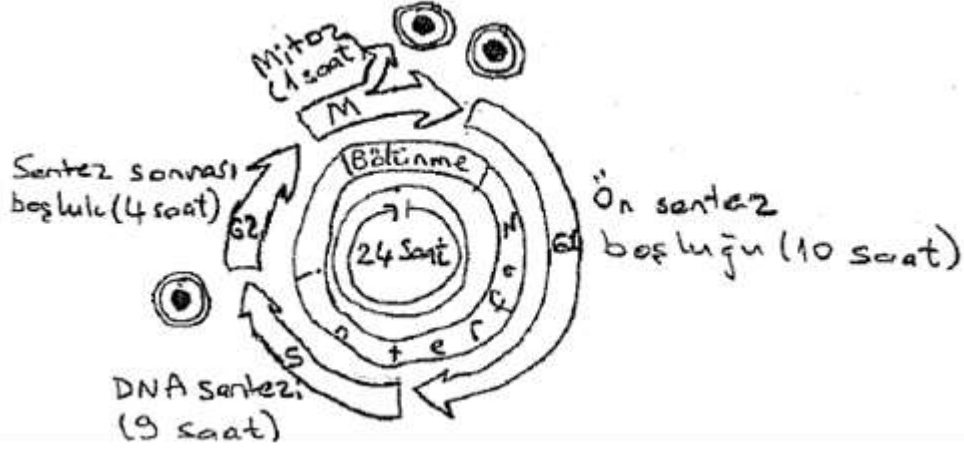


Şekil 2.1: Eşeyli ve eşeyli üreyen organizmalarda kromozom içeriğindeki farklılıklar.

2.2 Mitoz

Tek hücreli ve çok hücreli ökaryotlarda hücresel çoğalma, mitozu (çekirdek bölünmesi veya karyokinez) ve genellikle hücre bölünmesini (sitokinez) içine alan devirsel bir gelişme döngüsüdür. Bu gelişme döngüsü yani mitoz (karyokinez) ve hücre bölünmesi (sitokinez) **hücre döngüsü** olarak adlandırılır (Şekil 2.2).

Hücre döngüsü iki fazdan oluşur: bölünme veya mitotik faz(M) ve bölünme fazları arasındaki interfaz. İnterfaz üç evreden oluşur: G₁ (boşluk 1), S (sentez) ve G₂. G₁ (ön sentez) evresinde hücre DNA ve kromozom replikasyonu için hazırlık yapar. S evresinde ise replikasyon gerçekleşir. G₂ (sentez sonrası evresi) sırasında hücre bölünme yani mitoz (M) fazına hazırlanır. Yani kromozomların replikasyonu interfazda gerçekleşir, sonra mitoz başlar. Döngünün çoğu G₁ evresinde geçer. S, G₂ ve M evreleri daha kısadır. G₁ süresi hücre tipine göre değişebilir, diğer evreler sabittir. Sözgelimi kanser hücreleri G₁ evresinde dakikalarla ölçülecek kadar kısa kalırken farklılaşmış ergin hücreler (sinir hücreleri gibi) G₁ evresinde yıllarca kalabilir.



Şekil 2.2: Ökaryotik hücre döngüsü. Döngü süresi 24 saat olarak alınmıştır.

İnterfazda kromozomlar açılmış halde olduklarından ışık mikroskopunda görülür değildir. Her kromozomun DNA'sı sentromer bölgeleriyle beraber replike olur. Replikasyon sonucu DNA iki katına çıkar yani duplike olur. Kromozom duplikasyonu sonucunda her DNA molekülünün iki tam kopyası oluşur. Bu DNA molekülleri **kardeş kromatitler** olarak adlandırılır. Kardeş kromatitler sentromer bölgelerinden hala birbirine bitişiktir (sentromer bölgeleri de duplike olmuştur). Bir **kromatit**, replike olmuş kromozomun görülebilir iki alt biriminden biri olup mitozun erken profaz ve metafaz evreleri sırasında, mayoz da ise profaz I ve metafaz II arasında gözlemlenebilir. Mitotik anafazdan sonra sentromerlerinden ayrılan kardeş kromatitlerden her biri bir **yavru kromozom** olarak adlandırılır.

Mitoz haploit ve diploit hücrelerde meydana gelir; süreklilik gösteren bir süreçtir ancak kolay anlaşılabilir hale getirmek için evrelere ayrılır (Şekil 2.3).

Profaz: Kromozomlar evrenin sonuna doğru kardeş kromatitler şekline görülmeye başlar. Sentez safhasından önce duplike olmuş iki çift halindeki sentrioller (hayvan hücrelerinde aster şeklinde) çekirdek yakınından zıt kutuplara doğru hareket ederler, iğ iplikçikleri oluşur. Profazın sonuna doğru çekirdek zarı ve çekirdekçik yok olur, iğ iplikçikleri çekirdek bölgesine doğru uzanır. Kromozomların sentromer bölgelerinin her iki yüzünde **kinetokor** denilen yapılar oluşur. Kinetokorlardan kinetokor iplikçikleri uzanır.

Metafaz: Çekirdek zarının tamamen yok olmasıyla evre başlar. Kromozomlar kutuplarda yer alan asterlerden (sentriollerden) eşit uzaklıkta hücrenin orta noktasındaki bölgeye toplanmaya başlar. İğ iplikçiklerine 90° açı yapacak şekilde metafaz düzlemi denilen orta bölgede toplanırlar. 90° 'lik açı pozisyonu kinetokorlar sayesinde gerçekleştirilir.

Anafaz: Anafaz kardeş kromatitlerin sentromer bölgelerinden ayrılarak yavru kromozomların oluşmasıyla başlar. Her bir kromozom üzerindeki kinetokor çiftleri bir birinden ayrıldığında kardeş kromatit çifti ayrılmaya başlar. İğ iplikçiklerinin kasılmasıyla yavru kromozomlar kutuplara doğru çekilir. Bu aşamada kromozomlar tipik şekillerini gösterirler (metasentrik, submetasentrik, akrosentrik, telosentrik). Evrenin sonuna doğru genellikle sitokinez başlar.

Telofaz: Yavru kromozomların kutuplara göçü tamamlanır. Her iki kutupta birer yavru kromozom (grubu) toplanmıştır. Kromozomlar uzamaya ve interfaz görünümüne dönmeye başlar. Çekirdek zarı oluşur, iç iplikçikleri yok olur, çekirdek ve çekirdekçik oluşur. Bu aşamada çekirdek bölünmesi tamamlanır. Hücre bölünmesi telofazda devam eder ve her biri bir çekirdeğe sahip iki hücre oluşur.

2.2.1 Sitokinez

Sitokinez sitoplazmanın bölünmesini ifade eder, çekirdek bölünmesini (karyokinez) takip eder ve telofazın sonuna kadar tamamlanır. Hayvan hücrelerinde hücrenin orta kısmı kasılır, kasılma hücrenin merkez kısmına kadar ulaştığında iki hücre birbirinden ayrılır. Bitkilerde ise bölünme düzlemi oluşur, yeni hücre zarı ve hücre duvarı bu düzlem boyunca sentezlenir, sonuçta sitoplazma ikiye bölünür. Böylece mitoz-hücre bölünmesi (karyokinez-sitokinez) süreci tamamlanır.

2.2.2 Mitozun önemi

Mitoz bir nesilden diğerine sabit miktarda genetik madde sağlar. Mitoz haploit ve diploit hücrelerde DNA ve kromozom duplikasyonundan sonra meydana gelir. Bir haploit hücre bu durumda iki kromozom takımına sahiptir. Mitoz sonrasında bu kromozomlar iki yavru hücreye paylaşılır ve her yavru hücre tekrar haploit genoma sahip olur. (Bir tam kromozom takımı = genom =N). 2N hücrelerde de aynı şekilde genetik materyal duplike edilir ve mitoz sonrasında yine orijinal 2N kromozom takımı yeni hücrelere taşınmış olur.

2.3 Mayoz

Mayoz bir diploit nükleusun sadece bir DNA replikasyonu sonucunda peş peşe iki çekirdek bölünmesini ifade eder. Mayoz bölünme organizmanın hayatının belli bir noktasında meydana gelir ve haploit gametlerin veya megasporların oluşmasını sağlar (gametogenez ve sporogenez). Mayoz sırasında homolog kromozomlar replike olur, eşleşir ve sonra iki kez bölünür. Sonuçta dört hücrenin her biri başlangıçtaki 2N hücrenin sahip olduğu iki kromozom takımının sadece birini taşır. Mayoz bölünmenin iki çekirdek bölünmesi, Mayoz I ve Mayoz II olarak adlandırılır. İlk bölünme sonucu kromozom sayısı diploitten haploite inerken ikinci bölünmede her bir kromozomu oluşturan kardeş kromatitler birbirinden ayrılır. Çoğu durumda bölünme sitokinezle paralel yürür ve sonuçta dört haploit (N) hücre oluşur.

2.3.1 Mayoz I

Kromozom sayısının diploitten haploite düşürüldüğü sitolojik olarak ayırt edilebilir dört fazdan oluşur: Profaz I, Metafaz I, Anafaz I ve Telofaz I (Şekil 2.3).

Profaz I: Kromozomlar daha önce replike olmuş durumdadır. Bu evrede kromozomlar daha kısalarak kalınlaşmaya başlar, eşleşir, krossing over (crossing over) oluşur, iç iplikçığı aygıtları oluşur, çekirdekçik ve çekirdek zarı yok olur. Önce kromozomlar arasında eşleşme ve sonra sinapsis meydana gelir. Eşleşme homolog kromozomlar boyunca

gevşek bir çakışmadır. Sinapsis ise homolog kromozomların boydan boya sıkı bir birleşimidir. Crossing over eşleşme olduktan sonra ve sinapsisten önce oluşur. Profaz I alt evreler halinde incelenebilir (ancak olaylar süreklidir).

Leptonema'da (erken profaz-leptoten evresi) kromozomlar sarılmaya başlar ve mayoz başlatılır. Anahtar olay ise homolog kromozomlar arasında eşleşme olmasıdır. Yani kromozomların homolog bölgeleri arasında gevşek bir çakışma olur. [Homolog kromozomlar anne ve babadan gelen kromozomlardır, her biri sentez safhasında replike olduğundan ikişer adet kromatit (DNA molekülü) taşır. Dolayısıyla her bir homolog kromozom çifti iki kromozom veya diğer bir ifade ile dört kromatit taşır]. Eşleşme olduktan sonra homolog kromozomlar üzerindeki segmentler arasında karşılıklı parça değişimi yani crossing over meydana gelir. Eğer homologlar arasında (allelizm) fark varsa kromatitler arasındaki crossing over yeni gen kombinasyonlarına neden olabilir. Crossing over'da genellikle genetik bilgi kaybı veya eklenmesi meydana gelmez. Mayoz sonucunda ortaya çıkan ve başlangıçtakinden az çok farklı bir gen kombinasyonuna sahip bir kromozom **rekombinant kromozom** olarak adlandırılır. Sonuç olarak crossing over genetik rekombinasyonu artırıcı bir mekanizmadır.

Zigonema'da (erken/orta profaz-zigoten evresi) anahtar bir olay, sinapsis meydana gelir. Sinapsis kromatitler boyunca oluşan fermuar benzeri sinaptonemal kompleks denilen bir yapının yardımıyla homolog kromozomların sıkı bir şekilde birleşmesi olarak ifade edilir. Replikasyonun daha önce gerçekleşmesinden dolayı her sinaps oluşturmuş homolog kromozom çifti dört kromatitten oluşmuş olup **bivalent** veya **tetrat** olarak adlandırılır. Sinaptonemal kompleks oluşmaya başlamadan önce kromozomlar en kısa formdadır.

Pakinema (orta profaz-pakiten evresi) zigonemayı takip eder. Sinaptonemal kompleks tamamlanır. Evrenin sonuna doğru sinaptonemal kompleks ayrılmaya ve kromozomlar uzamaya başlar.

Diplonema'da (orta/geç profaz-diploten evresi) kromozomlar ayrılmaya başlar. Kiyazma denilen kromatitler arasındaki çapraz yapılar (crossing over bölgeleri) görülür hale gelir. Dört kromatitin de homologlar boyunca crossing over'a katılma ihtimali düşünülürse bu evrede oldukça karmaşık bir kiyazma yapısı görülebilir.

Çoğu organizmada diplonema diğer evreler tarafından takip edilir. Ancak bir çok hayvanda oositler (yumurta hücreleri) çok uzun süreler diplonema evresinde kalabilir. İnsanlarda kadınlarda oositler Mayoz I'in diplonema safhasına embriyonik gelişimin yedinci ayına kadar erken bir zamanda ulaşır ve erginliğe kadar bu evrede kalır. Sonra her ay oositlerden biri Mayoz I'i tamamlar. Eğer bu sırada spermle döllenirse hızla Mayoz II'yi tamamlar ve zigot oluşur.

Diyakinez (geç profaz) diplonemayı takip eder. Bu evrede kiyazma kromatitlerinin sonlarına ulaşır. Kromatitler uçlarından bir birine tutunmuş durumdadır. Ayrıca çekirdek zarı ve çekirdekçik yok olur. Mayozun bu safhasında kromozomlar en kolay sayılır.

Profaz I'deki eşleşme, crossing over ve sinapsis homolog kromozomlara yani otozomlara uygulanabilir. Eşey kromozomları (X ve Y) homolog kromozomlar değildir. Bununla beraber memeli Y kromozomunun kısa kolunun uç kısmında küçük bir bölgeden X kromozomuna homolog olduğu bilinir. Y kromozomunun diğer parçaları Y kromo-

zomuna özel DNA segmentleri taşır. Y kromozomu üzerindeki bu homolog bölge pseudohomolog bölge olarak adlandırılır. Erkeklerde mayoz sırasında bu homolog bölgeden X ve Y kromozomları arasında crossing over oluşabilir. Dolayısıyla pseudootozomal bölgedeki genlerin segregasyonu otozomal genlerdekine benzer. XX eşey kromozom çiftinde sinapsis meydana gelir.

Metafaz I: Çekirdek zarı tamamen yok olur, bivalentler (tetratlar) ekvator düzleminde toplanır. İğ iplikçikleri bivalentlerin (homologların) sentromerine bağlanır. Metafaz düzlemindeki kromozomlar hala sinapslarla bağlı homolog çiftleri (bivalentler = tetratlar) şeklindedirler.

Anafaz I: Bivalentler birbirinden ayrılır, yani her homolog çifti ayrılır, yeni çekirdeklerin oluşacağı zıt kutuplara hareket ederler. Bu aşamada ayrılan her bir kromozom **dyad** olarak adlandırılır. Anafaz I'deki bu göç iki sonuç doğurur:

1. Anne ve babadan gelen sentromerler (dolayısıyla kromozomlar) kutuplara gitmek üzere rasgele ayrılırlar.
2. Her kutupta kromozomla birleşik durumda haploit sayıda sentromer (dolayısıyla kromozom) vardır.

Burada her bir kutuptaki kardeş kromatit çiftlerinin (dyadların) sentromerleriyle birbirlerine bağlı oldukları unutulmamalıdır. Diğer bir ifade ile mitoz ile mayoz arasındaki ana fark Mayoz I'in metafaz safhasında kardeş kromatitler hala birleşik iken, mitozun metafaz safhasında ayrılmaya başlamışlardır.

Telofaz I: Dyadlar kutuplara göçü tamamlarlar ve çoğu durumda her iki haploit kromozom grubu etrafında çekirdek zarı oluşur. Birçok türde sitokinez başlar, iki haploit hücre oluşur. Mayoz I sonunda bir takımı anneden bir takımı da babadan gelen iki kromozom takımına sahip bir diploit hücreden anne ve babadan gelen kromozomların karışık olarak bulunduğu sadece bir takım kromozom taşıyan iki haploit hücre oluşur.

2.3.2 Mayoz II

İkinci mayoz bölünme mitoz bölünmeye çok benzer, ancak replikasyon gerçekleşmeden Mayoz I'de oluşan haploit hücreler doğrudan Mayoz II'ye geçer.

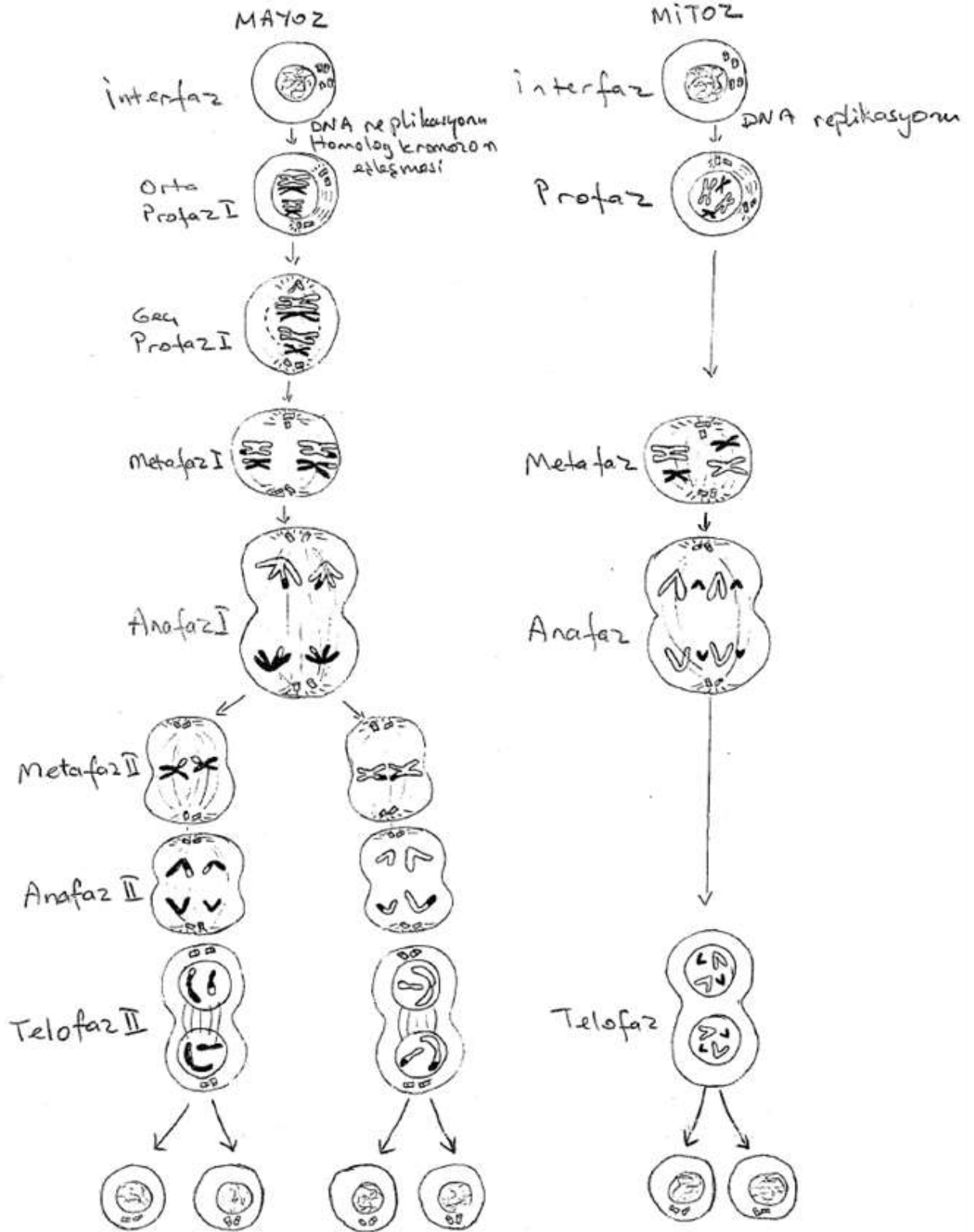
Profaz II'de kromozomlar sarılır ve kalınlaşır.

Metafaz II'de her iki hücre iğ aygıtlarını oluşturur. İğ iplikçikleri kardeş kromatitleri bağlayan sentromerlere bağlanırlar. Sentromerler dolayısıyla dyadlar ekvatorial bölgeye toplanırlar.

Anafaz II'de sentromerler kopar ve kardeş kromatitlerden her biri zıt kutuplara hareket eder. Ayrılmış kromatitlerden her biri bir kromozom olarak kabul edilir.

Telofaz II'de her kromozom takımı etrafında çekirdek zarı oluşur ve sitokinez tamamlanır. Profaz II'den sonra kromozomlar uzar ve ışık mikroskobu ile görülmez hale gelirler.

İki çekirdek bölünmesinden (Mayoz I + Mayoz II) sonra bir diploit hücreden dört haploit hücre üretilir. Bu dört hücreden her biri her homolog kromozom çiftinden sadece birine sahiptir. Crossing over düşünülürse bu kromozomlar başlangıçtaki kromozomların tam olarak aynısı değildir.



Şekil 2.3: Bir diploit hücrede ($2n = 4$) mitoz ve mayozun karşılaştırması.

2.3.3 Mayozun Genetik Önemi

Mayozun üç önemli sonucu vardır:

1. Mayoz, bir DNA replikasyon döngüsünden sonra iki bölünme döngüsü geçiren bir diploit hücredeki kromozom sayısının yarısı kadar kromozoma sahip haploit hücre-

ler oluşturur. Haploit çekirdeklerin birleşmesi (döllenme) tekrar diploit sayının oluşmasını sağlar. Sonuç olarak bir mayoz ve döllenme döngüsü ile eşeli üreyen organizmalarda kromozom sayısı korunur.

2. Metafaz I'de anne veya babadan gelen kromozomlardan her birinin metafaz düzleminin bir veya diğer tarafında yer alma şansı eşittir. Sonuç olarak mayoz sonucu oluşan her çekirdek anne ve babadan gelen kromozomların kombinasyonu olacaktır. Mayoz sonucu oluşan her haploit çekirdekteki muhtemel kromozom kombinasyonu sayısı çok büyüktür. Bu sayı 2^n formülüyle belirlenir. Burada "n" kromozom çifti sayısını ifade eder. *Drosophila*'da bu sayı $2^4=16$ 'dır (*Drosophila* 8 kromozoma, diğer bir ifade ile dört çift kromozoma sahiptir). İnsanda bu farklı kombinasyon sayısı $2^{23} \cong 8$ milyon civarındadır. Sonuç olarak mayoz sonrasında üretilen yeni çekirdekler kromozom niteliği bakımından oldukça farklı olacaktır.
3. Mayoz I sırasında anne ve babadan gelen kromatit çiftleri arasındaki crossing over daha da fazla varyasyonun oluşmasına neden olur. Her mayoz sırasında crossing over oluşur. Kromatitler üzerinde değişik noktalardan crossing over olma olasılığından dolayı süreç sonucu oluşturulan yavru çekirdeklerle ata çekirdek arasındaki farklılık oldukça fazladır. Mayozun genetik özelliği göz önünde bulundurulduğunda, bu süreç (crossing over) genlerin davranışlarının anlaşılmasında kritik bir öneme sahiptir.

Mayoz sırasında meydana gelen olayların, genlerin ayrılması (Mendel'in ayrılma kuralı) ve bağımsız dağılmanın (bağımsız açılım kuralı) temeli olduğunu unutmamak önemlidir (Bakınız Bölüm 3.3 ve 3.4).

2.4 Çalışma Soruları

1. *Coleus sp.* bitkisinin somatik hücreleri diploit olup 24 kromozoma sahiptir. Aşağıdakilerden kaç tanesi mitoz ve mayozun safhalarında mevcuttur ve hangi sayıda bulunurlar?
 - a) Anafaz'da sentromerler?
 - b) Anafaz I'de sentromerler?
 - c) Metafaz I'de kromatidler?
 - d) Anafaz'da kromatidler?
 - e) Anafaz'da kromozomlar?
 - f) Metafaz I'de kromozomlar?
 - g) Telofaz I'in sonunda kromozomlar?
 - h) Telofaz I'in sonunda kromatidler?
 - i) Telofaz II'de kromatidler ve kromozomlar?
2. Çiçekli bir bitki olan mısırın somatik hücrelerinde 20 kromozom vardır. Bir somatik hücrede aşağıdaki safhalarda istenilenlerden kaç tane mevcuttur?
 - a) Profaz'da sentromerler?
 - b) Profaz'da kromatidler?
 - c) Profaz'da kinetokorlar?
 - d) G1'de kromatidler?
 - e) G2'de kromatidler?

3 MENDEL GENETİĞİ

Basit bir gözlemlerle bile aynı türe ait bireyler arasında çok geniş varyasyonların olduğu belirlenebilir. *Canis familiaris* türünün üyesi olan köpekler arasında büyüklük, şekil ve davranış olarak farklılıklar açık bir şekilde gözlenebilir. Benzer şekilde insanlarda da göz rengi, boy, deri rengi ve saç rengi gibi özellikler aynı türe (*Homo sapiens*) ait olmalarına rağmen açık farklılıklar gösterir. Her nesilde tür içinde böyle değişiklikler (varyasyonlar) olsa bile tür hala ayırt edilebilir kalır. Bir türün bireyleri arasındaki ve türler arasındaki farklılıklar esas olarak genleri oluşturan DNA moleküllerinin nükleotit (veya baz) dizisindeki farklılıkların bir sonucudur. Hücre ve organizmanın yapı, fonksiyon ve gelişmesi büyük oranda genler tarafından belirlenir. Sonuç olarak DNA moleküllerinde kodlanan genetik bilgi tür ve bireysel varyasyonların oluşmasından sorumludur.

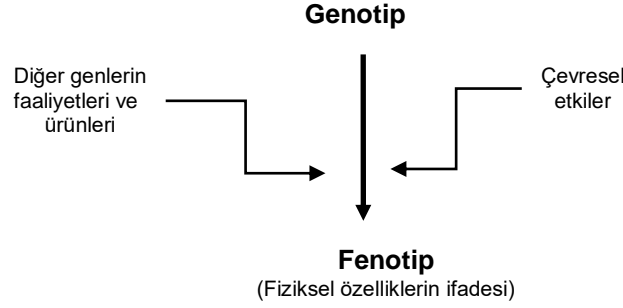
Genlerin ebeveynlerden yavrulara nasıl taşındığının anlaşılması Gregor Johan Mendel'in (1822-1884) çalışmalarıyla başlar. Bu bölümde Mendel'in çalışmalarını inceleyerek gen aktarımının temellerini inceleyeceğiz. Bu bölüm boyunca genlerin ayrılmasının (segregasyonunun) doğrudan kromozomların davranışlarıyla ilgili olduğunun unutulmaması gerekir. Aktarılan karakterlerin segregasyon şekillerini analiz etmesine rağmen Mendel'in, genlerin karakterleri kontrol ettiğini ve kromozomlar üzerinde bulunduğunu ve hatta kromozomların var olduğunu bilmediğini unutmamak gerekir.

3.1 Genotip ve Fenotip

Mendel'in çalışmalarına girmeden önce her bir bireysel organizmanın sahip olduğu genetik madde ile genlerin ekspresyonu sonucu oluşan fiziksel karakteristikler arasında bir ayırım yapmak gerekir.

Bir bireyin bir nesilden diğerine taşınan özellikleri sıklıkla **kalıtılan özellikler** (traits) olarak adlandırılır. Mendel kalıtılan özelliklere **karakter** demiştir. Karakterler **gen** denilen DNA segmentlerinin kontrolü altındadır. Mendel genleri **faktör** olarak adlandırır. Bir organizmanın genetik varlığı (genleri) **genotip** olarak adlandırılır. Yine bir organizmanın çevreyle de etkileşim içinde genler tarafından üretilen gözlemlenebilir özellikleri **fenotip** olarak adlandırılır.

Bireyin taşıdığı bir gen belli bir fenotipik karakterin gelişmesi için sadece potansiyeli sağlar. Bu potansiyelin fenotipe yansıma derecesi, genotipi oluşturan diğer genlerin, bu genlerin ürünlerinin ve çevrenin etki derecesine bağlıdır. Bir insanın boyu çok sayıda gen tarafından kontrol edilir ve bu genlerin ekspresyonu içsel ve çevresel etki altındadır. Bu etkilerden bazıları beslenme (dış çevresel etki), erginlik sırasındaki hormonların etkisi (iç çevresel etki)'dir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Genotip ile fenotip arasındaki ilişki.

Çevresel etkilerden dolayı iki birey özdeş genotipe fakat farklı fenotiplere sahip olabilir. Özdeş ikizlerle elde edilen verilere göre birbirinden ayrılarak büyütülenlerin görünüm olarak farklılık gösterdiği ve aynı çevresel şartlarda büyütülenlerin ise aynı fenotiplere sahip oldukları belirlenmiştir. Benzer şekilde, bir türe ait bireyler oldukça özdeş fenotiplere sahip oldukları halde genotip bakımından oldukça farklı olabilirler. Bu iki örnek şu sonuçlara ulaşmamızı sağlar:

- 1.Genler bir organizmanın yapı ve fonksiyonunun belirlenmesinde başlangıç noktasıdır.
- 2.Olgun fenotipik duruma geçiş yolu (büyüme-olgunlaşma) oldukça karmaşık olup çok sayıda biyokimyasal yolun etkileşimini kapsar.

Önemli bir nokta fenotipin gen/genler ile çevrenin etkileşiminin bir ürünü olmasına rağmen çevrenin katkısının farklı olabileceğinin anlaşılmasıdır. Bazı durumlarda çevresel etki çok büyük iken diğer durumlarda çevresel etki hiç olmayabilir.

3.2 Mendel Deneylerinin Tasarımı

Kalıtımın ilkelerini kısmen ilk anlayan Gregor Johan Mendel'dir. Mendel'in çalışmaları modern genetiğin temeli olarak düşünülür. 1843'ten itibaren görevli bulunduğu manastırda bezelye bitkilerini (*Pisum sativum*) kullanarak üretme (yetiştirme)-çaprazlama deneyleri tasarlamış ve yürütmüştür (1856-1863). Tasarladığı deneylerin sonuçlarından yola çıkarak Mendel, genetiğin bazı temel ilkelerini keşfetmiştir.

Bitki boyu, çiçek rengi ve tohum şekli gibi karakterler bakımından farklılık (varyasyon) gösteren bezelye bitkilerinin çaprazlama sonuçlarına dayanarak Mendel, özelliklerin veya karakterlerin nesilden nesile geçişini açıklayan basit bir teori geliştirdi. (Mendelin mitoz veya mayoz hakkında hiçbir bilgisi yoktu. Bugün biz genlerin kromozomların davranışına uygun olarak ayrıldığını biliyoruz). Mendel deneysel sonuçlarını ve değerlendirmelerini 1865'de yayınladıysa da bu sonuçların önemi kendisinin 1884 yılında ölümünden çok sonra 1800'lerin sonlarında ve 1900'lerin başlarında anlaşılabilmiştir. Çok önemli katkıları göz önünde bulundurularak Mendel, genetiğin babası olarak algılanmaktadır.

Yüzyıllar boyunca Mendel'den de önce birçok insan bitkiler ve hayvanlar üzerinde yetiştiricilik deneyleri yapmıştır ancak hiç birisi Mendel'in yaptığı gibi genetiğin temellerini oluşturamamıştır. Mendel'i başarılı kılan bazı etkenler vardır:

1. Kolay gelişen ve kolay çaprazlanabilen bir deney organizması seçmiştir: Bezelye (*Pisum sativum*). Varyeteler kolay ayırt edilebilir ve üretilebilir, daha küçük alanlarda üretilir, generasyon zamanları kısa ve her nesilde çok sayıda birey üretilir.
2. Deneylelerini çok dikkatli bir şekilde planlamış ve uygulamıştır. Her deneyde yalnız bir veya bir-iki alternatif karakteri kullanmış, bu da sonuçların daha az karmaşık olmasını sağlamıştır.
3. Deney sonuçlarının kayıtlarını mükemmel bir şekilde tutmuştur. Özellikle kaç farklı çeşit yavru üretildiğini ve her çeşitten kaç birey oluştuğunu doğru bir şekilde kaydetmiştir.
4. Birbirinden bağımsız olarak aktarılan (taşınan) yedi karakter ile çalışmıştır.

Mendel'in seçtiği deney bitkisi bezelye doğada kendi kendine dölleme (self-fertilisation) ile üremektedir. Yani stamenler içinde üretilen polen aynı çiçek üzerinde bulunan pistile ulaşır ve bitkiyi döller. Bu süreç **kendilenme** olarak adlandırılır. Bezelyelerde kendilenme kolayca engellenebilmektedir. Bir çiçekte polenler olgunlaşmadan önce stamenler koparılsa kendilenme engellenir. Daha sonra belli bir diğer çiçekten alınan olgunlaşmış stamenlerin polenleriyle stamenleri uzaklaştırılmış çiçek tozlaştırılarak döllenabilir.

Çapraz dölleme veya kısaca **çapraz** terimi bir bireyin erkek gameti (polen!) ile diğzerinin dişi gametinin (yumurta) birleşmesini ifade etmek üzere kullanılır. Çapraz dölleme olduktan sonra zigot oluşur ve tohum gelişir. Daha sonra bu tohumlar ekilerek gelişen bitkinin fenotipleri analiz edilir. Hayvanlarda da durum benzerdir; bir tohum aşaması görülmez.

Mendel bezelye bitkisinin hayat döngüsünü çok iyi bilmekteydi. Bazı karakterler bakımından fark (varyasyon) gösteren 24 bezelye dölüyle çalışmıştır. Bu dölleri iyi bir şekilde analiz etmiş, tekrar tekrar kendileyerek atasal tipten farklı bir karakter göstermeyenleri seçmiştir. Böylece her bir dölün belli karakterler bakımından nesiller boyu değişmez olduğundan emin olmuştur. Belli karakterler bakımından nesiller boyu değişiklik göstermeyen döllere **saf döl** veya **arı döl** olarak adlandırılmıştır.

Buna ilave olarak Mendel üretim deneylerinde kullanmak üzere yedi özellik (karakter) seçmiştir. Her karakter kolayca ayırt edilebilir iki alternatif görünüşe (fenotipe) sahipti:

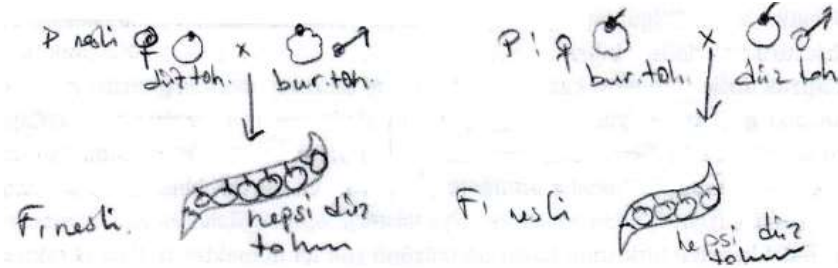
1. Çiçek durumu	Aksiyel x Terminal
2. Tohum rengi	Sarı x Yeşil
3. Tohum şekli	Düz x Buruşuk
4. Meyve rengi	Yeşil x Sarı
5. Meyve şekli	Şişkin x Basık
6. Gövde boyu	Uzun x Kısa
7. Tohum kabuğu ve çiçek rengi	Gri tohum kabuğu mor çiçek x Beyaz tohum kabuğu beyaz çiçek (tek bir genin-faktörün- kontrolü altındadır)

3.3 Monohibrit Çaprazlama ve Mendel'in Ayrılma İlkesi

Mendel'in yetiştirme deneylerine geçmeden önce kısaca terimlerden bahsetmek gerekir. Atasal nesil **P nesli** olarak adlandırılır (Parental generation). P eşleşmesi sonucu oluşan yavrular ilk filial nesil **F₁** olarak adlandırılır. F₁ yavrularının eşleşmesiyle veya kendilenmesiyle oluşan nesil **F₂ nesli** olarak adlandırılır. Her neslin çiftleşmeleri sonucunda oluşan peş peşe nesiller F₃, F₄, F₅... şeklinde isimlendirilirler. Atasal gametler **G₁**, F₁ bireylerinin oluşturdukları **G₂**, takibeden nesillerde G₃, G₄, G₅... şeklinde isimlendirilir.

Mendel deneylerinde öncelikle tek bir karakter bakımından farklılık (varyasyon) gösteren saf bezelye dölleri arasında çaprazlamalar yaptı. Bu tip çaprazlamalar **monohibrit çaprazlama** olarak adlandırılır. Sözelimi sadece düz tohumlar üreten bir varyete, buruşuk tohumlar üreten saf döl bir varyetenin polenleriyle tozlaştırıldığında bu monohibrit çaprazın sonucunda sadece düz tohumlar oluşur (Şekil 3.2).

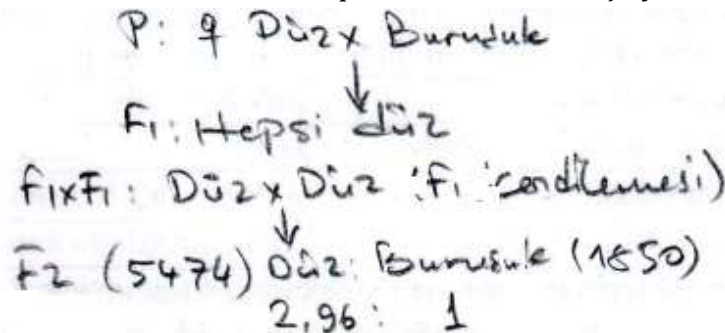
Eşleşmeler her iki alternatif yolla da gerçekleştirilmiştir. Yani ♀ düz tohumlu x buruşuk tohumlu ♂; ♀ buruşuk tohumlu x düz tohumlu ♂. Bu tip çaprazlama stratejisi **iki (çift) yönlü çaprazlama** olarak adlandırılır. İki yönlü çaprazlamaların sonuçları birbirinin aynısıdır, yani F₁ tohumlarının tamamı düzdür (Şekil 3.2). (Çift yönlü çaprazlamaların sonuçlarının aynı olması bu karakterin eşey bağlantılı olmadığını destekler).



Şekil 3.2: Mendel'in çaprazlama deneylerinden birinin sonucu.

Bu çaprazlamaların önemli sonuçlarından biri F₁ oğul tohumlarının atalardan sadece birininkine benzemesidir. Yani F₁ her iki atanın tohum şekillerinin karışımı değildir. Bu durum bazen **F₁'in yeknesaklık ilkesi** olarak bilinir.

Daha sonra Mendel F₁ tohumlarını (hepsi düz) çimlendirdi ve F₁ bireylerini F₂ bireylerini oluşturmak üzere kendilenmeye bıraktı. F₂ neslinde düz ve buruşuk tohumların her ikisi de görüldü (Şekil 3.3). (Her iki tip tohum aynı meyve içinde de görülebilmektedir). Analitik bir yaklaşımla Mendel F₂'deki her tip tohumun sayısını belirledi. Hesaplanan düz:buruşuk tohum oranı 2.96:1 olup 3:1 oranına oldukça yakındı.



Şekil 3.3: Düz ve buruşuk tohumlu arıdöl ataların F₁ kendilemesiyle oluşan F₂ dölleri.

Mendel diğer altı karakter için de aynı tip deneyleri yaptı ve aldığı sonuçlar hemen hemen aynıydı. Bu yedi deney düzeneğinden elde ettiği verilerle şu değerlendirmeleri yaptı:

1. Çift yönlü çaprazların sonuçları daima aynıdır.
2. Bütün F_1 bireyleri ataların sadece birisine benzer.
3. F_1 neslinde kaybolan diğer atasal karakter F_2 neslinde tekrar görülür. F_2 'de, F_1 'de görülen karakter 3 ve görülmeyen karakter 1 oranında temsil edilir.

P neslindeki temsil edilen bir karakter nasıl olur da F_1 neslinde kaybolur ve F_2 neslinde tekrar ortaya çıkar? Mendel, her ne kadar F_1 bireylerinin atalardan birine benzeseleler de benzediği ata birey gibi arı döl olmayabileceğini gözledi; F_1 'de görülmeyen diğer ata bireye ait fenotip F_2 'de ortaya çıkmaktadır. Bu sonuca dayanarak çaprazlamadaki bir karakterin alternatif formlarının (düz ve buruşuk tohum) "particulate" faktörler (iki adet!) tarafından belirlendiğini ortaya attı. Gametler aracılığıyla nesilden nesile taşınan bu faktörlerin kalıtsal bilgiyi taşıdığı kararına vardı. Bu gün bu faktörleri başka bir adla anıyoruz: Genler.

Her faktörün alternatif formlar (allel) halinde bulunduğu ve her bir formun fenotiplerden birini belirlediği (düz tohum veya buruşuk tohum) düşünüldü. (Belli bir karakterin kalıtımından sorumlu faktörlerin her biri **allel** olarak adlandırılır). Tohum şekliyle ilgili durumda faktörlerden (allel)den biri düz tohum fenotipini diğeri de buruşuk tohum fenotipini kontrol eder. Mendel arı döllerde de bir karakter bakımından iki faktör bulunduğu fakat bu faktörlerin her ikisinin de birbirinin aynısı olduğu sonucuna vardı. Buna göre F_1 'e P bireylerinden birer allel (faktör) gelmekte olup bu faktörlerden (allel)den sadece biri görülebilmektedir (Şekil 3.4). F_1 'de görülen allel (faktör) diğer alleli maskeleymektedir. Farklı iki allelden oluşan bir allel çiftinde, allellerden birinin diğeri tarafından maskelenmesi olayı **baskınlık (dominantlık)** olarak bilinir. Maskeleyen allel ise **baskın (dominant)** olarak kabul edilir. Ters durumda bir allelin diğeri tarafından maskelenmesi **çekiniklik (resesiflik)**, maskelenen allel de **çekinik (resesif)** olarak adlandırılır.

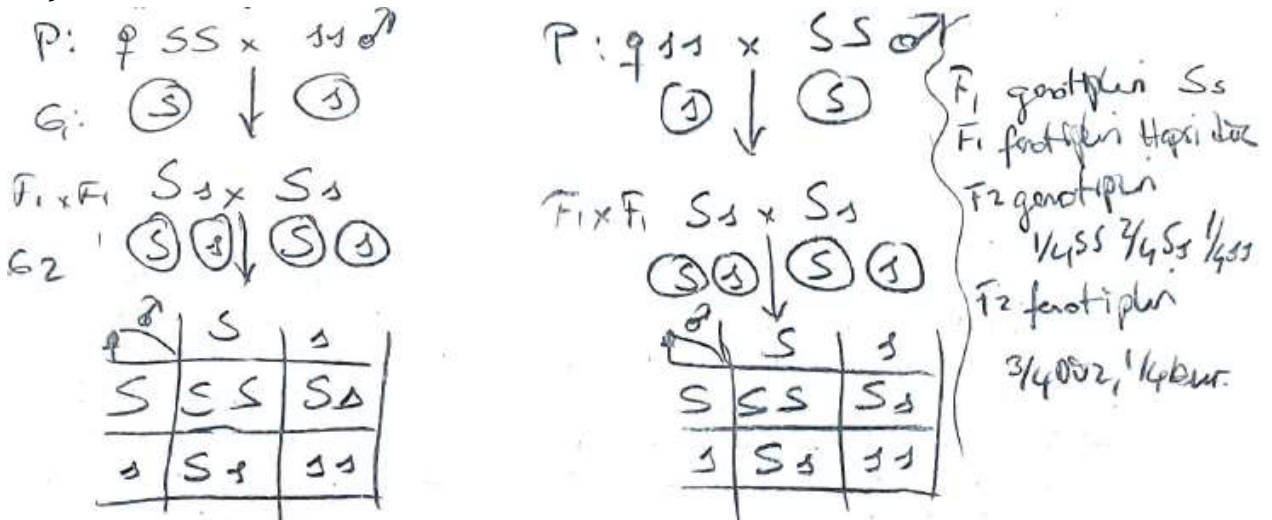
Çaprazlamaları gösterirken Mendel'in yaptığı gibi alleller için semboller kullanmak daha kullanışlı bir yoldur. Düz tohum x buruşuk tohum çaprazlamasında "S" düz tohum allelini "s" de buruşuk tohum allelini sembolize etmek için kullanılır. (Mendelin geleneğinde semboller baskın allele göre belirlenirken, sonradan çekinik allelin kullanımı yaygınlaşmıştır).

Ebeveynler saf döl olduğuna göre her bir ebeveyn aynı allelin iki kopyasına sahip olmalıdır. Belli bir genin aynı allelinin iki kopyasını taşıyan saf döl bireyler o gen bakımından **homozigot**'tur. Mayoz ile gametler oluşturulurken her gamet bir genin sadece bir allelini alır. Atasal (saf döl) düz tohumlu bitki S taşıyan gametler, buruşuk tohumlu bitki s taşıyan gametler oluşturur. Bu gametler döllenme sırasında birleştiğinde (F_1) bir S alleli bir de s alleli taşır. Belli bir genin iki farklı allelini taşıyan organizmalar o gen bakımından **heterozigot** olarak adlandırılır. Bu durumda S baskın olduğundan F_1 'de sadece düz tohumlu bitkiler oluşur.



Şekil 3.4: Bezelyelerde tohum şekli geninin baskın ve çekinik allelleri.

F_1 tohumlarından gelişen düz tohumlu bitkiler iki farklı gamet üretmeleri bakımından P neslinden (ebeveynlerden) farklıdır: S taşıyan gamet ve s taşıyan gamet. Bütün olası gamet birleşmeleri Punnett karesi denilen bir matris içinde gösterilir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Mendel faktörlerinin ayrılma (segregasyon) ilkesinin sembollerle ve Punnett karesinde gösterimi.

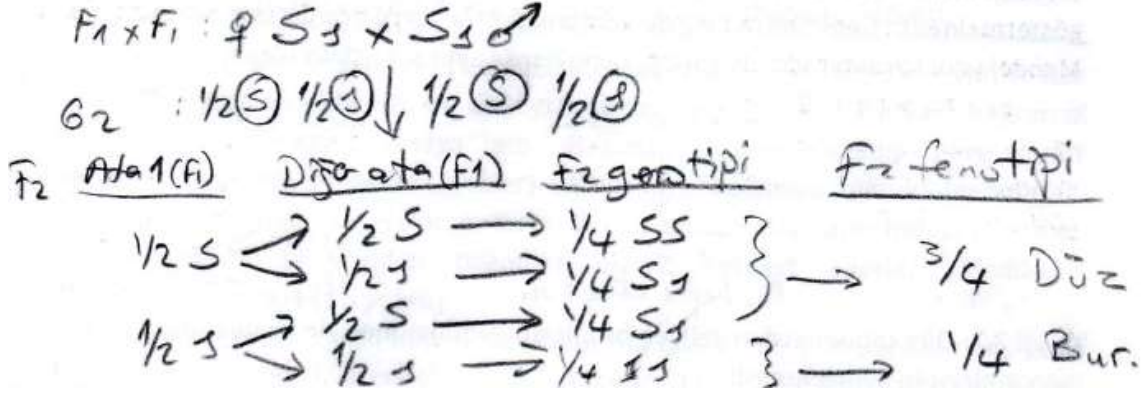
3.3.1 Segregasyon (ayrılma) ilkesi

Yukarıda tartışılan verilere dayanılarak Mendel ilk yasasını önermiştir: Segregasyon (ayrılma) ilkesi. Mendel'in ilk yasası yani segregasyon (ayrılma) ilkesi belli bir karakterin kalıtımından sorumlu bir allel çiftinin (gen çiftinin) iki üyesinin gametleri oluşturmak üzere birbirinden ayrıldığını; gametlerden yarısının bir alleli öbür yarısının diğer alleli taşıdığını söyler.

Mendel ayrılma prensibini ortaya atarak karakterleri belirleyen faktörlerle (genler, genotip) karakterlerin kendisi (fenotip) arasında ayırım yapmış oldu. Bu günkü bakış açısından biz biliyoruz ki genler kromozomlar üzerindedir ve bir genin kromozom üzerinde bulunduğu yer **lokus** olarak adlandırılır. Mendel'in ilk yasasına göre her biri bir atadan gelen bir kromozom çifti üzerinde bulunan bir gene ait bir allel çiftinden her biri bir gamet tarafından alınacak şekilde mayoz sırasında ayrılırlar. Gen segregasyonu mayozun Anafaz I safhasında homolog kromozomların ayrılmasıyla paralel bir olaydır.

3.3.2 Çaprazların dallanan şema ile gösterilmesi

Bütün gamet tiplerinin muhtemel bütün eşleşmeleri Punnett kareleri kullanılarak gösterilebilir ve nispi genotip ve fenotip oranları belirlenebilir. Buna rağmen daha ustaca alternatif bir yöntem daha mevcuttur: Dallanan şema yöntemi. (Bu yöntemi uygulayabilmek için temel olasılık prensiplerinin bilinmesi gerekir). Bir çaprazlama sonucu oluşacak fenotip oranlarının belirlenmesi için allel çiftinin baskın/çekinik ilişkisinin bilinmesi gerekir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6: Dallanan şema yöntemi ile F₂ fenotip oranlarının belirlenmesi.

F₁ genotipi Ss olduğuna göre iki gamet meydana gelecektir: S ve s. Gametlerin yarısı S, diğer yarısı da s allelini taşıyacaktır. Dolayısıyla her bir gamet 1/2 olasılıkla meydana gelecektir. Uygulamada bu oran tam olarak sağlanamayabilir. Ancak deneme sayısı arttıkça beklenen oranı elde etme şansı artacaktır. Olasılık kurallarından faydalanarak F₂ neslindeki üç muhtemel genotipin beklenen sıklığı tahmin edilebilir. SS bitkisi oluşturmak için S yumurta ve S polenin birleşmesi gerekir. Populasyondaki S yumurtaların oranı 1/2 ve S polenlerin oranı da 1/2'dir. Dolayısıyla F₂ neslinde beklenen SS düz tohumlu bitkilerin oranı $1/2 \times 1/2 = 1/4$ olacaktır. Diğer oranlar da benzer şekilde tahmin edilebilir.

Ss yavrularının beklenen oranının tahmininde ikinci olasılık kuralını, toplam kuralını uygulamak gerekir (S yumurta x s polen birleşmesi + s yumurta x S polen birleşmesi).

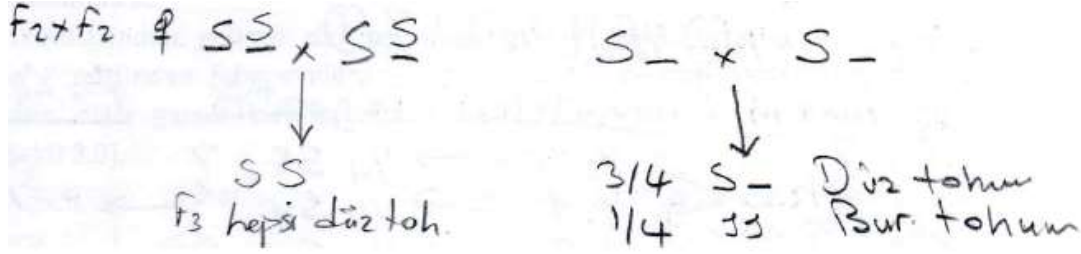
Olasılık kuralları göz önünde bulundurulduğunda F₂ yavrularının 1/4'ü SS, 1/2'si Ss ve 1/4'ü ss olacaktır. Punnett karesi veya dallanan şema yöntemlerinden biri çaprazlama için kullanılabilir.

3.3.3 Segregasyon ilkesinin sağlaması: test çaprazlamasının kullanımı

Mendel, denemelerini, ayrılma ilkesini kesinleştirmek üzere F₆ nesline kadar kendilemelere devam etmiş, bu nesiller boyunca bazıları dominant, diğerleri resesif yavrular oluşturmuştur. Sonuçta ne kadar nesil oluşturulursa oluşturulsun ayrılma (segregasyon) ilkesinin geçerli olduğuna karar vermiştir.

Diğer bir test olarak F₂ bireyleri kendilenmiştir. Mendel buruşuk tohumlu bitkileri kendilemeye bıraktığında bütün bitkiler buruşuk tohumlar üretmiştir, dolayısıyla bu bitkiler arı döl olup genotipleri homozigot resesiftir (ss). Bununla beraber düz tohumlu

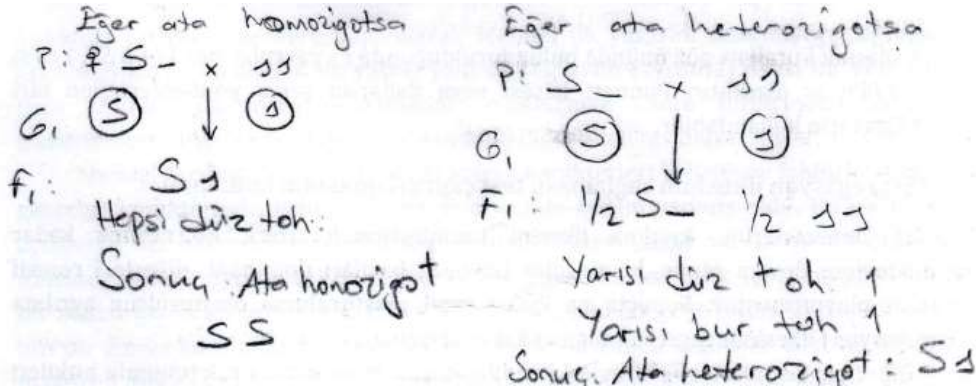
bitkilerde aynı durum gözlenmemiştir. Bu bitkilerden bazıları kendilendiklerinde yavru bitkilerin tamamı düz tohumlar oluşturmuştur (Şekil 3.7). Bunlar arı döl olup SS genotipine sahiptir. Fakat diğer bir grup düz tohumlu F_1 bitkileri kendilendiklerinde 3:1 oranında düz tohumlu ve buruşuk tohumlu bitkiler oluşmuştur ki bu durum heterozigot dominant (Ss) genotipini işaret etmektedir. Ss bitkileri tam olarak F_1 bitkileri gibi davranmıştır ve sonuç olarak Mendel şöyle bir açıklama yapmıştır: “Bu sonuçlar her bitkinin iki faktöre sahip olduğunu ve her bir gametin bu faktörlerden birini taşıdığını göstermektedir. Gametlerin rasgele kombinasyonu yavru oranlarının oluşmasını sağlar.” Mendel yedi karakter için de yaptığı deneylerde aynı sonuçlara ulaşmıştır.



Şekil 3.7:

Düz tohumlardan gelişen bitkilerin kendilenmesiyle F_2 düz tohumlu bitkilerin genotiplerinin belirlenmesi.

F_2 yavrularının kendilenme testi belli bir fenotipe sahip bitkilerin genotiplerinin belirlenmesi için kullanışlı bir yol sağlamıştır. Fakat bir organizmanın genotipini belirlemek için daha yaygın olarak **test çaprazlaması** kullanılır. Genellikle dominant fenotipi gösteren ve genotipi bilinmeyen bir bireyle homozigot resesif bir birey çaprazlanır.

Şekil 3.8: Test çaprazlamasıyla düz tohumlu F_2 bireylerinin genotiplerinin belirlenmesi.

Eğer genotipi aranan bireyin genotipi SS ise bu bitki sadece S gamet üretecek, homozigot resesif birey de sadece s gameti üretecek, sonuçta Ss genotipi oluşacak ve bütün bitkiler düz tohumlu olacaktır (Şekil 3.8). O halde böyle bir çaprazlama sonucunda yavru bitkilerin tamamı atasal fenotipi (test edilen ata) gösteriyorsa genotipi aranan birey homozigot baskındır. Eğer böyle bir çaprazlamanın sonucunda bireylerin yarısı düz tohumlu, diğer yarısı da buruşuk tohumlu ise (fenotip oranı 1:1 ise) bilinmeyen genotip heterozigottur yani Ss 'dir.

Özet olarak, test çaprazlaması (testcross) genellikle baskın fenotipi gösteren ve genotipi bilinmeyen bir bireyle homozigot çekinik bir bireyin çaprazlamasıdır ki bu çapraz sonucunda ilgili bireyin genotipi belirlenir. Yavruların fenotipi, test edilen bireyin

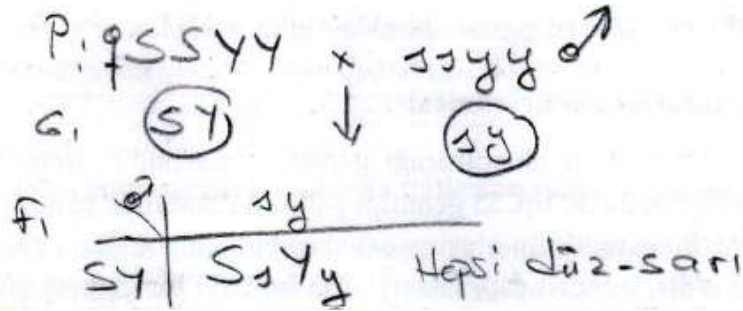
genotipinin belirlenmesini sağlayacak bilgiyi verir. Eğer yavruların tamamı baskın fenotipi gösterirse genotipi aranan birey homozigot dominanttır. Eğer yavruların baskın:çekinik fenotip oranı 1:1 ise bilinmeyen birey heterozigottur.

3.4 Dihibrit Çaprazlama ve Mendel'in Bağımsız Açılım (Dağılma) İlkesi

Mendel iki karakter çiftinin aynı anda katıldığı bazı çaprazlama analizleri de yaptı ve her durumda aynı sonuçları elde etti. Bu deneyler sonucunda da ikinci kanunu, **bağımsız açılım (dağılma) ilkesini** ortaya attı. Bağımsız açılım ilkesine göre farklı karakterlerden sorumlu faktörler (genler) birbirinden bağımsız olarak davranırlar. Modern anlamda söylemek gerekirse, farklı kromozomlar üzerinde bulunan genler gametler oluşurken birbirinden bağımsız olarak hareket ederler (Mendel'in kromozomlar hakkında bilgisi yoktu).

Düz/buruşuk ve sarı/yeşil tohum karakterlerini düşünelim (sarı tohum rengi yeşil tohum rengine baskındır). Mendel saf döl düz-sarı ($SSYY$) ve buruşuk-yeşil ($ssyy$) tohumlu bitkiler arasında çaprazlama yapmış ve F_1 bitkilerinin tamamı düz-sarı tohumlu olmuştur (Şekil 3.9). $SSYY$ bitkisinin SY gametleri, $ssyy$ bitkisinin de sy gametleri üretmesinden dolayı bütün F_1 fertleri bu karakterler bakımından heterozigot ($SsYy$) olup baskın fenotipler görülmüştür.

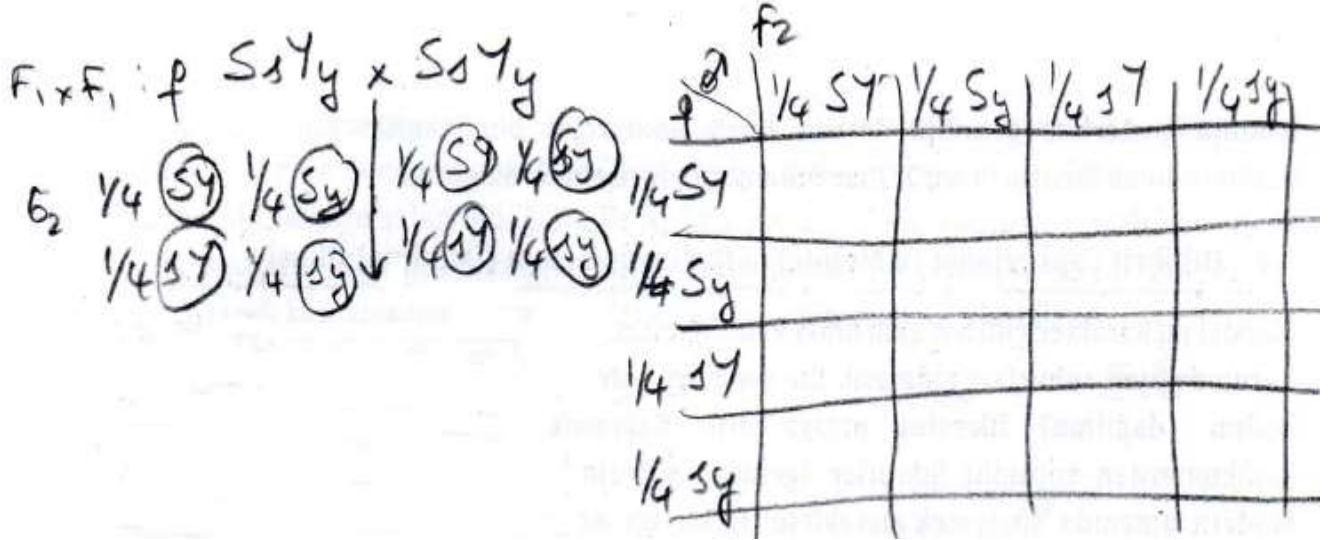
F_1 iki farklı lokustaki iki çift allel bakımından heterozigot olup bu bireyler **dihibrit** olarak adlandırılır. Böyle birbirinin aynısı iki dihibrit arasındaki çaprazlama **dihibrit çaprazlama** olarak adlandırılır.



Şekil 3.9: Bir dihibrit çaprazlamada F_1 bireylerinin oluşumu.

Mendel F_2 bireylerini elde etmek için F_1 bitkilerini kendilemeye bıraktı ve iki muhtemel sonuç beklentisine girdi. Beklentilerden biri bu iki karakterin atalardan yeni nesle birlikte taşınacağı idi. Bu durumda F_2 'de fenotipik oran 3:1 olacaktı; 3 düz-sarı:1 buruşuk-yeşil tohumlu bitki. Diğer muhtemel beklenti ise karakterlerin birbirinden bağımsız olarak aktarılacağı idi. Bu durumda F_1 dört farklı tip gamet oluşturacaktı: SY , Sy , sY ve sy . Her gen çiftinin bağımsız olmasından dolayı gametlerin oluşma olasılığı eşit olmalıydı. Bu gametler rasgele birleşerek zigot ve tohumları oluşturacaktı (Şekil 3.10).

Olasılık kurallarına göre eğer dihibrit çaprazlamada karakterler bağımsız olarak kalıtlanıyorsa $F_1 \times F_1$ çaprazlamasından (F_1 'in kendilenmesinden) oluşacak F_2 bireyleri bu olası dört fenotip sınıfı için 9:3:3:1 oranını verecektir. Mendel'in yaptığı diğer bütün deneylerde bu oran korunmuştur. Mendelin gerçek deney sonuçlarından biri şöyledir: 315 düz-sarı, 108 düz-yeşil, 101 buruşuk-sarı ve 32 buruşuk-yeşil tohum. Bu sayılar beklenen fenotip oranlarıyla oldukça uyumludur.



Şekil 3.10: Punnett karelerinde F₂ genotipleri ve 9:3:3:1 fenotip oranları.

Mendel'in elde ettiği sonuçlara göre dokuz farklı genotip fakat baskınlık ilişkisinden dolayı sadece dört fenotip mevcuttur:

1 SSYY	2 SsYY	2 SSYy	4 SsYy	⇒ 9 düz-sarı tohum
1 SSyy	2 Ssyy			⇒ 3 düz-yeşil tohum
1 ssYY	2 ssYy			⇒ 3 buruşuk-sarı tohum
1 ssyy				⇒ 1 buruşuk-yeşil tohum

Mendel'in ikinci yasası, bağımsız açılım ilkesi, farklı karakterlerden sorumlu genlerin gametler oluşurken birbirinden bağımsız olarak ayrıldığını söyler.

3.4.1 Gamet tiplerinin ve oranlarının belirlenmesi

Monohibrit çaprazlamalarda bir bireyin oluşturacağı gamet sayısı ikidir. Homozigot durumda tek tip, heterozigot durumda iki tip. SS genotipi yalnız S gameti, Ss genotipi bir S ve bir de s gameti oluşturur. Bu gametlerin oluşum oranları homozigot için 1 ($2/2$) S , heterozigot için $1/2$ S ve $1/2$ s 'dir. Dihibrit çaprazlamalarda ise belli bir gamete gitmek üzere ayrılacak iki farklı allel çifti vardır. Bu çiftlerden her birinin allelleri ayrılırken birbirlerinden bağımsız olarak davranacaklardır. Sözgelimi $SsYy$ genotipinin oluşturacağı gametleri düşünelim: Bir gamet oluşurken S allelini taşıyan gamete Y alleli veya y alleli gidecektir. Dolayısıyla SY ve Sy gametleri oluşacaktır. Yine s allelini taşıyan gamete de Y veya y alleli gidecektir, bu kombinasyondan da sY ve sy gametleri oluşacaktır. Böylece bütün olası kombinasyonlar elde edilmiştir. Bu oluşacak gametlerin oranlarını da hesaplamak bir sonraki nesildeki genotip ve fenotip oranlarının belirlenmesi bakımından önemlidir. Bir allel çiftinin her bir allelinin belli bir gamete gitme olasılığı $1/2$ 'dir. Dolayısıyla SY gametinin oluşma olasılığı $1/2 S \times 1/2 Y = 1/4$ olacaktır. Diğer gametlerin oluşma olasılığı da benzer şekilde hesaplanabilir. Kaç allel çifti ile çalışılırsa çalışılınsın gamet sayısının hesaplanmasında heterozigot allel çifti (gen) sayısı gamet sayısını belirler. Eğer bütün genler homozigot ise tek tip gamet oluşur. İkidenden ve özellikle üçten fazla

heterozigot gen çifti ile çalışırken bütün kombinasyonların sırayla belirlenmesi karmaşık ve zor işlemleri gerektirebilir. Böyle durumlarda 2^n formülü ile toplam gamet tipi sayısı belirlenebilir. Burada n heterozigot gen (allel çifti) sayısıdır.

Bir Hatırlatma: Mendel Kuralları

Mendel bahsettiğimiz deneylerinin sonuçlarına dayanarak bazı temel genetik kuralları ortaya atmıştır. Bu kurallar Mendel kuralları, ilkeleri veya yasaları olarak nakledilmektedir. Bu yasalar farklı kaynaklarda farklı sayılarda verilmektedir. Bu notlarda Mendel'in ortaya koyduğu bütün temel kurallardan söz edildiyse de bunlardan ikisi doğrudan Mendel ilkeleri olarak verilmiştir. **Ayrılma ilkesi** ve **bağımsız açılım ilkesi**. Diğer kaynaklarda bu ilkelerin sayısı dört olarak verilebilir. Bu dört ilke aşağıdaki gibidir:

1. Birim faktörler çift durumdadır: Genetik karakterler, bir organizmada (diploit!) çiftler halinde bulunan birim faktörler tarafından kontrol edilir.

2. Baskınlık/Çekiniklik (Dominantlık/Resesiflik): Birbirinden farklı birim faktörler (heterozigot durum) bir bireydeki tek bir karakterden sorumlu olduklarında birim faktörlerden biri diğerine baskındır.

3. Ayrılma (Segregasyon): Gamet oluşumu sırasında çift durumdaki birim faktörler birbirinden ayrılır ve her gamet bunlardan sadece birini alır.

4. Bağımsız Açılım (Dağılma) (Independent Assortment): Gamet oluşumu sırasında bir birim faktör çiftinin (dihibrit, trihibrit...) ayrılması diğer faktör çiftlerinin ayrılmasından bağımsız olarak gerçekleşir.

Görüldüğü gibi Mendel'in faktör kavramı ve baskınlık çekiniklik ilişkisi iki ayrı ilke olarak sunulmaktadır. Mendel deneylerinin sonuçları bir bütün olarak ele alındığında ilke sayısının değişik olmasının önemi kalmamaktadır

3.4.2 Dihibrit çaprazlamalarda dallanan şema yönteminin kullanılması

Punnett karesi kullanılarak genotip ve fenotiplerin belirlenmesi karmaşık ve yavaş bir yoldur. Dihibrit çaprazlamalar için nispeten fazla karmaşık olmasa bile ikiden fazla gen çifti ile çalışırken iyice karmaşılaşmaktadır. Dallanan şema yöntemi ile olasılık kurallarını da kullanarak daha hızlı bir şekilde fenotipik sınıfların ve oranlarının belirlenmesi mümkündür. (Hatta herhangi bir şema veya kare kullanmaksızın da doğrudan olasılık kuralları kullanılarak hesaplama yapılabilir).

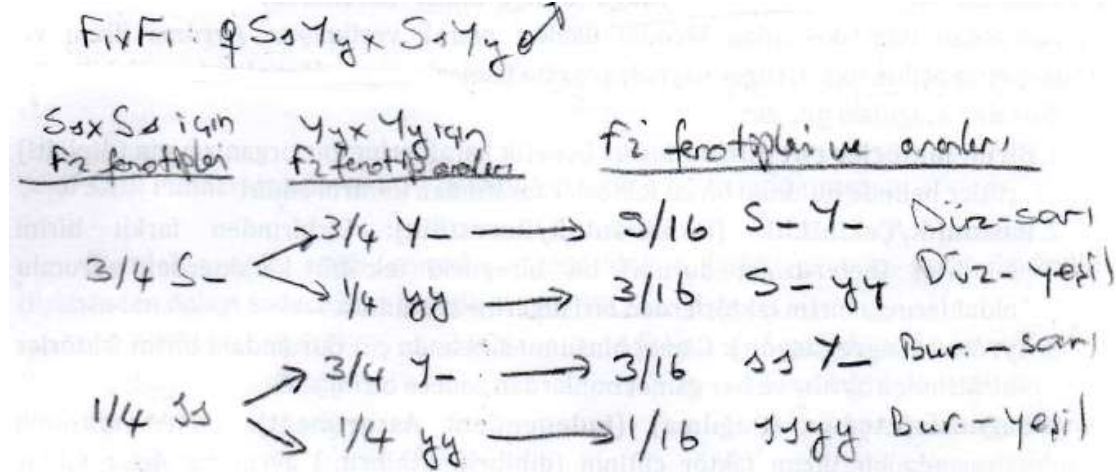
Tohum şekli ve renginden sorumlu gen çiftleri birbirinden bağımsız davranırlar. Öyleyse gen çiftlerini tek tek düşünelim: Daha önceki örnekte Ss heterozigot F₁ bireyleri kendilendiğinde F₂ bireylerinin dörtte üçünün düz tohumlu, dörtte birinin de buruşuk tohumlu olduğu görülmüştü. Düz tohumlar iki genotip tarafından oluşturulabilir: SS ve Ss. Bu durumu ifade etmek için kullanılan yaygın bir yol bir baskın alleli yazıp ikincisinin yerine bir "-" çekmektir. "S-" anlamı birinci allelden dolayı ikinci allelin baskın veya çekinik olmasının önemli olmadığını gösterir.

$$1/4 SS + 2/4 Ss \Rightarrow 3/4 S- ; 1/4 ss$$

F₁ Yy heterozigotlarının kendilenmesi sonucunda da F₂'de benzer oranlar oluşacaktır:

$$1/4 YY + 2/4 Yy \Rightarrow 3/4 Y- ; 1/4 yy$$

Düz/buruşuk gen (allel) çiftlerinin segregasyonu bağımsız olarak meydana geleceğinden dihibrit çaprazlamadaki fenotipik sınıfların bütün olası kombinasyonlarını belirleyebiliriz. Örneğin düz-sarı F₂ tohumlarının beklenen oranı F₂ tohumlarının düz olma olasılığı (3/4) ile yine F₂ tohumlarının sarı olma olasılığının (3/4) çarpımına eşittir. Yani $3/4 \times 3/4 = 9/16$. Benzer şekilde buruşuk-sarı F₂ tohumlarının beklenen oranı $1/4 \times 3/4 = 3/16$ 'dır. Şekil 3.11'de bütün fenotip oranları gösterilmiştir.



Şekil 3.11: F₂ fenotip oranlarının hesaplanmasında dallanan şema yönteminin kullanımı

3.4.3 Test çaprazlamasıyla dihibrit bireylerin genotiplerinin belirlenmesi

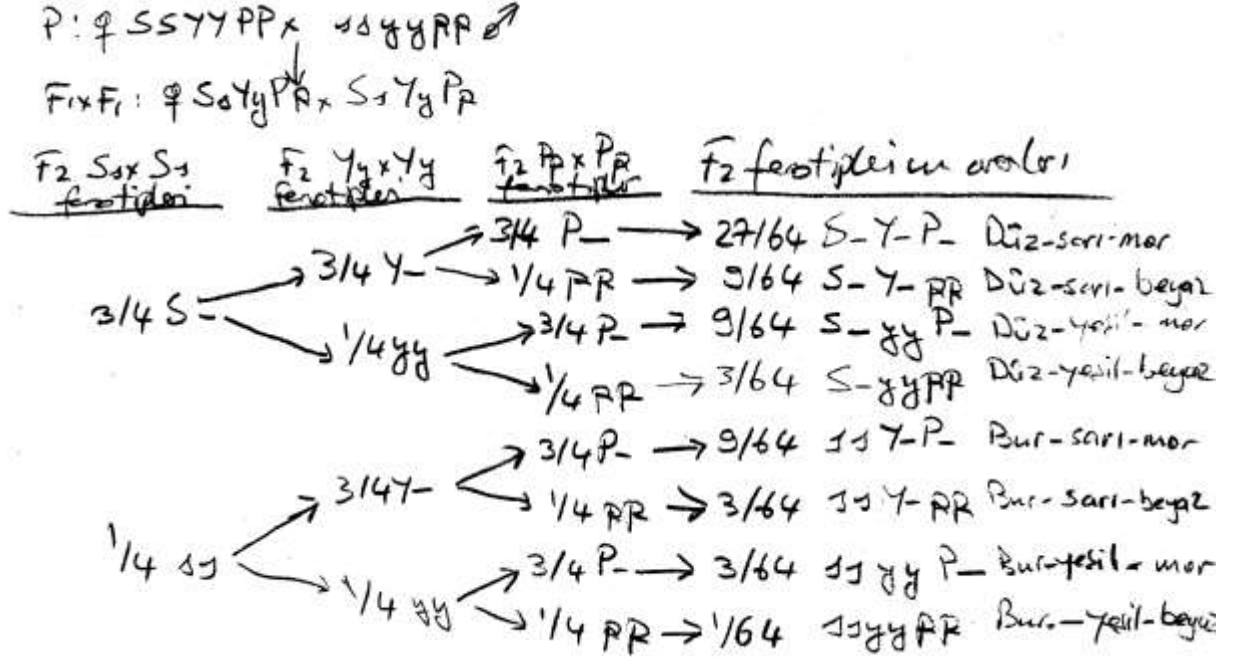
Test çaprazlaması bir dihibrit çaprazlamada F₁ ve F₂ genotiplerinin kontrolü için kullanılabilir. Örnekte F₁ bir çift heterozigottur: SsYy. Eşit oranda dört farklı gamet oluşturulur SY, Sy, sY ve sy. Test çaprazlamasında çift homozigot resesif bir birey ile çaprazlama olduğundan yalnız bir çeşit gamet olacaktır: sy. Bu gametlerin birleşmesi sonucunda dört farklı fenotip oluşacak ve oran da 1:1:1:1 şeklinde gerçekleşecektir. 1:1:1:1 oranı bir dihibrit çaprazlamada bilinmeyen bireyin çift heterozigot olduğunu gösterecektir. Dihibrit çaprazlama sonucu oluşan farklı fenotipler için de test çaprazlaması yapılarak genotipler belirlenebilir. Tablo 3.1'de iki gen çifti bakımından farklı genotiplere sahip soyların test çaprazlaması sonuçlarına dayalı beklenen fenotip sınıflarının oranları verilmektedir.

Tablo 3.1: İki gen çifti bakımından farklı genotiplere sahip soyların test çaprazlaması sonuçlarına dayalı beklenen fenotip sınıflarının oranları.

Test Çaprazlaması	Fenotip Sınıflarının Oranı			
	A-B-	A-bb	aaB-	aabb
AABB x aabb	1	0	0	0
AaBB x aabb	1/2	0	1/2	0
AaBb x aabb	1/4	1/4	1/4	1/4
aaBb x aabb	0	0	1/2	1/2
aabb x aabb	0	0	0	1

3.5 Trihibrit Çaprazlamalar

Mendel, yasalarının doğruluğunu bezelyelerde üç karakter kullanarak da göstermiştir. Bu tip çaprazlamalar **trihibrit çaprazlama** olarak bilinir. Burada her bir faktör çiftinin bağımsız olduğundan hareketle, F_2 genotip ve fenotipleri, monohibrit ve dihibrit oranları için kullanılan aynı mantıkla tahmin edilebilir. Şekil 2.12'de bir trihibritin F_2 fenotip sınıfları dallanan şema yöntemiyle gösterilmiştir. 8 maternal ve 8 paternal gametler için 64 genotipik kombinasyon mevcuttur. Fakat bu 64 genotip 8 fenotip sınıfı oluşturur. Fenotip sınıflarının oranları 27:9:9:3:9:3:3:1 şeklindedir (Şekil 3.12).



Şekil 3.12: Bir trihibrit çaprazlamada F_2 'de görülen sekiz fenotip sınıfının nisbi frekansının dallanan şema ile belirlenmesi.

Bunca örnekten sonra fenotip ve genotip sınıfları hakkında bazı genellemelere gidebiliriz. Tartışılan bütün örneklerde F_1 , çaprazlama ile ilgili genler (allel) bakımından heterozigottu ve F_1 'in kendilenmesiyle veya F_1 fertlerinin birbirleriyle çaprazlanmasıyla F_2 elde edilmiştir. Monohibrit çaprazlamalarda F_2 'de iki fenotipik sınıf varken dihibrit çaprazlamalarda dört, trihibrit çaprazlamalarda sekiz sınıf vardır. Genel kural olarak F_2 'deki fenotip sayısı 2^n kadardır. Burada **n**, **bağımsız olarak dağılan, heterozigot gen (allel) çifti sayısıdır**. Aşağıdaki tabloda diğer genellemeler de verilmiştir (Tablo 3.2). Bu kural bir gen çifti için baskınlık/çekiniklik ilişkisi mevcutsa geçerlidir. Aynı şekilde monohibrit F_2 'deki genotip sınıfı sayısı 3, dihibritte 9 ve trihibritte 27'dir. Buradaki basit kural da genotip sayısının 3^n olmasıdır. Burada da n bağımsız dağılan heterozigot gen çifti sayısıdır. Belli bir genotipin oluşturabileceği gamet sayısı da 2^n formülüyle hesaplanır. Burada da n aynı şekilde bağımsız ayrılan heterozigot gen (allel) çifti sayısıdır.

Tablo 3.2: Bütün genlerin tam dominantlık gösterdiği heterozigotların kendilenmesi sonucu oluşacak beklenen fenotip, genotip ve gamet sınıf sayıları.

Ayrılan gen çifti sayısı	Fenotipik sınıf sayısı	Genotipik sınıf sayısı	Oluşabilecek gamet sayısı
1	2	3	2
2	4	9	4
3	8	27	8
4	16	81	16
n	2ⁿ	3ⁿ	2ⁿ

3.5.1 Mendel prensiplerinin yeniden keşfi

Mendel, deneylerinde ulaştığı sonuçları 1865 yılında Brunn'de "Verhandlungen des Naturforschenden Vereines" de yayınlamış ancak bu yayın 1900'lere kadar bir ilgi uyandıramamıştır. Bunun nedeni o zamanki bilim çevrelerinin o düzeyde bir bilgiyi algılayabilecek bir seviyede olmaması ve kalıttan sadece bu gün bizim genetik olarak bildiklerimiz değil embriyoloji olarak bildiklerimizi de anlamalarındandı. 1900'lerde durum değişmiş ve üç araştırmacı birbirinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalar ile Mendel'le aynı sonuçlara ulaşmışlardır. Bu üç araştırmacı Carl Correns, Hugo de Vries ve Erich von Tschermak idi. Correns esas olarak mısır ve bezelyelerle, de Vries farklı bitki türleriyle ve von Tschermak da bezelyelerle çalışmışlardı.

Mendel kurallarını 1902'de hayvanlara ilk uygulayan araştırmacı tavuklarla çalışan William Bateson'dur. Bateson aynı zamanda **genetik**, **zigot**, **F₁**, **F₂** ve alelomorf (sonradan **allel** şeklinde kısaldı) terimlerini genetiğe kazandırmıştır. Gen terimi Mendel'in faktörü yerine 1909 yılında W. L. Johannsen tarafından kullanılmıştır. Johannsen'den sonra Mendel ilkelerinin eşeyli üreyen bütün ökaryotik organizmalara uygulanabileceği gösterilmiştir.

3.6 İnsanlarda Mendel Genetiği

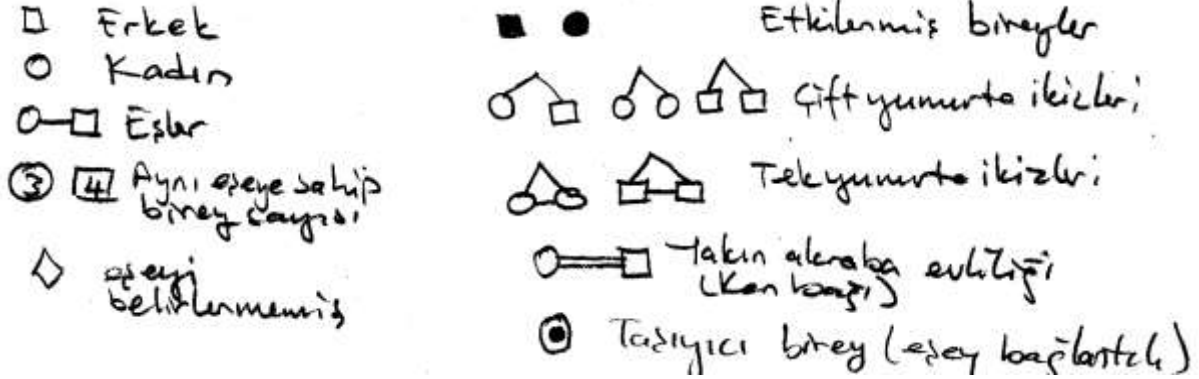
Mendel prensipleri 1900'de yeniden keşfedildikten sonra bu ilkelerin insanlara da uygulanabileceği gösterilmiştir. W. Farabee 1905'de insanlarda brakidaktilinin (anormal olarak geniş ve kısa parmaklılık) kalıtıldığını ailelerde karakteri analiz ederek öğrenmiştir. Nesiller boyu yapılan gözlem sonucu karakterin basit dominant bir karakter olduğu ortaya çıkmıştır.

3.6.1 Pedigri (soyağacı) analizleri

İnsanlarda genetik çalışmalar, kontrollü çiftleşmeler mümkün olmadığı için oldukça zordur. Bu nedenle insan karakterlerinin kalıtımı aile ağaçları incelenerek karakteri gösteren bireylerin soy ağacı boyunca takibiyle analiz edilirler. Aile ağacı araştırmaları **pedigri analizi (soyağacı analizi)** olarak adlandırılır ve nesiller boyunca dikkatli fenotipik kayıtlar alınması esasına dayanır. Daha fazla bilginin varlığı çalışılmakta olan karakter

terden sorumlu gen veya genlerin aktarım mekanizması hakkında araştırmacıya, muhtemelen doğru sonuca ulaşma şansı verir.

Soyağaçları yapılırken bazı semboller kullanılır. Pedigri analizlerinde kullanılan bu sembollerden bazıları aşağıda (Şekil 3.13) verilmektedir.

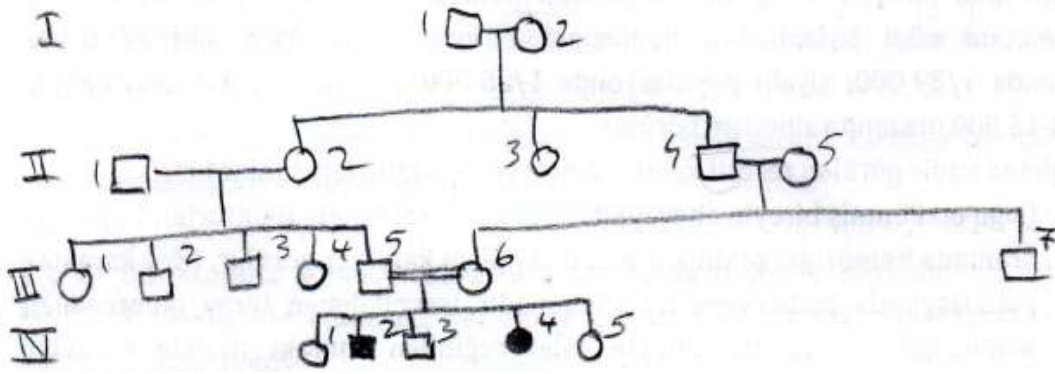


Şekil 3.13: İnsan pedigri analizlerinde kullanılan semboller.

Pedigri analizlerinin modern uygulamalarından biri **genetik danışmanlık**'tır. Genetikçi, bir çiftin sahip olacağı çocuklarda bir karakterin (zarar verici veya değil) görülme olasılığı hakkında tahminler yapar. Çiftlerden birinin ailesinde istenmeyen kalıtsal bir karakter varsa danışmana başvurur. Bu tip analizler tek bir gen farkından dolayı meydana gelen karakterler için daha kullanışlıdır.

Bir pedigri şemasında nesiller romen rakamlarıyla, her bir nesildeki bireyler doğum sırasına göre soldan sağa doğru arap rakamlarıyla gösterilirler (Şekil 3.14). Pedigride gösterilen semboller sorgulama yaparak karakterden sorumlu genin kalıtılma şeklinin anlaşılması için kullanılır.

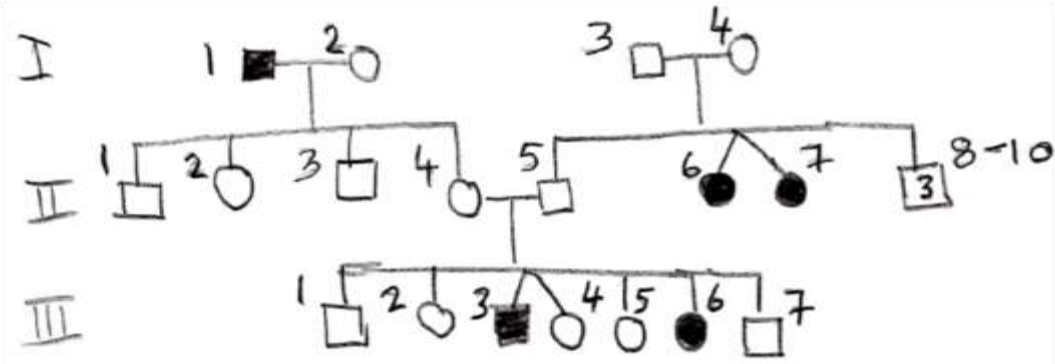
Şekil 3.14'deki pedigride şu sorgulamalar yapılabilir: Karakter ilk defa IV. nesilde görülür. Ebeveynler (kuzenler!) karaktere sahip olmamasına rağmen çocuklardan ikisi (IV-2 ve IV-4) karakteri gösterir; buna göre en basit hipotez bu karakterin resesif bir allel tarafından oluşturulduğudur. Buna göre IV-2 ve IV-4 bireylerinin genotipleri aa olmalıdır, buna bağlı olarak, her iki ebeveyn de heterozigot (Aa) olmalıdır. Karakteri taşımayan diğer bireylerin tamamı birer adet A alleli taşımaktadır. ($A \Rightarrow AA$ veya Aa). III-5 ve III-6 her ikisi de heterozigot olduğuna göre en azından ebeveynlerinden biri a allelini taşıyor olmalıdır (Aa). Ayrıca karakter ilk defa kuzenlerin çocuklarında görüldüğüne göre II-1 ve II-5 bireyleri **büyük ihtimalle** AA genotipindedir. Buna bağlı olarak II-2 ve II-4'ün her ikisi de a allelinin II-5 ve III-6'ya geçebilmesi için Aa genotipine sahip olmalıdır.



Şekil 3.14: Bir insan soyağacı (pedigrisi).

3.6.2 İnsan genetik karakterlerine örnekler

Çekinik karakterler: Çok sayıda insan karakterinin resesif genlerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Albinizm (deride pigmentlenme eksikliği) buna tipik bir örnektir (Şekil 3.15).



Şekil 3.15: Albinizmin otozomal resesif olarak taşındığını gösteren bir soyağacı.

Resesif karakterlerin ifade edilebilmesi (görülebilmesi) için allel homozigot olmalıdır (aa). İnsanlarda görülen birçok ciddi anomaliler ve hastalıklar resesif allellerin homozigotluğundan kaynaklanır. Albino bireylerde deriyi ultraviolenin zararlı etkilerinden koruyan melanin pigmenti sentezlenemez. Sonuç olarak albinolar güneşe karşı önemli deri ve göz duyarlılığı gösterirler. Resesif mutant allellerin sıklığı dominant mutant allelelere göre daha fazladır, bunun nedeni resesif mutant allel bakımından heterozigot olan bireylerde önemli bir selektif dezavantajın oluşmamasıdır. Yine de çekinik mutant allel bakımından homozigot bireyler nadirdirler. ABD'de beyaz popülasyonda $1/39\ 000$; siyahı popülasyonda $1/28\ 000$ ve İrlandalı popülasyonunda $1/10\ 000-15\ 000$ oranında albinizm görülür.

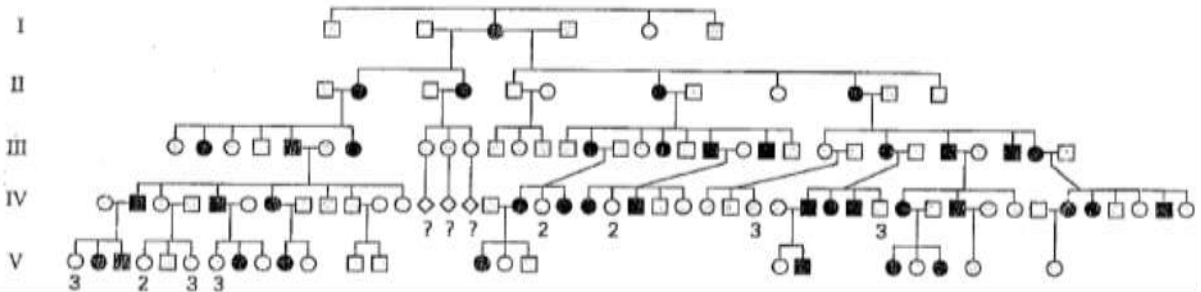
Nispeten nadir görülen resesif kalıtımın bazı genel özellikleri şunlardır:

1. Çoğu etkilenmiş bireyin ebeveynleri normal fakat heterozigotturlar. F_1 'de $1/4$ oranında homozigot çekinik oranından dolayı karakter görülür. Eğer karakter popülasyonda nadir veya nispeten nadir ise etkilenen birey muhtemelen homozigot normal bir bireyle evleneceğinden sonraki nesilde karakter görülmez. Yani resesif karakter sıklıkla nesil atlar.

2. İki normal heterozigot arasındaki eşleşmede normal 3:1 oranı gözlenmeli yani üç normal ve bir çekinik karakter. Bununla beraber insan popülasyonlarının analizinde istatistik olarak anlamlı sonuçlara ulaşmak mümkün olmamaktadır. Hele bir de bir karakter biyokimyasal testlerle belirlenebiliyorsa bu durumda ailenin sadece yaşayan bireyleri gözlemlenebilir. (Bu durum heterozigotların belirlenememesi sonucunu doğurabilir). Daha az zararlı etkisi olduğu için resesif alleller popülasyonda önemli bir sıklığa ulaşabilir. Buna iyi bir örnek bitişik kulak memeleri resesif karakteridir. Popülasyonda heterozigot ve homozigot olarak temsil edilen çok önemli sayıda bitişik kulak memesi alleli mevcuttur. Sonuç olarak güçlü bir $Aa \times aa$ eşleşme olasılığı vardır. Böyle bir durumda yavruların yarısı karakteri gösterir.
3. Her iki ebeveyn de etkilenmiş ise (resesif karakteri taşıyorsa) bütün çocukları genellikle karakteri gösterecektir.

Baskın karakterler: Bilinen bir çok baskın insan karakteri vardır. Buna tipik örnek Norveç’li ailelerde görülen “yünsü saç” olarak adlandırılan durumdur. Yünsü saç durumunda saçlar çok sıkı bir şekilde kıvrılmıştır, çok kırılıcıdır ve çok uzayamadan kırılır (Şekil 3.16’ya bakınız). Çok nadir bir karakter olması ve etkilenmiş bir ebeveynin bütün çocuklarının karakteri göstermemesinden hareketle, yünsü saçlı bireylerin ilgili dominant allel bakımından heterozigot olduğu tahmin edilebilir.

Dominant mutant alleller “yabani tip allel” ile birlikte heterozigot olduğunda fenotipte görülür. Yabani tip alleller popülasyonda daha çok sıklıkta mevcut olduğu için doğada orijinal olarak bulunan anlamında kullanılır. Burada yabani tip allel mutant allele karşı çekinik durumdadır. Dominant mutant allellerle taşınan karakterlerin çok nadir olarak görülmesi bunların heterozigot olarak temsil edildiğini gösterir. Popülasyonda çekinik (yabani tip) allel daha fazla olduğundan etkilenmiş bireyler (Aa) genellikle homozigot çekinik yabani tipler (aa) ile eşleşeceklerdir. Klinik önemi olan yani tıbbi problemlere neden olan çoğu dominant mutant genler bu kategoriye girer.



Şekil 3.16: Otozomal dominant bir karakter olan yünsü saçlılık karakterinin bir Norveç’li ailede taşınmasını gösteren soyağacı.

Bir otozomal dominant karakterin bazı genel özellikleri şöyledir:

1. Pedigrinde etkilenen her birey en azından bir etkilenmiş ebeveyne sahiptir.
2. Karakter genellikle nesil atlamaz.

3. Etkilenmiş heterozigot bir birey çocuklarının ortalama yarısına mutant (dominant!) geni taşır. Dominant allel A , resesif allel a ise etkilenen (Aa) x yabancı tip (aa). Mendel kurallarına göre çocukların yarısı Aa diğer yarısı aa olacaktır.

Konuyla İlgili Genetik Terminoloji

Gamet: Eşeyssel birleşme için özelleşmiş olgun bir üreme hücresi. Her gamet haploittir ve diploit bir zigot oluşturmak üzere benzer orijin fakat karşıt eşeyden olan bir haploit hücre ile birleşir.

Çapraz: Sonuçta gametlerin birleşmesinin gerçekleştiği, iki karşıt eşeyden iki birey arasındaki çiftleşme.

Zigot: Erkek ve dişi gametlerin birleşmesiyle oluşan bir hücredir.

Gen (Mendel faktörü olarak): Bir organizmanın bir karakterinin belirleyicisi.

Lokus (gen lokusu): Kromozom üzerinde bir genin yerleşik olduğu yer.

Allel: Bir genin alternatif formları. S ve s düz ve buruşuk tohumluluğu temsil eden allellerdir (Gen isimleri ve sembolleri ya italik ya da altı çizili yazılır).

Genotip: Bir organizmanın genetik varlığı, genetik yapısıdır. Bir organizma, belli bir gen lokusundaki allellerin her ikisi de aynı ise o allel bakımından homozigot'tur. İlgili lokus bakımından homozigotlar tek tip gamet oluştururlar. Bezelye örneğinde saf döl düz tohumlu bireyler SS genotipine, saf döl buruşuk tohumlu bireyler de ss genotipine sahiptirler ve her ikisi de homozigottur. Düz tohumlu ebeveyn homozigot dominant (baskın), buruşuk tohumlu ebeveyn homozigot resesif (çekinik)'tir. Spesifik bir gen lokusunda iki farklı allele sahip diploit organizmalar heterozigot olarak adlandırılırlar. SS ve ss ebeveynlerinin çaprazlanmasıyla oluşan F_1 hibrit bitkileri bir S ve bir de s allele sahiptirler. İki allelik form bakımından heterozigot bireyler iki çeşit gamet oluştururlar (S ve s) (Tek bir gen için!).

Fenotip: Spesifik bir genotip ve genotipin çevreyle etkileşimi sonucu oluşan bir genetik karakterin fiziksel görünümüdür. Örneğimizde S alleli s allele baskındır, dolayısıyla heterozigot şartlarda tohum düzdür. Sonuçta homozigot dominant ve heterozigot tohumlar genotipik olarak farklı olsalar da fenotipik olarak aynıdırlar.

Mutant gen: Yabancı tip bir gende veya genotipte meydana gelen herhangi bir değişme sonucu oluşan gen.

3.7 Olasılığın Temel İlkeleri ve Genetik Verilere Uygulanması

Tanım 1: "Bir deneyle ilgili olayın olasılığı, bu olayı gerektiren deneme sonuçlarının sayısının tüm sonuçların sayısına oranıdır."

Tanım 2: "Olasılık özel bir olayın beklenen meydana gelme sayısının, toplam deneme sayısına oranıdır."

Sözgelimi, bir deste iskambil kâğıdı içinden (52 kâğıt) bir kupa çekme olasılığı (13), $p(\text{kupa})=1/4$ 'tür. Yani ortalama olarak bir desteden her dört çekilişten birinde bir kupa çekmemiz beklenir.

Olasılık ve şans kanunları genlerin kalıtımı ile ilişkilendirilebilmektedir. Basit bir örnek olarak bir çiftin çocuğunun kız veya erkek olma şansını düşünelim. Erkek ve kız çocuklarının eşit sayıda oluştuğunu düşünelim (gerçekte az da olsa fark vardır). Çocuğun erkek olma olasılığı $1/2$ veya $0,5$ 'dir. Benzer şekilde kız olma olasılığı da $1/2$ 'dir.

Olasılığın kurallarından biri **çarpım** kuralıdır. Çarpım kuralı rasgele meydana gelen iki bağımsız olayın birlikte meydana gelme olasılığının, her birinin ayrı ayrı meydana gelme olasılıklarının çarpımına eşit olduğunu söyler. Böylece iki çocuklu bir ailenin iki çocuğunun da kız olma olasılığı $1/4$ 'dür. Yani birinci çocuğun kız olma olasılığı $1/2$, ikinci çocuğun kız olma olasılığı $1/2$, çarpım kuralına göre her iki çocuğun kız olma olasılığı $1/2 \times 1/2 = 1/4$ 'dür. Aynı şekilde peşpeşe üç erkek çocuğuna sahip olma olasılığı $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$ 'dir.

Olasılığın diğer bir kuralı **toplam** kuralıdır. Toplam kuralı iki bağımsız olaydan herhangi birinin meydana gelme olasılığının, bu olayların tek tek meydana gelme olasılıklarının toplamına eşit olduğunu söyler. Örneğin iki zar atıldığında "düşüş veya dubara" gelme olasılığı nedir?

Bireysel olasılıklar şöyle hesaplanır:

İki 6 (düşüş) gelme olasılığı çarpım kuralına göre hesaplanır. Zarlardan birinin 6 gelme olasılığı $1/6$ 'dır. Diğer zarın da 6 gelme olasılığı $1/6$ 'dır. Çarpım kuralına göre iki altı gelme olasılığı $1/6 \times 1/6 = 1/36$ 'dır.

İki 2 (dubara) gelme olasılığında da aynı kurallar uygulanır ve sonuçta olasılık $1/6 \times 1/6 = 1/36$ 'dir.

Şimdi toplam kuralına göre iki 6 gelme olasılığı ile iki 2 gelme olasılığı toplandığında $1/36 + 1/36 = 2/36 = 1/18$ olur. İki zarı attığımızda "düşüş veya dubara" gelme olasılığı $1/18$ 'dir.

Aile örneğine dönersek iki çocuk isteyen bir ailenin iki kız veya iki erkek çocuğuna sahip olma olasılığı $1/4 + 1/4 = 1/2$ 'dir.

Şartlı olasılık: Belirlenmiş özgül bir koşula bağlı olan bir sonucun gerçekleşme olasılığı şartlı olasılık olarak adlandırılır. Sözelimi Mendel'in düz ve buruşuk tohumlu varyetelerle yaptığı monohibrit bir çaprazlamanın düz tohumlu F_2 bireyleri arasında homozigot düz olan tohumların oranını hesaplayalım. F_2 buruşuk tohumlarının tamamı homozigot çekinik olduğuna göre burada ortaya konan koşul sadece F_2 düz tohumlarını hesaba katmamızı gerektirir. Bu koşula bağlı olarak meydana gelecek olayın olasılığına P_c diyelim. Şöyle bir formül uygulayarak hesaplama yapılabilir:

$$P_c = P_a/P_b$$

$$P_a = F_2 \text{ bitkilerinin iki adet düz tohum alleli alma olasılığı (1/4)}$$

$$P_b = F_2 \text{ bitkilerinin düz tohum alleli alma olasılığı (3/4)}$$

Hesaplama yapılırsa;

$P_c = (1/4) / (3/4) = (1/4) (4/3) = 4/12 = 1/3$ olur. Aynı yaklaşım heterozigotların hesaplanması için de uygulanabilir.

3.8 Binom Teoreminin Genetik Problemlerin Çözümünde Kullanılması

Binom Teoremi çok sayıda olası sonuç arasından belli bir gruba ait sonucun meydana gelme olasılığının daha çabuk hesaplanmasında kullanılabilir. Binom teoremi şöyle formüle edilir:

$$(a+b)^n = 1$$

Burada "n" deneme sayısı, "a" ve "b" ise iki alternatif sonucun beklenen olasılıklarıdır. Aşağıda farklı deneme sayıları (n = 0-5) için Binom açılımları verilmektedir.

$$(a + b)^0 = 1$$

$$(a + b)^1 = 1a + 1b$$

$$(a + b)^2 = 1a^2 + 2ab + 1b^2$$

$$(a + b)^3 = 1a^3 + 3a^2b + 3ab^2 + 1b^3$$

$$(a + b)^4 = 1a^4 + 4a^3b + 6a^2b^2 + 4ab^3 + 1b^4$$

$$(a + b)^5 = 1a^5 + 5a^4b + 10a^3b^2 + 10a^2b^3 + 5ab^4 + 1b^5$$

Sözgelimi 4 çocuklu bir ailenin 3 erkek 1 kız çocuğu sahibi olma olasılığını binom açılımını kullanarak hesaplayabiliriz. Toplam çocuk sayısı 4 olduğuna göre $(a + b)^4$ açılımını kullanmamız gerekir. "a" erkek çocuk sayısı ve "b" de kız çocuk sayısı olsun. Bir çocuğun erkek olma olasılığı $1/2$ ve kız olma olasılığı da $1/2$ 'dir. Bu durumda açılım içindeki $4a^3b$ terimini (a'nın üssü 3, b'nin üssü 1) kullanmamız gerekir:

$$p = 4a^3b$$

$$p = 4 (1/2)^3(1/2) = 4 (1/8)(1/2) = 4(1/16) = 4/16 = 1/4.$$

Dolayısıyla 4 çocuklu bir ailenin çocuklarının 3'ünün erkek 1'inin de kız olma olasılığı $1/4$ 'tür.

Bu tip çok sayıda olası sonuç arasından belli bir gruba ait sonucun meydana gelme olasılığı Binom teoremi kullanılmadan doğrudan aşağıdaki formül uygulanarak da hesaplanabilir:

$$p = \frac{n!}{s! t!} a^s b^t$$

n = belli bir gruba ait toplam sonuç sayısı

s = a sonucunun kaç kez oluştuğu

t = b sonucunun kaç kez oluştuğu

Yukarıdaki örneğe (4 çocuklu ailenin 3 erkek 1 kız çocuğuna sahip olma olasılığı) bu formülü uygularsak:

$$p = \frac{4!}{3! 1!} (1/2)^3 (1/2)^1$$

$$p = \frac{4.3.2.1}{(3.2.1)(1)} (1/8)(1/2)$$

$$p = 4(1/16) = 4/16$$

$$p = 1/4 \text{ olur.}$$

3.9 X² Testi (Chi-Kare Testi) ile Genetik Verilerin İstatistiksel Analizi

Genetik çaprazlama deneylerinden elde edilen veriler nicel verilerdir. Dolayısıyla bir genetikçi çaprazlama deneylerinden elde ettiği verileri değerlendirirken istatistiki analizler kullanır. Bir çaprazlama sonucu oluşan yavru bireylerde gözlenen fenotipik oranlar nadiren tam olarak beklenen fenotipik oranlarla tamamen uyumluluk gösterir. Örneğin Mendel'in monohibrit çaprazlamalarından elde ettiği F2 fenotip oranlarından hiçbiri tam 3:1 oranını göstermemiştir. Buna rağmen gözlenen değerler 3:1 oranına çok yakındır.

Eğer beklenen ve gözlenen değerler arasındaki fark çok büyükse bu fark test edilen hipotezin reddedilmesini gerektirebilir. Hipotezi geçersiz saymak için gözlenen verilerin beklenen verilerden yeterli derecede sapma gösterip göstermediğine karar vermek amacıyla yaygın olarak X² testi olarak adlandırılan istatistiki yöntem kullanılır. Genetik verilerde kullanıldığı haliyle X² testi, esas olarak beklenen ve gözlenen değerlerin kabul edilebilir uyumluluğa sahip olup olmadığını belirler.

X² testinin uygulanış şeklini anlatmak için düz-sarı çift heterozigot (SsYy) bezelyenin buruşuk-yeşil (ssyy) bezelye ile çaprazlanması sonucu elde edilmiş (gözlenen) verileri analiz edelim.

154 düz-sarı
124 düz yeşil
144 buruşuk-sarı
146 buruşuk yeşil

Hipotez: Bu iki genin bağımsız dağılım gösterdiğini biliyoruz. Eğer bu genler bağımsız dağılım gösteriyorsa, test çaprazlaması sonucunda dört fenotip sınıfı oluşur ve oranlarının 1:1:1:1 olması gerekir.

P1: **SsYy** X **ssyy**

F1: $\frac{1}{4}$ **SsYy** (Düz-sarı)
 $\frac{1}{4}$ **Ssyy** (Düz-yeşil)
 $\frac{1}{4}$ **ssYy** (Buruşuk-sarı)
 $\frac{1}{4}$ **ssyy** (Buruşuk-yeşil)

Verileri tablo haline getirirsek (Tablo 3.3), birinci sütuna fenotip sınıflarını, ikinci sütuna gözlenen değerleri (g) ve sütunun sonuna gözlenen değerlerin toplamını yazalım. Üçüncü sütuna beklenen değerleri (b) yazalım. Hipotezimiz fenotip oranını 1:1:1:1 olarak kabul eder. Dolayısıyla fenotip sınıfı ve dolayısıyla toplam olasılık sayısı dördür. Gözlenen değerlerin toplamının toplam olasılık sayısına bölünmesi ($568/4=142$) bize her sınıf için beklenen değeri verir. Beklenen değerlerin toplamı da gözlenen değerlerin toplamı kadardır. Dördüncü sütuna gözlenen değerlerin beklenen değerden sapmasını yazalım. Beşinci sütuna sapmaların karesini (S²) alıp yazalım. Altıncı sütun da sapmaların karesinin beklenen değere bölümünü (S²/b) yazalım. Her bir fenotip sınıfı için belirlenen S²/b değerleri toplanarak X² değeri bulunur ve sütunun sonuna yazılır.

Tablo 3.3: X^2 değerinin tablo kullanılarak hesaplanması. $\Sigma(S^2/b)=X^2=3,43$.

Fenotip	Gözlenen sayı (g)	Beklenen sayı (b)	Sapma S=(b-g)	S ²	S ² /b
Düz-sarı	154	142	+12	144	1,01
Düz-yeşil	124	142	-18	324	2,28
Buruşuk-sarı	144	142	+2	4	0,03
Buruşuk-yeşil	146	142	+4	16	0,11
Toplam	568	568	0		3,43

Tablo oluşturmak yerine genel bir formül uygulanarak da X^2 değeri hesaplanabilir. Bu formül aşağıdaki gibidir:

$$X^2 = \sum \frac{S^2}{b}$$

Burada S^2 değeri $(b-g)^2$ 'dir. Formülü uygun şekilde açarsak aşağıdaki gibi olur:

$$X^2 = \frac{(b_1 - g_1)^2}{b_1} + \frac{(b_2 - g_2)^2}{b_2} + \dots + \frac{(b_n - g_n)^2}{b_n}$$

Gözlenen verinin hipoteze göre beklenen veriden daha fazla sapması (sapmadaki artış) daha yüksek X^2 değeri demektir. Bu örnekte X^2 değeri 3,43 dür.

X^2 testi için belirlenmesi gereken bir diğer değer de belli bir veri grubu için serbestlik derecesidir. "n" sınıf sayısına sahip bir testte serbestlik derecesi "n-1" dir. Dolayısıyla bu örnekte n=4 ve serbestlik derecesi (sd) 3 tür.

X^2 ve serbestlik derecesi, gözlenen değerlerin beklenen değerlerden sapmasının şansa bağlı olduğu olasılığının (P) belirlenmesi için kullanılır. Farklı serbestlik derecesi için P değeri X^2 tablosundan belirlenir (Tablo 3.4). Örneğin serbestlik derecesi 3 olan $X^2=3,43$ için P değeri 0,30 ile 0,50 arasındadır. Bunun anlamı bu deneyin bağımsız olarak tekrarlandığında %30 ile %50 oranında sapmaların şansa bağlı olarak meydana geldiğidir. Bu sapmayı, örneklemeye ilgili şansa bağlı veya kişisel hataya bağlı olarak kabul edebiliriz. Bununla beraber bu sonucu nasıl yorumlamamız gerektiğine dikkat etmemiz gerekir. Bu sonuç bu hipotezin doğru olduğunu göstermez, sadece deneysel verilerin hipotezimizle istatistiki olarak çatışmadığını gösterir.

Genel bir kural olarak X^2 değerleri kullanılarak belirlenen olasılık (P) %5 (0,05)'den büyükse ($P>0,05$) beklenen ve gözlenen arasındaki sapmanın istatistiki olarak önemli olmadığı kabul edilir ve test edilen hipotez reddedilmez.

Karşıt bir örnek olarak farklı deneysel değerler kullanılarak diğer bir X^2 değerinin 15,85 ve serbestlik derecesinin de 3 olduğunu varsayalım. X^2 tablosunda P değerinin 0,01den küçük 0,001den büyük olduğu görülür. Bu P değeri 0,05'den küçük olduğu için sapmalar şansa bağlı olarak meydana gelmediği sonucuna ulaşılır. Dolayısıyla sonuçlar hipoteze istatistiki olarak uyumlu değildir, hipotez reddedilir.

Tablo 3.4: Tablo: X^2 dağılımı için olasılık tablosu. (sd, serbestlik derecesi, n-1; P, olasılık). Genetik verilerin analizinde sınır kabul edilen $p=0,05$ sütunu koyulaştırılmıştır.

sd\ P	.990	.975	.900	.500	.100	.050	.010	.005
1	0.00016	0.00098	0.01579	0.45494	2.70554	3.84146	6.63490	7.87944
2	0.02010	0.05064	0.21072	1.38629	4.60517	5.99146	9.21034	10.59663
3	0.11483	0.21580	0.58437	2.36597	6.25139	7.81473	11.34487	12.83816
4	0.29711	0.48442	1.06362	3.35669	7.77944	9.48773	13.27670	14.86026
5	0.55430	0.83121	1.61031	4.35146	9.23636	11.07050	15.08627	16.74960

3.10 Çalışma Soruları

- Mor çiçekli bir bezelye bitkisi beyaz çiçekli bir bezelye bitkisi ile çaprazlanıyor. Bütün F1 bitkileri mor çiçek oluşturuyor. F1 bitkileri kendilenmeye bırakıldığında F2 bitkilerinden 401'i mor çiçekli, 131'i beyaz çiçekli oluşmuştur. Atasal tiplerin ve F1 bitkilerinin genotipi nedir?
- 4 çocuklu bir ailenin üç kız, bir erkek çocuk sahibi olma olasılığı nedir?
- Drosophila*'da normal vücut renginin aksine homozigot durumda siyah renge sahip olan eboni alleli resesif mutanttır.
 - Eğer eboni renkli bir erkek homozigot normal renkli bir dişi ile çiftleşirse yavruların rengi ne olur?
 - Eğer F1 erkekleriyle dişileri çaprazlanırsa F2'de hangi fenotipler ortaya çıkar?
 - Eğer F1 erkeği bir eboni dişisiyle çaprazlanırsa yavruların fenotipi ne olur ve hangi orandadır?
- Domatesin meyveleri kırmızı veya sarı olabilir. Bu iki fenotipe sahip bitkilerin aşağıda verilen çaprazlamaları yapıldı.

<u>Ebeveyn</u>	<u>Yavrular</u>
Kırmızı X Kırmızı	75 Kırmızı
Kırmızı X Kırmızı	63 Kırmızı, 15 Sarı
Kırmızı X Sarı	68 Kırmızı
Sarı X Sarı	84 Sarı
Kırmızı x Sarı	47 Kırmızı, 53 Sarı

 - Hangi fenotip dominanttır?
 - Her bir çaprazlamada ebeveynlerin ve yavruların genotipi nedir?
- Kahverengi gözlü bir erkek ile mavi gözlü bir kadın evlenirse ve bunların ilk çocuklarının gözleri mavi renkli ise erkeğin genotipi ne olabilir?
- Aşağıdaki durumlara yorumlayınız:
 - Kahverengi göze sahip ebeveynlerin mavi gözlü çocuğu olabilir mi?
 - Mavi göze sahip ebeveynlerin kahverengi göze sahip çocuğu olabilir mi?
- Benekli bir tavşanla düz renkli bir tavşan çaprazlandığında yavruların hepsi benekli olmuştur. Bu F1 tavşanları kendi aralarında çaprazlandığında oluşan F2 dölünde 32 benekli ve 10 düz renkli yavrunun oluştuğu gözlenmiştir.
 - Hangi özellik dominant allel tarafından belirlenir?
 - Problemdeki F2 benekli tavşanlarında heterozigotların oranı nedir?

8. Gözleri kahverengi olan bir erkek ile mavi gözlü bir kadın evleniyor. Hepsinin gözleri kahverengi olan 8 çocukları oluyor.
 - a) Erkeğin homozigot yada heterozigot olup olmadığını anlayabilir misiniz?
 - b) Eğer 9. çocukları mavi gözlü ise durumu nasıl izah edersiniz?
9. Eğer heterozigot uzun boylu bezelye bitkisi, bodur bir bezelye bitkisiyle çaprazlanırsa uzun bitkilerin F1 dölündeki oranı ne olabilir?
10. Kahverengi bir fare, heterozigot siyah bir fare ile çaprazlanırsa ve dört yavru elde edilirse hepsinin kahverengi olma şansı nedir?
11. Kahverengi gözlü iki kişinin üçü mavi gözlü, biri kahverengi gözlü dört çocuklarının olma olasılığı nedir?
12. Düz tohumlu bezelye ile buruşuk tohumlu bezelyeden 3'ü buruşuk 5'i düz tohumlu bezelye oluşma olasılığı nedir?
13. İnsanlarda kulak memesi yapışık veya serbest olabilir. Yapışık kulak memeli bir erkek serbest kulak memeli bir kadınla evleniyor. Yedi çocuklarının hepsinde serbest kulak memeli doğuyor. Oğullarından birisi evleniyor ve torunların yarısı yapışık yarıda serbest kulak memeli oluyor.
 - a) Yapışık kulak memesi fenotipi resesif midir, dominant mıdır?
 - b) Gelinin (II.8!) fenotipi nedir?
14. Her zaman geçerli olmamakla birlikte insan göz rengi kahverengi maviye dominant olduğu şeklinde kabul edilir. Eğer mavi gözlü bir erkek, kendisi kahverengi gözlü annesi mavi gözlü bir kadınla evlenirse doğacak çocuklarda mavi gözlülerin oranı ne olabilir?
15. $AaBBCCdd \times AabbccDd$ çaprazlamasında;
 - a) Yavrularda dd homozigotlarının oranı nedir?
 - b) Yavrularda $B_$ fenotipine sahip olanların oranı nedir?
16. Kürklü bir evcil hayvan olan "babit" te kürk rengi, bir çift allel tarafından belirlenir: B ve b . BB ve Bb babitler siyah, bb babitler ise beyazdır. Bir çiftçi satmak için babit üretmek istiyor. Homozigot saf döl (bb) dişi babitler zayıf bir şekilde üretmektedir. Çiftçi bir çift siyah babit alıyor (♀ ve ♂) ve çiftleştiriyor. 6 siyah 2 beyaz yavru oluyor. Çiftçi beyaz yavruları kolayca satıyor. Sonra bu çiftçi daha fazla beyaz babit üretme yollarını öğrenmek üzere size geliyor:
 - a) Eğer F1 bireyleri arasında (beyazlar satıldı!) rasgele çaprazlamalar olursa F2 yavrularının ne kadarı beyaz olabilir?
 - b) Eğer bir F1 erkeği atasal dişi ile çiftleştirilirse hangi oranda beyaz yavru oluşabilir?
 - c) En fazla beyaz yavru üretmek için çiftçinin nasıl bir strateji izlemesi gerekir.

17. *Drosophila*' da eboni (*e*) normal vücut rengi olan ten rengine (*E*) göre resesiftir. Kör kanatlılık (*d*), normal kanatlılığa (*D*) göre resesiftir. Bir ten renkli normal kanatlı dişi ile ten renkli kör kanatlı erkek çiftleştiriliyor. Elde edilen yavruların fenotipleri şu şekildedir;

41 ten, normal kanatlı	17 eboni, kör kanatlı
44 ten, kör kanatlı	15 eboni, normal kanatlı

- Ebeveyn sineklerin genotipi nedir?
 - Dişi tarafından hangi yumurtalar hangi orandan üretilmiştir?
 - Erkek tarafından kaç sperma hangi oranda üretilmiştir?
 - Yavru dölde kör kanatlıların normal kanatlılara oranı nedir?
 - Yavru dölde ten renginin eboniye oranı nedir?
 - Yavruların her bir fenotip sınıfında hangi oranda genotipler bulunabilir?
18. Spaniel köpeklerinde sağırılık kalıtsaldır. Bir köpek yetiştiricisi normal köpeklerle yaptığı çaprazlamada aşağıdaki sonuçları elde etti;

Dişi A ile erkek C çiftleştğinde hepsi normal yavrular oluştu.

Dişi B ile erkek C çiftleştğinde bazıları sağır yavrular oluştu.

- Sağırılık geni dominant mıdır?
 - Eğer yetiştirici çiftliğinden sağırılık genini elimine etmek isterse hangi ebeveyn köpeği satmalıdır?
19. İnsanlarda ela göz (*B*), mavi göze (*b*) baskındır. Sağ elini kullanmak (*R*) sol elini kullanmaya (*r*) baskındır.
- Sağ elini kullanan ela gözlü bir erkek, sol elini kullanan ve mavi gözlü bir kadınla evlenmiştir. Bunların sol elini kullanan ve mavi gözlü çocukları doğmuştur. Bu sonuca göre babanın genotipi nedir?
 - Annesi mavi gözlü olan ve sol elini kullanan bir erkek, babası sol elini kullanan fakat kendisi sağ elini kullanan mavi gözlü bir kadınla evlenmiştir. Bu çiftin anne ve babalarının genotipi nedir?

20. Domateslerde kesik yapraklılık ve yuvarlak yapraklılık alternatif karakterler olup kesik yapraklılık (*C*) yuvarlak yapraklılığa (*c*) baskındır. Aynı şekilde mor gövde (*P*), yeşil gövdeye (*p*) baskındır. Saf döl kesik yapraklı, yeşil gövdeli bir domates bitkisi, saf döl yuvarlak yapraklı mor gövdeli bir bitki ile çaprazlanmış elde edilen F1 bitkileri kendilenmiştir. 320 bitki elde edilmiştir. Bunların;

189'u kesik yapraklı mor gövdeli

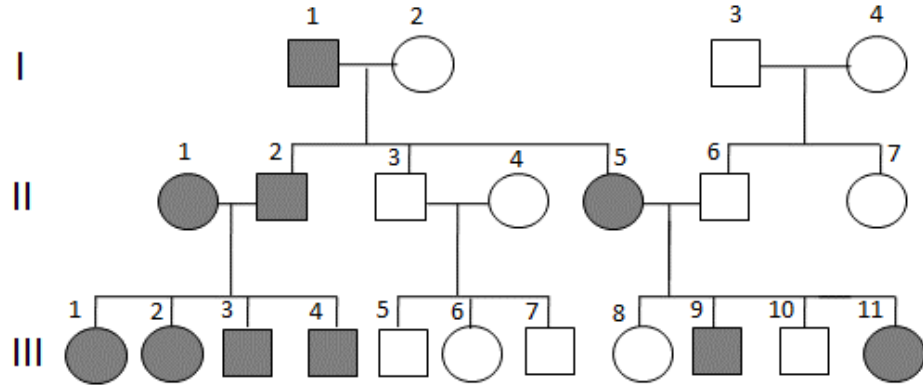
67'si kesik yapraklı, yeşil gövdeli

50'si yuvarlak yapraklı, mor gövdeli

14'ü yuvarlak yapraklı, yeşil gövdeli olmuştur.

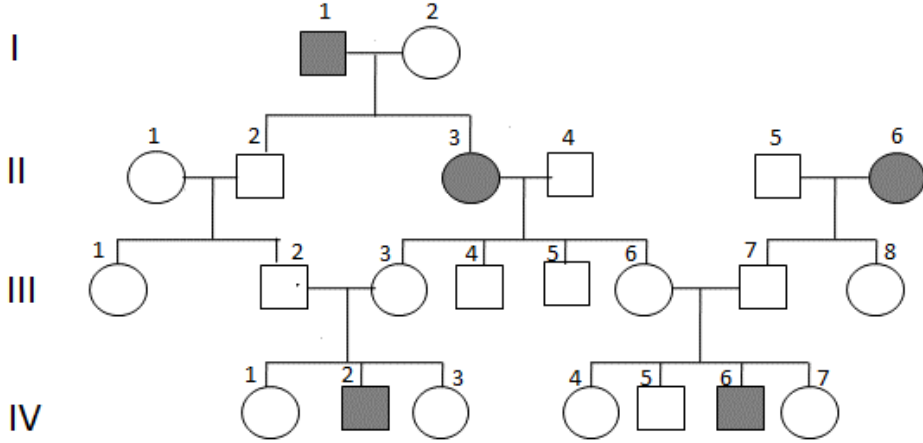
Bu verileri açıklayan bir hipotez öneriniz ve X^2 testi ile hipotezi test ediniz.

21. Soyağacını inceleyiniz.



- Soy ağacında gösterilen karakter resesif mi dominant mıdır?
- A ve a harflerini sembol olarak kullanarak I. ve II. nesildeki bütün fertlerin (en yakın) genotiplerini çıkarın.
- III. neslin 1-4 fertlerinin bu karakter bakımından homozigotlarının oranı nedir?
- III. nesildeki 5-11 fertlerinin genotipi nedir?
- III. neslin 2. ferdi olan kadının yumurtalarının bu karakter genini taşıyanların oranı nedir?

22. Soyağacını inceleyiniz.



- Soy ağacında karakter dominant mı yoksa resesif midir?
- A ve a harflerini sembol olarak kullanarak genotipleri bulunuz.

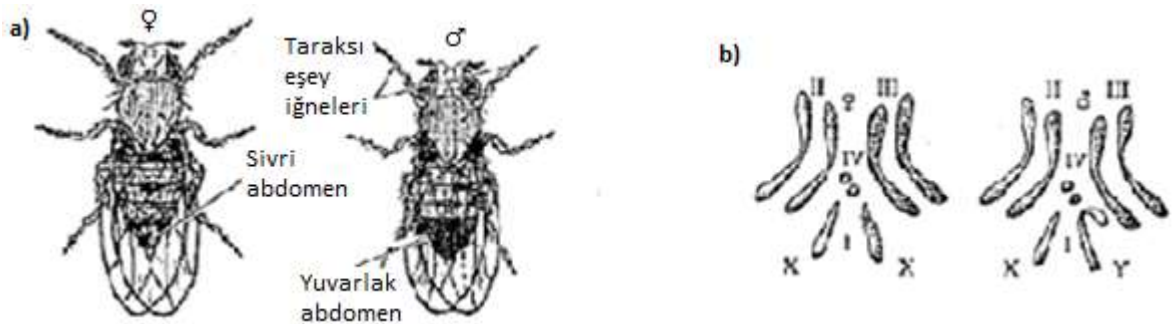
4 EŞEY BELİRLENMESİ VE EŞEYE BAĞLI KALITIM

Yirminci yüzyılın başlarına gelindiğinde sitolojik çalışmalar, her türün hücrelerinde belli sayıda kromozom olduğunu ve hücre bölünmelerinin mekanizmalarını açığa çıkarmıştı. 1902 yılında Walter Sutton ve Teodor Boveri birbirlerinden bağımsız olarak, kromozomların bir nesilden sonrakine geçişi ile genlerin bir nesilden sonrakine geçişinin sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya attılar. Bu ilişkiyi açıklamak için **kromozom teorisini** önerdiler. Kromozom teorisinin esası kromozomların genleri taşıdığı görüşüdür. Bu bölümde kromozom teorisi çalışmaları sırasında yapılan deneyler üzerinden eşey kromozomu ile gerçekleşen kalıtımın esasları ve eşey belirlenmesinin genetik temelleri özetlenmektedir.

4.1 Eşey Kromozomları

Kromozom teorisi bazı genlerin kalıtsal davranışlarının eşey kromozomlarının taşınması ile bağlantılı olduğunu gösteren deneylerden gelen verilerle desteklenmiştir. Eşey kromozomu ökaryotik organizmaların çoğunda iki eşeyde (dişi ve erkek) farklılık gösteren kromozomdur. Bu farklılık temsil edilip edilmeme ve temsil edilme sayısı bakımından olabilir. Hayvanların çoğunda bireyin eşey kromozom kompozisyonu bireyin eşeyiyle doğrudan bağlantılıdır.

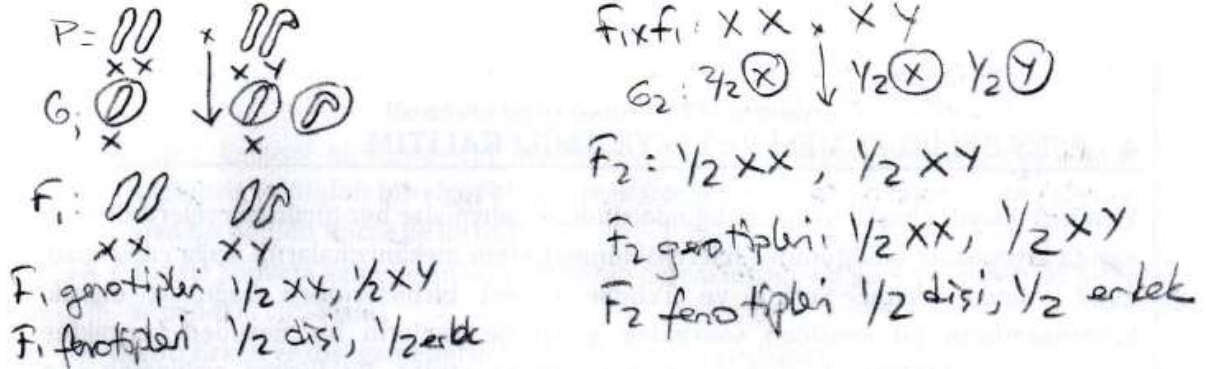
Eşey kromozomları tipik olarak X kromozomu ve Y kromozomu olarak tanımlanır. X ve Y kromozomları şekil olarak ve fonksiyon olarak farklıdır. İnsanlarda ve meyve sineklerinde (*Drosophila melanogaster*) dişiler iki X kromozomuna (XX) ve erkekler bir X ve bir Y kromozomuna (XY) sahiptirler (Şekil 4.1). Eşey kromozom içeriği bakımından erkekler iki tip gamet (X ve Y), dişiler ise tek tip gamet oluşturduğundan erkekler **heterogametik**, dişileri ise **homogametik** olarak adlandırılırlar. *Drosophila*'da X ve Y kromozomları büyüklük olarak aynı fakat şekil olarak farklıdır.



Şekil 4.1: *Drosophila melanogaster*'in erkek ve dişilerinin fenotipik görünümü ve (b) karyotipleri

X ve Y kromozomlarının nesilden nesile geçiş mekanizması basittir. Şematik olarak gösterilirken X kromozomları bir "/" (kesme) şeklinde, Y kromozomunda "/" (kıvrık kesme) şeklinde gösterilir. Anne X taşıyan gametler, baba X ve Y taşıyan gametler üretir.

Bu gametlerin rasgele birleşmesi ile $\frac{1}{2}$ XX (dişi) ve $\frac{1}{2}$ XY (erkek) sinekler oluşur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Erkekler XY ve dişiler XX olan bir organizmada X ve Y kromozomlarının kalıtımı.

4.2 Eşey Bağlantısı

Kromozom teorisini destekleyen deneyler 1910 yılında Thomas Hunt Morgan tarafından *Drosophila* üzerinde gerçekleştirilmiştir. Morgan göz rengi bakımından saf döl erkek sinekler arasında yabancı tip kırmızı gözlülük yerine (beklenen) beyaz gözlü bir erkek sinek belirlemiştir. [Yabancı tip terimi fenotip ve genotip bakımından bir organizmanın yabancı populasyonunda en sıklıkla mevcut bir suş, organizma veya geni ifade eder]. Sözelimi hepsi yabancı tip geni taşıyan bir *Drosophila* suşu tuğla kırmızısı göz rengine sahiptir. Bütün erkekler ve dişiler kırmızı gözlüdürler. Yabancı tip gende meydana gelen mutasyonlar sonucu beyaz gözün oluşmasına neden olan bir mutant allel meydana gelir. Mutant allel yabancı tip allele baskın veya çekinik olabilir. *Drosophila*'da mutant allel (beyaz göz alleli) yabancı tip allele (kırmızı göz alleli) çekiniktir. Dolayısıyla Morgan'ın belirlediği beyaz gözlü erkek bir mutasyon sonucu oluşmuştur.

***Drosophila* Genetik Sembolleme Sistemi**

Drosophila'da Mendel sembolleme sisteminden farklı bir sistem kullanılır ve daha yaygın kabul görür. Bu sisteme göre bir karakterden sorumlu gen isimlendirilirken resesif allelin isminden faydalanılır. Sözelimi göz rengi için *w* (white !). Yabancı allel "*w*⁺" veya eğer karışıklık olmayacaksa sadece "+" şeklinde gösterilir ve mutant allellere bir işaret konmaz. Kromozomlar gösterilirken "/" sembolü kullanılır. Böylece *w*⁺/*w* veya *w*⁺/*w* şeklinde bir gösterimde iki homolog kromozom gösterilmiş olur. Y kromozomu gösteriminde ise *w*⁺/*Y* veya *w*⁺/*Y* sembolleme şekilleri kullanılabilir. Bazen allelleri ifade etmek için ikili semboller kullanılabilir *Cy*⁺/*Cy* veya *+*/*Cy*. Konuya uygunluğuna göre Mendel sistemi (*A/a*) veya *Drosophila* sistemi (*a*⁺/*a*) kullanılabilir.

Morgan aynı stoktan beyaz gözlü erkeklerle kırmızı gözlü dişileri çaprazladığında F₁ sineklerinin hepsi kırmızı gözlü olduğundan mutant allelin çekinik olduğuna karar

vermiştir. Sonra F₁ bireylerini kendi aralarında çaprazlamaya bırakmış F₂ sineklerinin fenotiplerini belirlemiştir:

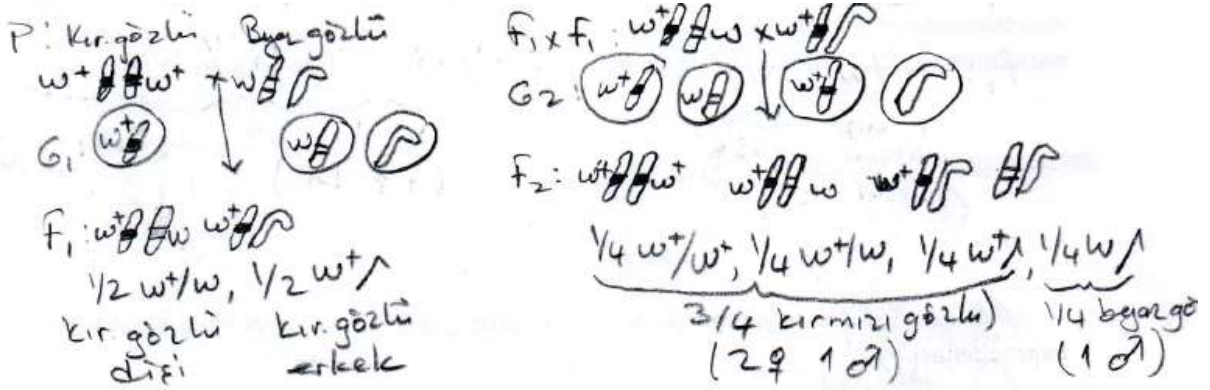
3470 kırmızı gözlü

782 beyaz gözlü

Bu sonuçlara göre resesif fenotipi taşıyan bireylerin sayısı Mendel'in 3:1 oranını sağlamak için çok düşüktür. Ayrıca Morgan bütün beyaz gözlü bireylerin erkek olduğunu belirledi. (Morgan daha sonra beklenenden daha düşük beyaz gözlü birey sayısının beyaz gözlü bireylerin yaşama yeteneklerinin düşüklüğünden kaynaklandığını belirlemiştir).

Morgan göz rengi geninin X kromozomu üzerinde bulunduğunu ortaya attı. Erkekler tek bir X kromozomuna sahip olduğundan gen bir defa temsil edilir. Dolayısıyla erkek bireyler X kromozomu üzerindeki genler bakımından **hemizigott**lar. Sözelimi *Drosophila* erkekleri tek bir X kromozomu ve dolayısıyla bir beyaz göz alleli taşırlar, genomlarında diğer bir göz rengi alleli yoktur. P nesli beyaz gözlü erkek sineği dolayısıyla tek bir resesif göz rengi alleli taşır, dişi ise saf döl olduğundan her iki allel de yabancı tip yani kırmızı göz allelidir (Şekil 4.3).

F₁'de X kromozomlarını annelerinden alan erkeklerin tamamı (X kromozomlarında w⁺ alleli olduğundan) kırmızı gözlü olacaklardır. Dişiler baskın w⁺ allelini annelerinden gelen X kromozomundan alırlar, ancak babalarından gelen X kromozomundan da w resesif allelini alacaklardır. Dolayısıyla dişiler de kırmızı gözlü olurlar.

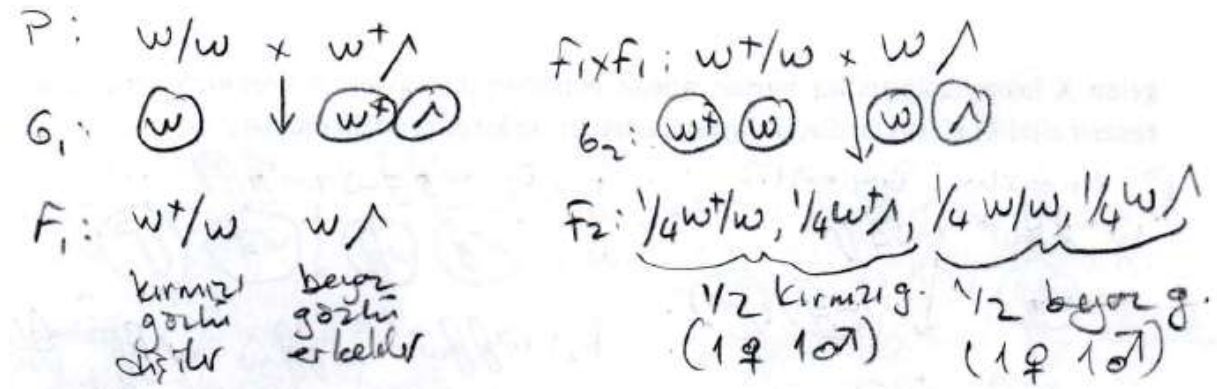


Şekil 4.3: *Drosophila melanogaster*'de kırmızı ve beyaz gözlülüğün X-bağılantılı kalıtımı.

Morgan F₂ bireyleri elde etmek için F₁ kırmızı gözlü dişileriyle F₁ kırmızı gözlü erkeklerini çaprazladı. F₂'de anneden w allelini taşıyan X kromozomunu alan erkeler beyaz gözlü; w⁺ allelini taşıyan X kromozomunu alanlar kırmızı gözlü olurlar. Bu çaprazda görülen bir allelin erkek atadan dişi yavruya ("kız çocuğuna"), dişi yavrudan erkek toruna (F₂ ♂) geçişi **çapraz geçişli kalıtım** (criss cross inheritance) olarak adlandırılır.

Morgan ayrıca saf döl beyaz gözlü dişi ile (homozigot w, w/w) kırmızı gözlü erkekleri (hemizigot w⁺, w⁺/) çaprazladı. (Birinci çaprazlamanın eşeyler bakımından tersi, çift yönlü çaprazlama. Mendel kurallarına göre aynı sonuç gözlenmeli !) (Şekil 4.4). Bütün F₁ dişileri w⁺ taşıyan X kromozomunu babalarından w taşıyan diğer X kromozomunu annelerinden alırlar ve göz rengi allelleri bakımından heterozigotturlar (w⁺/w) ve kırmızı

gözlüdürler. Bütün F_1 erkekleri w taşıyan X kromozomlarını annelerinden alırlar, babalarından ise Y kromozomunu aldıklarından hemizigot (w/\wedge) ve beyaz gözlüdürler. Bu sonuçlar $w^+/w^+ \times w/\wedge$ çaprazlaması sonuçlarıyla aynı değildir.



Şekil 4.4: Saf döl beyaz gözlü dişi ile kırmızı gözlü erkek *Drosophila* sineklerinin çaprazlaması.

F_1 sinekleri arasındaki çaprazlama sonucunda ($w^+/w \times w/\wedge$) F_2 'de eşit sayıda kırmızı ve beyaz gözlü erkek ve dişiler oluşur. Bu sonuçlar ilk çaprazlamadaki ($w^+/w^+ \times w/\wedge$) F_2 'de oluşan 3:1 oranına ve ayrıca dişilerin tamamının kırmızı gözlü ve erkeklerin yarısının kırmızı gözlü diğer yarısının beyaz gözlü olma durumuna uymaz. Dolayısıyla çift yönlü çaprazlamalar sonucu oluşan fenotipik oranlardaki farklılık eşey kromozomlarının ve taşıdıkları genlerin taşınma özelliklerinin otozom kromozomlarından farklı olduğunu gösterir.

Drosophila sineklerinin göz rengini belirleyen genlerin X kromozomu üzerinde bulunduğunu bugün artık biliyoruz. Bu tip karakterler **X-bağlantılı** karakterler olarak ifade edilir. X kromozomu üzerinde bulunan genlerin kalıtım şekli de **X-bağlantılı kalıtım** olarak adlandırılır. X ve Y kromozomları (eşey kromozomları) üzerindeki genlerle gerçekleşen kalıtım şekli **eşey bağlantılı kalıtım** olarak adlandırılır. X-bağlantılı genlerin kalıtımında iki yönlü çaprazlamaların sonuçları aynı değildir ve eşeyler arasında farklı fenotip oranları oluşur. Otozomal kromozomlar üzerindeki genlerin kalıtımında ise iki yönlü çaprazlamaların sonuçları aynıdır, eşeyler arasında farklı fenotip oranları oluşmaz. Ayrıca, Morgan'ın sonuçları genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğunu söyleyen kromozom teorisini desteklemiştir. Morgan X kromozomu üzerindeki diğer genleri de farklı organizmalarda incelemiş ve aynı sonuçlara ulaşmıştır.

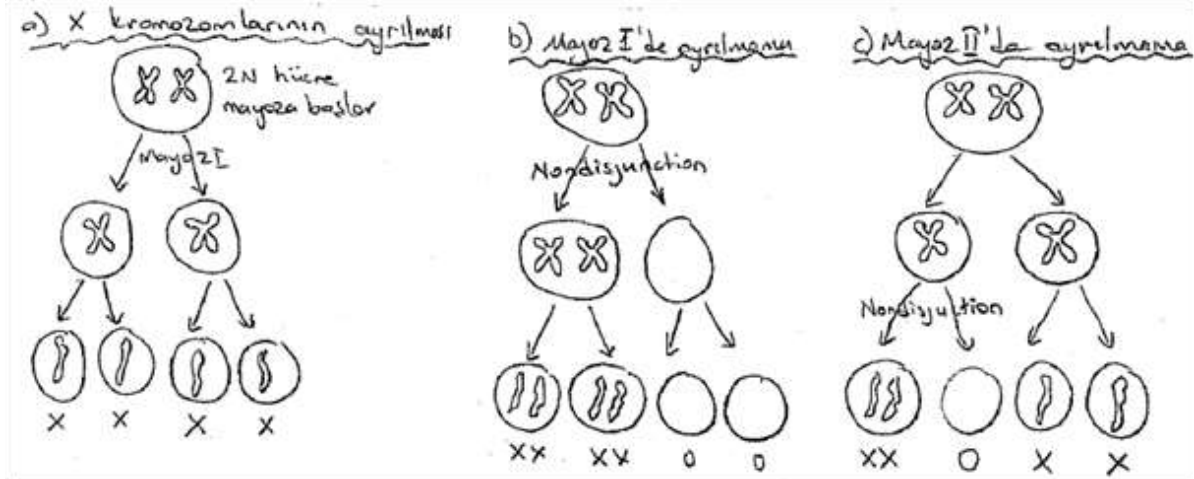
Özet olarak; eşey bağlantısı genlerin ökaryotların eşey kromozomlarıyla bağlantılı olmasını ifade eder. Bu genler ve kontrol ettikleri fenotipik karakterler eşey bağlantılı olarak ifade edilir. X kromozomu üzerinde bulunan genler X-bağlantılıdır. Morgan'ın öncülük ettiği *Drosophila*'nın eşey bağlantılı genleriyle yaptığı çalışmalar kromozom teorisini güçlü bir şekilde destekler (ancak ispatlamaz!).

4.3 X Kromozomlarında Ayrılmama (Nondisjunction)

Kromozom teorisine daha fazla kanıt Morgan'ın öğrencisi Calvin P. Bridges'in çalışmalarından gelmiştir. Morgan'ın çalışmalarının sonuçlarına göre saf döl beyaz gözlü dişi

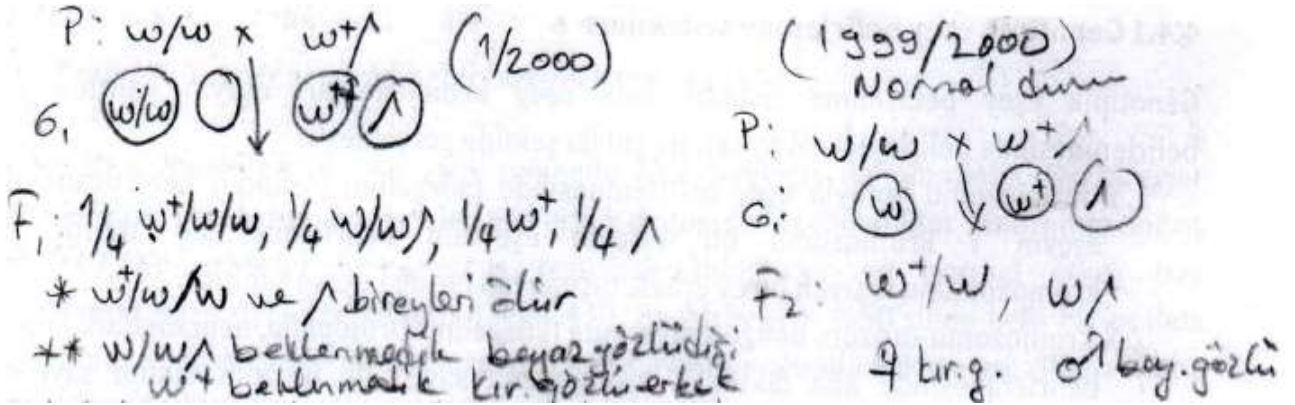
(w/w) ile kırmızı gözlü erkek (w^+/\wedge) çaprazlandığında bütün F_1 erkekleri beyaz gözlü, dişiler de kırmızı gözlü olmalıdır. Bridges bazı nadir istisnalar belirledi: 1/2 000 oranında beyaz gözlü dişiler ve kırmızı gözlü erkeklerin oluştuğunu gözledi.

Bu veriyi açıklamak üzere Bridges mayoz sırasında kromozom segregasyonu olurken bir problemin oluştuğu hipotezini ortaya attı. Normal olarak anafaz I'de (mayoz I) homolog kromozomlar veya kardeş kromatitler (mayoz II) ayrılarak zıt kutuplara hareket ederler. Bu ayrılmanın olmadığında kromozom ayrılmaması (nondisjunction) meydana gelir. Nondisjunction (ayrılmama) otozomlarda veya eşey kromozomlarında meydana gelebilir. X kromozomunun ayrılmadığı durumlar **X kromozomu ayrılmaması** olarak adlandırılır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Mayoz sırasında X kromozomlarının ayrılmaması (nondisjunction).

Nondisjunction eğer normal kromozom takımına sahip bir bireyde meydana gelirse **primer nondisjunction (birincil ayrılmama)** olarak adlandırılır. $w/w \times w^+/\wedge$ çaprazlamasının beklenmedik sonuçları ayrılmama ile açıklanabilir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Beyaz gözlü bir *Drosophila melanogaster* dişisinde mayoz sırasında oluşan primer nondisjunction ve kırmızı gözlü erkek ile çaprazlama sonuçları.

X kromozomları dişi atada gametler oluşurken ayrılmaz ve iki tip yumurta oluşur: XX (w/w) taşıyan yumurta ve X kromozomu taşımayan yumurta. Erkek bireylerden gelen iki spermde biri X (w^+) diğeri de Y kromozomu taşır. Gametlerin birleşmesi sonucu oluşan triplio-X dişi (XXX) ve Y erkekler (OY) yaşayamazlar. Geriye kalan, Y kromozomu

taşımayan, X kromozomu üzerinde w^+ allelini taşıyan (XO) erkekleri (kırmızı gözlü) ve X kromozomları üzerinde w/w alellerini taşıyan beyaz gözlü XXY dişileridir. Erkekler kırmızı gözlüdür çünkü X kromozomlarını babalarından almışlardır; dişiler beyaz gözlüdür çünkü X kromozomlarının her ikisini de annelerinden almışlardır. Bu alışılmadık bir durumdur, çünkü normalde erkek yavrular X kromozomlarını annelerinden, dişi yavrular ise X kromozomlarından birini annelerinden diğerini babalarından alırlar. Bridges hipotezini yavru dişilerin ve erkeklerin kromozomlarını inceleyerek ispatlamıştır. Alışılmadık dişilerin (beyaz gözlü) XXY ve alışılmadık erkeklerin de sadece bir X kromozomu (XO) taşıdıklarını mikroskopik inceleme ile göstermiştir. Bu tip durumlar **anöploidi** olarak bilinir ve normal kromozom takımının bir veya daha fazla kromozomunun eksikliği veya fazlalığı durumlarını ifade eder.

Bridges'in deneyleri beklenmedik anormal göz rengi kalıtımının XXY ve XO anöploidi durumu ile meydana geldiğini göstermiştir. Özel bir fenotip özel bir kromozom takımı varlığında meydana gelir. Sonuç olarak gen segregasyon şekli kromozomların mayoz sırasındaki davranış şeklini takip eder.

Özet olarak, Bridges *Drosophila*'da X-bağlantılı bir mutant genin beklenmedik kalıtım şeklini gözlemiştir. Bridges bu kalıtım şeklini, mayoz sırasında meydana gelen ve nondisjunction (ayrılmama) olarak bilinen olayla bağlantılandırdı. Nondisjunction'da homolog kromozomlar veya kardeş kromatitler zıt kutuplara gitmek üzere birbirinden ayrılmamaktadırlar. Mayoz sırasındaki genlerle kromozomların segregasyon şekilleri arasındaki ilişki kromozom teorisini desteklemiştir.

4.4 Eşey Belirlenmesi

Genel anlamda iki tip eşey belirlenme sistemi vardır: **Genetik (genotipik) eşey belirlenme** sistemlerinde eşey zigot veya sporun genotipiyle belirlenirken **çevresel eşey belirleme** sistemlerinde eşey iç ve dış çevresel şartlar tarafından belirlenir.

4.4.1 Genotipik eşey belirlenme sistemleri

Genotipik eşey belirlenme sistemlerinde eşey kromozomları eşeyin kalıtımı ve belirlenmesinde belirleyici rol oynar. Bu rol iki şekilde gerçekleşir:

- 1.Y kromozomu yoluyla eşey belirlenmesinde (sözelimi insanda) heterogametik eşeyin Y kromozomu bir bireyin eşeyinin belirlenmesinde aktiftir. Y kromozomunu taşıyan birey erkek, taşımayan ise dişi eşeye sahiptir.
- 2.X kromozomu-otozom denge sisteminde (sözelimi *Drosophila*, nematodlar...) eşey belirlenmesinde ana faktör X kromozomu sayısı ile otozom takımı sayıları arasındaki orandır. Bu sistemde Y kromozomu eşey belirlenmesinde herhangi bir etkiye sahip değildir fakat erkeklerin verimliliği için gereklidir.

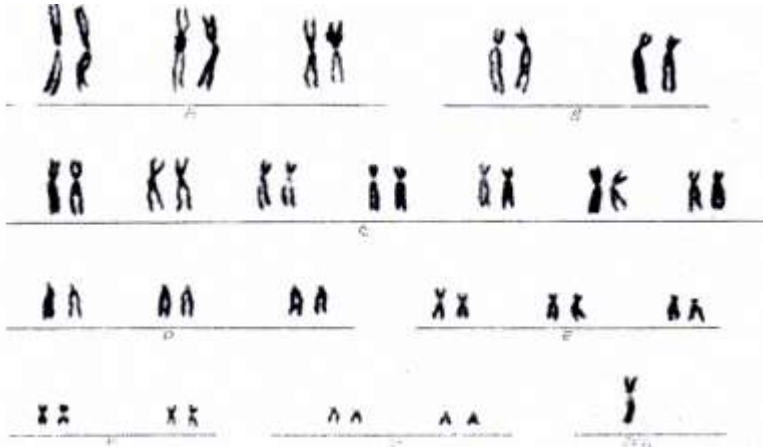
4.4.1.1 Memelilerde eşey belirlenmesi

İnsan ve diğer plasentalı memelilerde eşey Y kromozom mekanizmasıyla belirlenir. Y kromozomu yoksa gonadal primordia ovaryum olarak gelişir. Memelilerde eşeyin Y kromozomu ile belirlendiği, insanlarda meydana gelen nondisjunction sonucunda anor-

mal eşey kromozom takımlarının oluştuğunun gösterilmesiyle anlaşılmıştır. Bu şekilde oluşmuş alışılmadık eşey kromozom düzenlenmeleri alışılmadık bir çok karakterin ortaya çıkmasına neden olur.

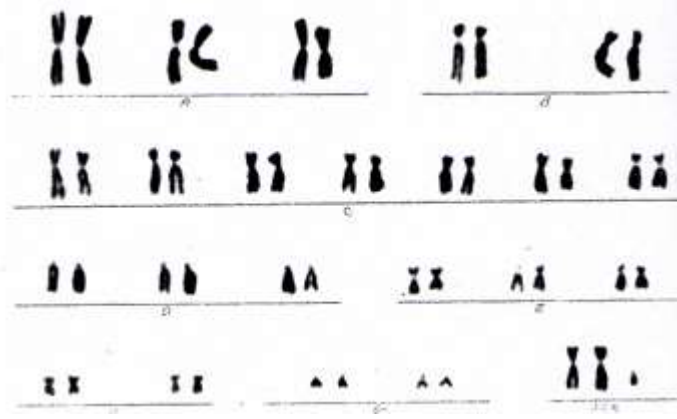
Örnek, ayrılmama sonucu X kromozomuna sahip fakat Y kromozomuna sahip olmayan XO bireyler oluşabilir. İnsanlarda normal iki takım otozoma sahip XO bireyler dişi ve sterildirler. Bu bireyler **Turner sendromu** gösterirler. (Bir hücredeki metafaz kromozomlarının tam takımı karyotip olarak adlandırılır).

Normal bir kadın 46,XX (otozomlar ve eşey kromozomları) genetik yapısına sahiptir. Turner sendromu gösteren bu anöploit kadınlar 45,X genomik yapıya sahiptir (Şekil 4.7). Turner sendromu her 10 000 dişi doğumda bir (1/10 000) görülür, bunların % 99'u embriyonik safhada, doğum öncesinde ölür. Hayatta kalanlar ikincil eşeysel karakterlerin oluştuğu erginlik evresine kadar önemli bir kaç bozukluk gösterirler: ortalama boydan daha kısadırlar, perdeli bir boyun, zayıfça gelişmiş göğüs ve tam gelişmemiş iç eşeysel organlar. Tam bir ilişkiye giremezler ve sterildirler. Bütün bu anormalliklerin XO durumundan kaynaklanması tam bir dişi eşeyin oluşabilmesi için ikinci bir X kromozomuna ihtiyaç olduğunu gösterir.



Şekil 4.7: Turner sendromlu bir bireyin karyotipi (45,X).

Nondisjunction sonucu aynı zamanda XXY bireyleri de oluşabilir. Bu bireyler **Kleinfelter sendromu** gösterirler. Bin erkek doğumda bir Kleinfelter sendromlu doğar. Bu 47,XXY erkekler az gelişmiş testislere sahiptirler ve normal erkek boy ortalamasından daha uzundurlar (Şekil 4.8). Bu bireylerin %50'sinde belli bir oranda büyümüş göğüsler mevcuttur. Normal zeka seviyesinin altında zekaya sahiptirler. Daha fazla sayıda X ve/veya Y kromozomuna sahip benzer fenotipleri gösteren bireyler de belirlenmiştir: 48,XXX; 49,XXXXY ve 48,XXYY. Bu durum normal erkek eşey için bir X ve bir Y kromozomuna gerek olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.8: Klinefelter sendromlu (47,XXY) bir bireyin karyotipi.

Bazı bireyler bir X ve iki Y kromozomu taşırlar ve **XXY sendromu** gösterirler. Bu 47,XXY bireyler Y kromozomu taşıdıklarından erkektirler. Bu durum X ve Y kromozomlarının mayoz sırasında ayrılmaması sonucu oluşur. Erkekler arasında 1/1 000 oranında XYY sendromu görülür. Ortalamadan daha uzun olma eğilimi gösterirler, sadece özel durumlarda verimlilik olumsuz etkilenirler.

1/1 000 oranında kadınlar normalde iki olan X kromozomu yerine üç adet X kromozomu ile doğarlar. Bu durum **triplo-X** durumu olarak bilinir. Bu 47,XXX kadınlar tamamen normaldirler ve nadiren ortalama zeka seviyesinin birazcık altındadırlar.

4.4.1.1.1 Extra X kromozomlarının dozaj ayarlaması

Memeliler eşey kromozom sayılarındaki anormallikleri tolere edebilmelerine rağmen, nadir istisnalar hariç tutulursa otozomal anormallikleri tolere edemezler. Bu durum (eşey kromozom sayısı farklılıklarının tolere edilebiliyor olması) memelilerdeki dozaj ayarlama mekanizmasıyla sağlanır. Bu mekanizma ile X kromozomu sayıları dengelenirken fazla otozomlar dengelenemez. XX dişilerin hücreleri incelendiğinde çekirdeğinde **Barr cisimcikleri** denilen ve XY bireylerin hücre çekirdeğinde görülmeyen yoğun bölgeler gözlenir. Yani XX bireylerin somatik hücrelerinde Barr cisimciği mevcutken XY bireylerin somatik hücrelerinde görülmez. 1961 yılında M. Lyon ve L. Russel bu kavramı daha da geliştirdiler ve **Lyon hipotezi** olarak sundular. Lyon hipotezine göre;

1. Bir Barr cisimciği yüksek oranda yoğunlaşmış, çoğunlukla genetik olarak inaktif (liyonize edilmiş) X kromozomlarıdır.
2. İnaktivasyon döllenmenin onaltıncı günü civarında gerçekleşir.
3. İnaktive edilecek X kromozomu süreç sırasında anadan ve babadan gelenler arasında rasgele seçilir; bir hücreden diğerine bu seçim bağımsız olarak gerçekleşir. Bir hücrede liyonizasyon olduktan sonra o hücreden köken alan (mitoz bölünme!) bütün hücrelerde o X kromozomu inaktiftir (epigenetik kalıtım).

X kromozomu üzerinde bulunan genler tarafından kontrol edilen bir karakter bakımından heterozigot olan bireylerde, hücrelerden bazılarında baskın alleli taşıyan X kromozomu inaktif, diğeri ise çekinik alleli taşıyan X kromozomu inaktif olabilir. Dolayısıyla birey aynı karakterin iki fenotipi bakımından bir mozayik olabilir.

Fazla X kromozomu taşıyan bireylerde bir adet X kromozomu dışındaki diğer X kromozomları liyonize edilir. Dolayısıyla bir hücredeki Barr cisimciği sayısı toplam X

kromozomu sayısının bir eksiğidir (Tablo 4.1). Fazla X kromozomları inaktive edilerek bu kromozomlar üzerinde bulunan aynı genin allellerinin aşırı dozundan korunma sağlanır.

Hücredeki Barr cisimciği sayısı normal ve anormal X kromozomları varlığı ile bağlantılıdır. Tablo 4.1'de XO kadınlarda Barr cisimciği olmadığı, XXY erkeklerde bir adet, XXX kadınlarda iki adet olduğu görülür.

Tablo 4.1: İnsanlarda X ve Y kromozom sayılarındaki anormallikler. Y eşey belirlenmesinde belirleyicidir.

Kromozom Yapısı	Bireyin Tanımı	Beklenen Barr Cisimciği Sayısı
46,XX	Normal ♀	1
46,XY	Normal ♂	0
45,X	Turner sendromu ♀	0
47,XXX	Triplio ♀	2
47,XXY	Kleinfelter sendromu ♂	1
48,XXXY	Kleinfelter sendromu ♂	2
48,XXYY	Kleinfelter sendromu ♂	1
47,XYY	XYY sendromu ♂	0

4.4.1.1.2 Y kromozomu üzerinde eşey belirlemede rol alan genler

Plasentalı memelilerde erkek eşeyin belirlenmesinde Y kromozomu rol oynadığına göre bu kromozom üzerinde eşeyin belirlenmesini sağlayan gen veya genler olmalıdır. Bu gen veya genlerin hipotetik ürünü **testis belirleyici faktör** olarak isimlendirilir. Bu faktör gonadal primordia'nın ovaryum yerine testis şeklinde farklılaşmasını uyarır. Diğer ikincil etkiler (hormonal etki ve gonadlara bağlı etki) bu temel etkiden sonra gerçekleşir. Son zamanlarda yapılan moleküler genetik araştırmalarda Y kromozomu üzerinde bir testis belirleyici faktör geni (insanlarda *SRY*, farede *Sry*) belirlenmiştir.

4.4.1.2 *Drosophila*'da eşey belirlenmesi

Drosophila dört çift kromozoma sahiptir: Bir çift eşey kromozomu ve üç çift otozom. Bu organizmada homogametik birey (XX) dişi ve heterogametik birey (XY) erkektir (Tablo 4.2). Bununla beraber XXY bireyler dişi XO bireyler erkektir. Bu durum bireylerin eşeylerinin Y kromozomu ile belirlenmediğini gösterir. Gerçekte eşey X kromozomu sayısının (X) otozom takımı sayısına (A) oranıyla belirlenir. *Drosophila* diploit olduğuna göre yabani tip sinekler iki kromozom takımına sahiptir yani $A=2$ 'dir. Nondisjunction sonucu anormal sayılar da oluşabilir. *Drosophila* eşey belirlenmesinde, X kromozomu-otozom denge sistemi geçerlidir.

Tablo 4.2: *Drosophila melanogaster*'de eşey belirlenme mekanizması.

Eşey Kromozom Sayısı	Otozom Takımı Sayısı (A)	X:A Oranı	Bireyin Eşeyi
XX	AA	1.00	♀
XY	AA	0.50	♂
XXX	AA	1.50	Metadişi (steril)
XXY	AA	1.00	♀
XXX	AAAA	0.75	Ara eşey (steril)
XX	AAA	0.67	Ara eşey (steril)
X	AA	0.50	♂ (steril)

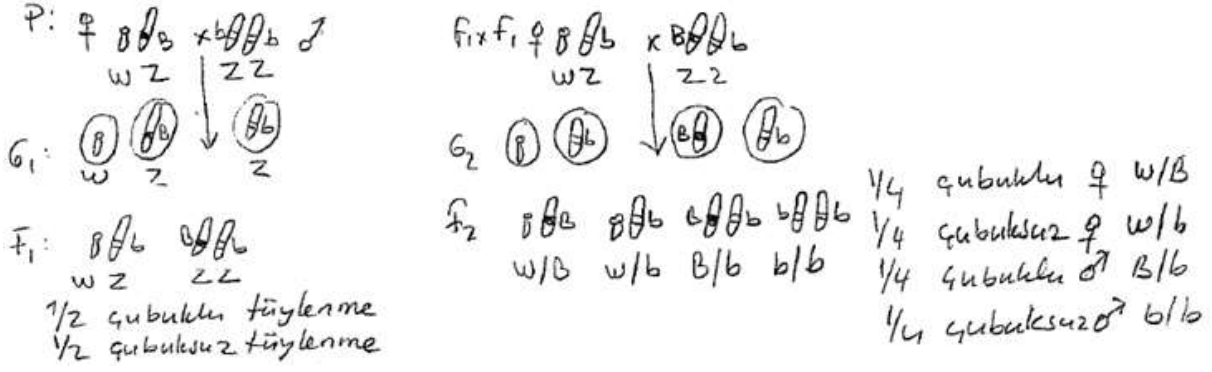
Normal dişide iki X kromozomu ve iki takım otozom (A) vardır. Dolayısıyla X:A oranı 1,00'dir ve böcek dişidir. Normal bir erkekte bu oran 0,50'dir. Eğer oran 1,00 veya daha büyükse birey dişi, 0,50 veya daha düşükse erkektir. Ara durumda yani oran 0,5-1,00 arasında ise eşey bakımından ara bir durum oluşur. Bu tip sinekler iç genital organlar bakımından ve dış genital yapılar bakımından karışık bir durum gösterirler ve sterildirler.

4.4.1.3 Nematodlarda eşey belirlenmesi

Bir nematod olan, yaklaşık bin hücreden meydana gelen ve embriyonik gelişim basamakları tam olarak bilinen *Caenorhabditis elegans*'ta eşey belirlenmesi yine X kromozomu-otozom takımı oranına göre gerçekleşir. İki eşey tip vardır: Hermofrodit ve erkek. Çoğunluk hermofrodittir, aynı birey tarafından sperm ve yumurtalar oluşturulur. Yumurtlama gerçekleştiğinde daha önceden depolanmış spermle döllenme gerçekleşir. Bu daha önce oluşturulmuş spermle kendi kendine döllenme sonucunda % 0.2 oranında erkekler oluşur. Bu erkek bireyler hermofrodit bireylerle çiftleştiğinde ise yarı yarıya erkek ve hermofrodit yavrular oluşur. (Erkek bireyler tarafından üretilen sperm daha avantajlıdır!). Genetik olarak hermofroditler XX ve erkekler XO eşey kromozomlarına sahiptir. Yani X:A oranı 1.00 ise hermofrodittir, 0.50 ise erkektir.

4.4.1.4 Diğer organizmalarda eşey kromozomları ve eşey belirlenmesi

Bütün organizmalarda eşey, memelilerde ve *Drosophila*'da olduğu gibi X-Y sistemi ile belirlenmez. Kuşlarda, kelebeklerde ve bazı balıklarda eşey kromozom kompozisyonları memelilerin tam tersidir: Homogametik eşey erkek, heterogametik eşey dişidir. X-Y sistemiyle karışıklığın engellenmesi için bu organizmalarda eşey kromozomları için Z ve W harfleri kullanılır. Erkekler ZZ ve dişiler ZW. Z kromozomu üzerindeki genler aynı X bağlantılı genler gibi kalıtılır, dişiler hemizigotturlar (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Tavuklarda eşey bağlantılı kalıtım.

Yüksek bitkiler oldukça farklı eşeysel durumlar gösterirler. Bazı bitkilerde bireyler sadece stamenler, diğer bireyler sadece dişi organlar üretirler. Bu bitkiler **dioik** olarak adlandırılır. Diğer bitkilerde dişi ve erkek organlar aynı bitki üzerindedir. Eğer bu organlar aynı bitki üzerindeki aynı çiçekte ise bu bitkiler **hermafrodit**'tir. Eğer dişi ve erkek organlar aynı bitki üzerinde fakat farklı çiçekler üzerinde ise bu bitkiler **monoik**'tir. Bazı dioik bitkiler eşeyler arasında farklılık gösteren eşey kromozomlarına sahiptirler ve eşey kromozomu - otozom dengesine göre eşey belirlenir. Diğer bir çok sistem de mevcuttur.

Dioik *Echbalium elatorium* bitkisinde eşey belirlenmesi bir seri allel tarafından gerçekleştirilir. a^D , a^+ ve a^d . a^D diğer iki allele baskın, a^+ da a^d allele baskındır. a^D erkeklik, a^+ hermofroditlik ve a^d de dişilik allelidir. Buna göre eşey belirlenmesinde aşağıdaki genotipler rol oynar:

$a^D a^+$ ve $a^D a^d$	→ Erkek
$a^+ a^+$ ve $a^+ a^d$	→ Hermofrodit
$a^d a^d$	→ Dişi

Bu örnekte de olduğu gibi birçok türde, özellikle ökaryotik mikroorganizmalarda eşey kromozomlarla değil az sayıdaki lokusta yer alan tek bir allelik farklılıkla belirlenir. Bu sisteme **genik sistem** denir. Sözelimi haploit bir ökaryotik mikroorganizma olan *Saccharomyces cerevisiae* eşleşme tipleri denilen iki eşeye (a ve α) sahiptir. Dış görünüş olarak tipler ayırt edilemezler fakat eşleşme zıt tipler arasında gerçekleşir. Bu eşleşme tipleri $MATa$ ve $MAT\alpha$ allelleri tarafından kontrol edilir.

4.4.2 Çevresel eşey belirlenme sistemleri

Çevresel eşey belirleme sistemlerinde, eşeyin belirlenmesinde çevre esas rolü oynar. Bu tip sistemler genetik eşey belirlenme sistemlerine göre çok nadirdir. Sözelimi deniz solucanı *Bonellia*'da serbest yüzen larvalarda herhangi bir eşey belirlenmemiştir. Eğer larva yalnız başına bir ortama yerleşirse dişi eşeye farklılaşır, eğer larva ergin bir dişi vücudunda tutunursa erkek eşeye farklılaşır. Burada eşey belirlenmesi, döllenme sırasında sağlanan genetik içerikle ilgili olmayıp türün diğer üyeleriyle karşılaşma veya karşılaşmama durumuna göre çevre tarafından etkilenir.

Sıcaklığın eşey belirlenmesinde rol aldığı durumlar da yaygındır. Bazı kaplumbağalarda yavrular 32°C'nin üzerinde inkübe olursa dişiler, 28°C'nin altında inkübe olursa erkekler oluşur. Bu iki sıcaklık arasındaki inkübasyonlar karışık eşey özellikleri gösterir. Diğer bazı kaplumbağalarda sıcaklık 30°C'nin üzeri olursa dişiler, 20°C veya altı olursa erkeler ve iki sıcaklık arasında çoğunlukla erkekler oluşur.

Dinazorların sıcaklık bağımlı eşey belirlenme sistemine sahip olduğu ve iklimsel değişikliklerle belli dönemlerde sadece tek bir eşeyin oluşabileceği şartların hüküm sürdüğü ve böylece üreme için karşıt eşeyin oluşmadığı ve dinazorların yok olduğu spekülasyonu mevcuttur. Ancak bunu doğrulayacak kanıtlara sahip değiliz.

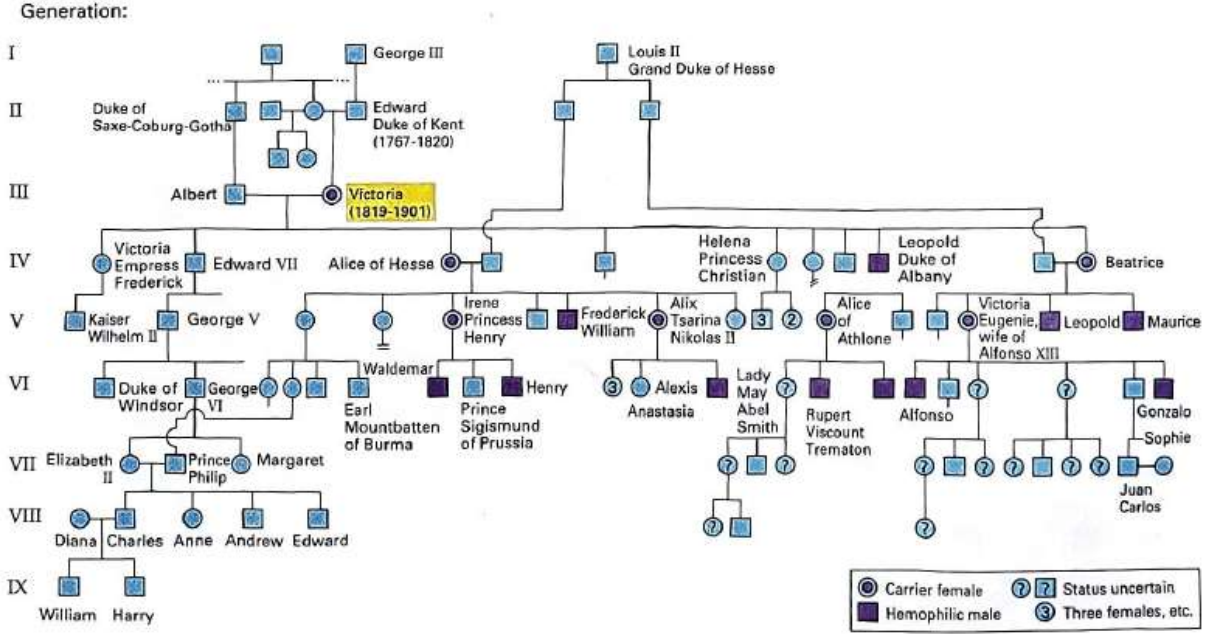
Özet olarak, çoğu ökaryotik organizma eşey kromozomlarına sahip olup bu kromozomlar her iki eşeyde farklı olarak temsil edilir; insan ve bir çok memelide erkekler XY ve dişiler XX'dir. Eşey kromozomu taşıyan diğer bazı ökaryotik erkekler ZZ ve dişiler ZW'dur. Çoğu durumda eşey belirlenmesi eşey kromozomuna bağlıdır. İnsan ve diğer bir çok memelide Y kromozomunun varlığı erkek eşeyi, yokluğu da dişi eşeyi belirler. *Drosophila* ve *Caenorhabditis* eşey belirlenmesinde X kromozomu-otozom dengesi belirleyicidir. Ökaryotlarda diğer eşey belirlenme sistemleri de mevcuttur: Genik sistem ve fenotipik (çevresel) sistemler.

4.5 İnsanlarda Eşey Bağlantılı Genlerin Analizi

Otozomal pedigriz analizlerinde olduğu gibi eşey bağlantılı insan genlerinin kalıtımının analizinde de zorluklar vardır. Bu zorluklar analiz için yeterli verinin bulunamaması, aile hakkındaki bilginin her zaman tam doğrulukta olmayışı, ailenin küçük olmasından kaynaklanan istatistiksel anlamda yeterli verinin sağlanamaması, bazı etkilenmiş (ilgili karakteri gösteren) ve taşıyıcı bireylerin atlanması gibi durumlardır. Bütün bu olumsuzluklar sonucunda bir karakter bir pedigrizde bir mekanizma ile açıklanırken, diğer bir pedigrizde bir başka mekanizma ile açıklanabilir. Yine de eşey bağlantılı genlerin soyağaçları (pedigriler) kullanarak analizlerini yapmak mümkündür.

4.5.1 X-bağlantılı resesif kalıtım

X kromozomu üzerindeki bir resesif allel tarafından taşınan bir karakter **X-bağlantılı resesif karakter** olarak adlandırılır. 100 civarında insan karakteri (istenmeyen!) X kromozomu ile taşınır ve bunların çoğu X-bağlantılı çekinik karakterlerdir. En iyi bilinen X-bağlantılı çekinik karakter Kraliçe Victoria'nın ailesinin hemofili soyağacıdır. Hemofili kan pıhtılaşması faktörünün eksik olduğu ciddi bir vakadır. Hemofili ailede ilk defa oğullarından birinde görüldüğüne göre, kraliçe ya bir taşıyıcı olmalı yada germ hücrelerinde ilgili lokusta bir mutasyon olmuş olmalıdır (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Kraliçe Victoria'nın ailesinde hemofili kalıtımını gösteren soyağacı.

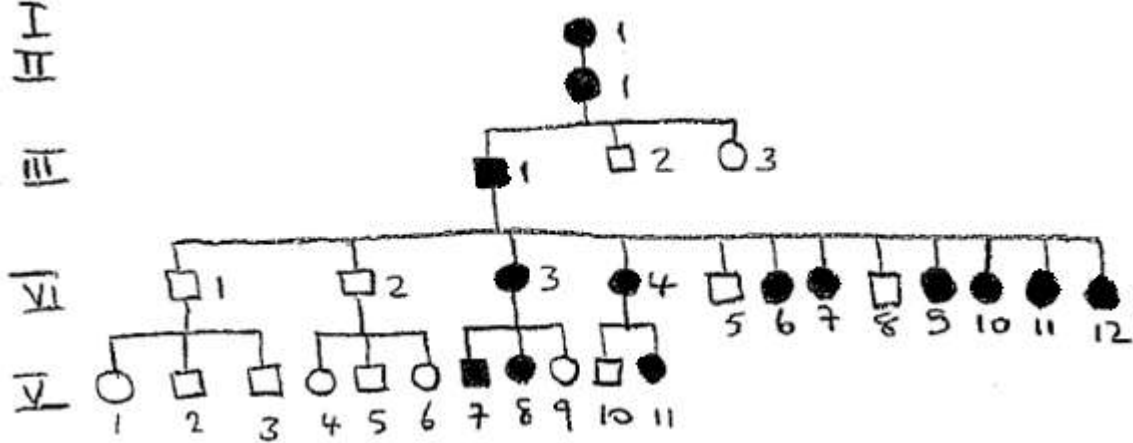
X-bağlantılı resesif karakterlerde kadının mutant karakteri gösterebilmesi için genellikle homozigot olması gerekir. Erkeklerde ise tek bir alleli taşıyanlar (hemizigot!) karakteri gösterirler. Buna göre etkilenmiş (ilgili karakteri gösteren) erkekler mutant geni kızlarına aktarırlar, oğullarına aktarmazlar. Dolayısıyla eğer bir karakter babadan oğula geçiyorsa X-bağlantılı resesif kalıtım seçeneğini ortadan kaldırır. X-bağlantılı resesif kalıtımın özellikleri şunlardır [a^+ normal allel, a mutant allel (hemofili alleli); alleller arasında tam baskınlık vardır]:

1. Etkilenmiş erkekler mutant geni kızlarına aktarır erkek çocuklarına aktarmazlar.
2. Kadınlardan çok daha fazla sayıda erkek, karakteri gösterir. (Kadınlar iki adet X kromozomuna sahiptir).
3. Homozigot mutant annenin (a/a) bütün oğulları karakteri göstermelidir. (Erkekler X kromozomlarını annelerinden alırlar).
4. Heterozigot (taşıyıcı) anne (a^+/a) ortalama 1:1 oranında normal ve etkilenmiş erkek çocuklara sahip olmalıdır.
5. Bir taşıyıcı kadın ile normal erkeğin kız çocukları normal fakat yarısı taşıyıcı olacaktır. Bu taşıyıcı kızların erkek çocuklarının yarısı karakteri gösterecektir.
6. Karakteri gösteren (etkilenmiş) bir erkek homozigot normal bir kadınla evlendiğinde bütün çocuklar normal olacak ancak kız çocuklarının tamamı taşıyıcı olacaktır.

4.5.2 X-bağlantılı dominant kalıtım

X kromozomu üzerindeki bir dominant allel tarafından taşınan bir karakter **X-bağlantılı dominant karakter** olarak adlandırılır. İnsanlarda çok az sayıda X-bağlantılı dominant karakter (istenmeyen!) belirlenmiştir. X-bağlantılı dominant karaktere hatalı diş minesini ve diş renklenmesi örnek verilebilir. Etkilenmiş bir babanın bütün kızları karakteri gös-

terirken oğulları göstermez (Şekil 4.11). Etkilenmiş anne karakteri çocuklarının yarısına taşımıştır. Bu karakterlere diğer örnekler perdeli ayak parmakları ve şiddetli kanama şeklinde görülen trambopati (trombosit sentezinin olmayışı) verilebilir.



Şekil 4.11: Hatalı diş minesi karakterinin kalıtımını gösteren bir pedigr.

X-bağlantılı dominant karakterler X-bağlantılı resesif karakterlerle aynı kalıtım şeklini gösterir, ancak karakter heterozigot kadınlarda da görülür. Genel olarak bu tip karakterler hakkında şu genellemeler yapılabilir:

1. Kadınlarda erkeklerden daha az etkilidir.
2. Kadınlarda erkeklerden daha sıklıkla görülür (bayan XX, erkek XY).
3. Karakter nadiren görülüyorsa kadınlar muhtemelen heterozigottur.
4. Heterozigot kadınların erkek çocuklarının yarısı ve kız çocuklarının yarısı karakteri taşırlar.
5. Etkilenmiş bir erkek karakteri bütün kızlarına taşır, oğullarına taşımaz.

4.5.3 Y-Bağlantılı Karakterler

Y kromozomu üzerinde bulunan ancak X kromozomu üzerinde bulunmayan bir mutant gen tarafından taşınan karakterler **Y-bağlantılı karakter** veya **halondrik** (erkeğe ait) **karakter** olarak adlandırılır. Etkilenmiş bir erkeğin bütün erkek çocuklarının karakteri göstermesi ve kız çocuklarının göstermemesiyle bu karakterler tanımlanabilir. Ancak çoğu durumda bu karakterler için genetik kanıtlar ya çok zayıf ya da mevcut değildir. İnsan genom projesinden elde edilen son verilere göre Y kromozomu en az gen içeren (231) kromozom olarak tanımlanmıştır. Y-bağlantılı genlere muhtemel bir örnek, kulak kenarlarının uzun sert tüylerle tüylenmesi karakteridir. Hindistan ve dünyanın diğer bazı bölgelerindeki insan popülasyonlarında görülür, tamamen babadan oğula kalıtlanır. Ancak bu yeterli bir kanıt olmayabilir, çünkü erkeklerde yüz ve göğüs tüylerinin gelişmesi testosteron hormonu ile otozomal genlerin etkileşimi sonucu gerçekleştiği düşünülürse kulak kenarı tüylenmesinin de aynı şekilde hormonlarla otozomal genlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı açıklaması da yapılabilir.

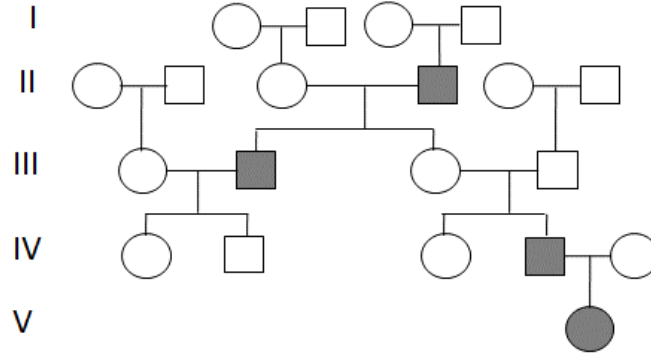
4.6 Çalışma Soruları

1. *Drosophila*'da göz rengi eşey bağlantılı bir karakterdir. Mutant beyaz göz alleli (w) yabani tip kırmızı göz alleleline (w^+) çekiniktir.
 - a) Beyaz gözlü dişi, kırmızı gözlü erkekle çaprazlanıyor. Oluşan F1 erkeği dişi ebeveynle çaprazlanıyor. Bu çaprazlamalardan oluşan yavruların göz renkleri ne olur?
 - b) Bir beyaz gözlü dişi, kırmızı gözlü erkekle çaprazlanıyor. Bu çaprazlamadan oluşan F2'ler kendi aralarında çaprazlanıyor. F3'lerin göz rengi ne olur?
2. *Drosophila*'da resesif mutant karakterlerin menekşe göz rengi (m) ve tüylü kanatlılık (t) olduğunu farz edelim. Yabani tip dişi ile yabani tip bir erkek çaprazlandığında elde edilen sineklerin fenotipi şöyledir;

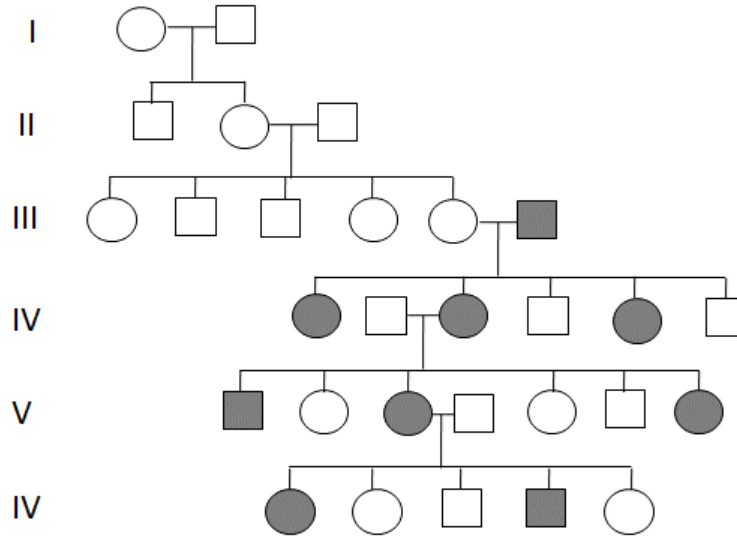
<u>Dişi</u>	<u>Erkek</u>
74 kırmızı gözlü-tüysüz kanatlı	36 kırmızı gözlü- tüysüz kanatlı
23 kırmızı gözlü- tüylü kanatlı	14 kırmızı gözlü- tüylü kanatlı
	32 menekşe gözlü-tüysüz kanatlı
	12 menekşe gözlü- tüylü kanatlı

Bunlara göre ebeveynlerin genotipleri nedir?
3. İnsanlarda renk körlüğü eşey bağlantılı resesif bir karakterdir. Babası renk körü olan normal görüşe sahip bir kadın normal görüşe sahip bir erkekle evleniyor. Bu çiftin erkek ve kız çocuklarının renk görünüşünü tahmin ediniz.
4. Bir türde $2n=8$ olduğunu farz edelim. Bu hücre mayoz bölünme geçirirken, I. mayoz bölünme esnasında bir homolog kromozom çifti birbirlerinden ayrılamıyor (non-disjunction) ve homolog kromozom çiftinin her iki üyesi de aynı kutba gidiyor.
 - a) Mayoz-1'de oluşan kardeş hücrelerde kaç tane kromatid mevcuttur?
 - b) Eğer II. Mayoz bölünmede bütün kromatidler ayrılırsa oluşan 4 gametin her birinde kaç tane kromozom bulunur?
 - c) Bir tam haploid kromozom takımını n ile gösterirseniz bu gametlerin kromozom içeriğini nasıl ifade edersiniz?
5. Bir türde $2n=8$ olduğunu farz edelim. I. mayoz bölünme normal geçiyor fakat II. mayoz bölünme esnasında iki kardeş hücreden birinde bir kardeş kromatid çiftinde nondisjunction meydana geliyor. Oluşan 4 gametten her birinde kaç tane kromozom mevcuttur?

6. Aşağıdaki pedigrinde insanlarda eşeye bağlı resesif bir kalıtım gösterilmiştir. Bu pedigrinde kesin olarak belirlenebilen genotipleri yazınız.



7. Aşağıdaki pedigriyi inceleyiniz. Bu karakterin kalıtımı için en muhtemel sonuçlar hangileridir? Cevaplarınızı destekleyen bilgiler veriniz.



8. Tavuklarda çubuklu tüylenme (B) düz tüylenmeye (b) baskındır. Tüylenme fenotipi eşey kromozomları üzerindedir. Kuluçkadan yeni çıkmış civcivlerin tüylenme fenotipi belirlenebilmektedir. Ticari tavuk yetiştiricileri erkek ve dişi tavukları ayırt etmek için bu farkı kullanırlar. Böyle yapmazlarsa civcivlerin eşeyini belirlemek zordur. Bunu gerçekleştirmek için;
- Dişi ebeveynin genotipi ne olmalıdır?
 - Erkek ebeveynin genotipi ne olmalıdır?

5 MENDEL GENETİĞİNİN ÖTESİ

Mendel ilkeleri (ayrılma ve bağımsız dağılıma = açılım) bütün ökaryotlara uygulanabilir. Ancak daha fazla genetik araştırma yapıldıkça ayrılma ve bağımsız açılım ilkelerine uymayan ve bu ilkelerin ötesinde mekanizmalarla işleyen durumların varlığı ortaya çıkmıştır. Basit iki allellilik yerine çok allellilik, tam dominantlık yerine eksik dominantlık ve eş dominantlık, gen etkileşmeleriyle oluşan Mendel oranlarındaki sapmalar, öldürücü genler, bir genin birden fazla karakteri etkilemesi (pleitropi) ve gen ekspresyonuna çevresel etkiler gibi.

5.1 Pleitropi

Önceki bölümlerde her gen lokusunun tek bir karakteri etkilediği durumlar incelenmiştir. Bu durumun tersi yani bir gen lokusunun birden fazla karakteri etkilemesi durumu **pleitropi** olarak bilinir. Mendel bezelye çalışmalarında bir genin, çiçek rengini (kırmızı veya beyaz), tohum rengini (gri veya kahverengi) ve yaprak üzerindeki kırmızımsı benekliliği (var veya yok) kontrol ettiğini belirlemiştir. İnsanlarda fenilketonuri (PKU)'ye neden olan bir resesif gen pleitropiye örnek verilebilir. Bu resesif geni homozigot olarak bulunduran bireyler tedavi edilmezlerse ağır mental gerilik gösterirler. Bu bireyler ayrıca kandaki fenilalanin miktarı, IQ değerleri, baş büyüklüğü ve saç rengi bakımından normal bireylerden farklılık gösterirler. PKU çevre-gen etkileşimi için de iyi bir örnektir (Bakınız Bölüm 5.6.3)

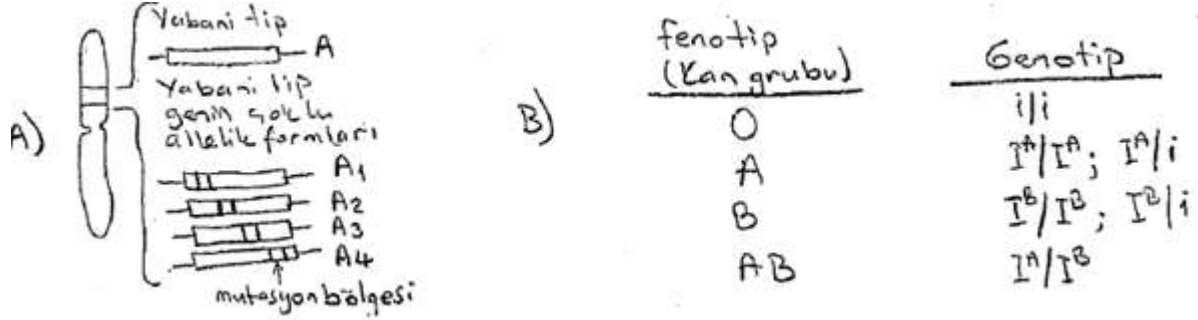
5.2 Çoklu Alleller (Multipl Alleller)

Bu bölüme kadarki genetik analizlerde tek bir allel çifti ile çalışılmıştır: Düz tohuma karşı buruşuk tohum, kırmızı göz rengine karşı beyaz göz rengi gibi. Bir populasyonda daha yaygın olarak bulunan allel yabani tip olarak kabul edilir. Yabani tip allele alternatif olan diğer alleller de varyant veya mutant allellerdir (Şekil 5.1 A). Bir populasyonda belli bir genin sadece iki değil daha fazla alleli bulunabilir. Bu tip genlerin çoklu allele (multipl allele) sahip olduğu ve çoklu allelik seriler oluşturduğu söylenir. Belli bir populasyonda bir gen çoklu allelik olabilir, ancak tek bir diploit birey her biri bir homolog kromozom üzerindeki lokusta olmak üzere bu allellerden en fazla ikisine sahip olabilir.

5.2.1 ABO kan grupları

Çoklu alleliğe ABO kan grubu serisi örnek verilebilir. Bazı ABO kan grupları uyumsuz olduğundan kan nakilleri sırasında bu alleller önemli olmaktadır. (Diğer gruplar da vardır, nakillerde bunlar da göz önünde bulundurulur). ABO sisteminde dört kan grubu fenotipi görülür: O, A, B ve AB. Üç ABO kan grubu allelinin kombinasyonu sonucu oluşan altı genotip bu fenotipleri oluşturur. Bu alleller I^A , I^B ve i 'dir.

Bu serinin kalıtımı Mendel prensiplerine uyar. $I^A/i \times I^A/i$ çaprazlaması sonucunda $\frac{1}{4}$ oranında i/i (O grubu) meydana gelir. I^A/I^B eş baskınlık durumudur (Şekil 5.1) (Eş baskınlık konusuna bakınız. Bölüm 5.3.2).



Şekil 5.1: A) Bir genin çoklu allelik formları B) ABO kan gruplarının genotip ve fenotipleri.

Kan tiplmesi mahkemelerde delil olarak kullanılabilir. Ancak suçlayıcı bir delil olarak kullanılmaz, suçsuzluğun belirlenmesi için kullanılabilir. Sözelimi bir cinayette olay yerinde belirlenen suçlu kanı O grubunda ise O kan grubuna sahip bir şüpheli aleyhine delil olarak kullanılmaz. (Populasyonda O kan grubuna sahip çok sayıda insan vardır). Fakat diğer kan gruplarına sahip kişilerin suçsuzluğu için bir kanıttır. Yine A kan grubuna sahip bir erkek, annesi A kan grubuna sahip AB kan grubu bir çocuğun babası olamaz.

Rh faktörü de kan gruplamasında önemli bir karakterdir. Bu karakter tam dominantlık özelliği gösteren bir allel çifti tarafından kontrol edilir (Rh/rh).

Kan nakilleri sırasında uyumsuzluk verilen kanın alıcı vücudu tarafından reddedilmesidir. Bir organizma için yabancı olarak tanınan bütün moleküller (burada alyuvar yüzey proteinleri!) **antijen** olarak tanımlanır. Her bir antijene karşı spesifik karşı moleküller üretilir. Bu moleküller **antikor** olarak adlandırılır. A kan grubunda ($I^A/I^A, I^A/i$) I^A alleli A antijenini (alyuvar yüzey proteini) oluşturur. ve bu bireyler serumlarında B antijenine karşı doğal olarak oluşan antikorlara (anti-B antikorları) sahiptirler, A antijenine (kendi molekülü!) karşı antikor üretmezler (Şekil 5.2). Ters durumda (B kan grubu $I^B/I^B, I^B/i$) B antijeni ve anti-A antikorunu bulur. I^A/I^B bireyleri A ve B antijenini taşır ve alyuvar yüzey proteinine karşı antikor taşımazlar. i/i bireyler A veya B antijenini taşımazken anti-A ve anti-B antikorlarının her ikisini de taşırlar.

1. A kan grubuna sahip bireyler A antijeni üretir ve anti-A antikorunu üretmeyen bireylere (A ve AB gruplarına) kan verebilir, O ve A gruplarından kan alabilir.
2. B kan grubu B antijeni üretir, anti-B antikorunu üretmeyen bireylere (B ve AB) kan verebilir, O ve B gruplarından kan alabilir.
3. AB kan grubu A ve B antijenlerini üretir, anti-A ve anti-B antikorunu üretmeyen bireylere (AB grubuna) kan verebilir, bütün gruplardan kan alabilir.
4. O kan grubu antijen üretmez ve anti-A ve anti-B antikorunu üretirler. Bütün gruplara (O, A, B ve AB) kan verebilir, sadece O grubundan kan alabilir.

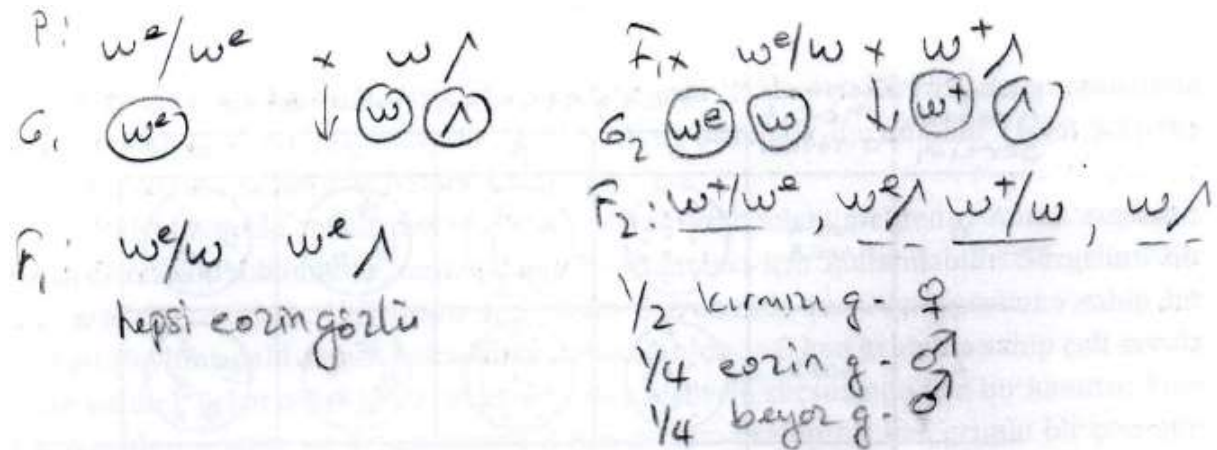
Bu durumda AB grubu bireyler evrensel alıcılar ve O grubu bireyler evrensel vericilerdir.

Kan grubundan Serum	Serumda mevcut antikor	Kan grubundan hücreler			
		O	A	B	AB
O	Anti-A Anti-B				
A	Anti-B				
B	Anti-A				
AB	—				

Şekil 5.2: İnsan ABO kan gruplarını karakterize eden antijenik reaksiyonlar. Şu genellemeler yapılabilir:

5.2.2 *Drosophila*'da göz rengi

Morgan *Drosophila*'nın göz rengi üzerine çalışırken ikiden fazla göz renginin mevcut olduğunu belirlemiştir. Göz renginin birden fazla genle kalıtıldığı açıklaması, durumu açıklamak için yetersiz kalmıştır. Kırmızı ve beyaz göz rengi gibi eosin (kırmızımsı portakal) göz rengi de X-bağlantılıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda eosin göz renginin beyaza baskın, kırmızıya çekinik olduğu belirlenmiştir. Sonuçta beyaz ve eosinin tek bir genin mutantları olduğu yani göz rengi geninin çoklu allelik olduğu sonucuna varılmıştır. *Drosophila* terminolojisine göre bu alleller göz rengi genini sembolize eden w (beyaz göz) harfi üzerine farklı işaretler konularak sembolleştirilir: w^+ yabani tip (kırmızı göz), w çekinik (beyaz göz), w^e eosin allelini ifade eder. w^e/w genotipi eosin göz rengini oluşturur, çünkü w^e alleli w allele baskındır. Şekil 5.3'te eosin beyaz ve kırmızı gözlülüğün kalıtım şekli görülmektedir.



Şekil 5.3: *Drosophila*'da göz rengi allellerinin kalıtım şekli.

Bu belirlemeden sonra *Drosophila* göz rengi allelik serisini biraz daha inceleyelim. Alleller hemizigot veya homozigot olduğunda beyazdan kırmızıya kadar farklı tip göz rengi oluşturmalarına dayanılarak daha fazla sayıda allelin var olduğu belirlenmiştir. Sineklerin gözlerinden pigment ekstraksiyonu yapıp miktar tayini yapmak mümkündür. Bu ölçümler sonucunda pigment miktarının en az orijinal mutant allelde (w) olduğu, yabancı tip allele (w^+) doğru gidildikçe miktarın arttığı belirlenmiştir. Tablo 5.1'de görüldüğü gibi bir genin allelik formlarının sayısı üçle sınırlı değildir.

Çoklu allelik seriler sadece X-bağlantılı genlerde değil her tip gende görülebilir.

Tablo 5.1: *Drosophila* göz rengi allellerin pigment miktarları

Genotipler	Nisbi toplam pigment
w^+/w^+ (yabancı tip)	1.0000
w/w (beyaz)	0.0044
w^a/w^a (kayısı)	0.0197
w^{bl}/w^{bl} (kan)	0.0310
w^e/w^e (eozin)	0.0324
w^{ch}/w^{ch} (kiraz)	0.0410
w^w/w^w (şarap)	0.650
w^{sat}/w^{sat} (satsuma)	1.1636

5.3 Baskınlık İlişkilerinde Modifikasyonlar

Buraya kadar (ABO lokusu hariç) bir allelin diğerine dominant olduğu durumlar incelendi. Bu durumda heterozigot genotip ile homozigot baskın genotipin fenotipik görünümü aynıdır. Bu olay tam baskınlık olarak adlandırılır. Tam çekiniklikte fenotip homozigot resesif durumda görülür. Tam baskınlık ve tam çekiniklik iki zıt uçtur. Bu iki zıt uç arasında farklı dominantlık ilişkileri vardır.

5.3.1 Eksik baskınlık

Bir allel diğerine tam olarak baskınlık göstermiyorsa, bu durum eksik baskınlık (kısmi baskınlık) olarak adlandırılır. Eksik baskınlık durumunda heterozigot fenotip her iki homozigot fenotiplerin arasında bir durum gösterir.

Tavuklarda tüy rengi eksik dominantlığa iyi bir örnektir. Saf döl siyah bir ırkla (homozigot C^B/C^B) saf döl beyaz ırk (C^W/C^W) çaprazlandığında F1 tavukları Endülüs mavisi denilen mavi-gri bir tüy rengine sahip olmaktadır (Semboller her iki allele eşit ağırlık vermek üzere seçilmiştir: C=colour, W=beyaz, B=siyah). Endülüs mavisi ırklar saf döl olamazlar çünkü heterozigotturlar. Bir Edülüs × Endülüs çaprazlaması sonucunda 1:2:1 oranında siyah: Endülüs: beyaz tavuklar oluşacaktır. En etkili Endülüs mavisi tavuk üretme yolu siyah ve beyaz tavukların çaprazlanmasıdır.

5.3.2 Eş baskınlık (Codominance)

Eşbaskınlık eksik baskınlıkla yakınlık gösterir ve dominantlık ilişkisinin bir modifikasyonudur. Eşbaskınlıkta heterozigotlar her iki homozigotun da fenotipini gösterir. Her iki homozigot fenotipin görülüyor olması, eşbaskınlığın iki homozigot fenotip arasında bir fenotipin görüldüğü eksik baskınlıktan ayrılmasını sağlar.

ABO kan grubu serisi eş baskınlığa tipik bir örnektir. Heterozigot I^A/I^B bireyleri AB kan grubunu gösterir çünkü hem A antijenine hem de B antijenine sahiptirler, allellerin her ikisi de ifade edilmiştir. Dolayısıyla I^A ve I^B allelleri eşbaskındır.

İnsan MN kan grubu sistemi de eşbaskınlığa tipik bir örnektir. ABO sistemi kadar klinik önemi olmayan bu sistemde üç kan grubu oluşur: M, N ve MN. Bu gruplar sırasıyla L^M/L^M , L^N/L^N ve L^M/L^N genotipleriyle belirlenir. Heterozigotlar hem M ve hem de N antijenine sahiptir ve her iki homozigot fenotipi de gösterirler.

Eksik baskınlığın ve eşbaskınlığın moleküler seviyede açıklaması ne olabilir? Genel olarak şu şekilde bir açıklama yapılır: Eşbaskınlıkta son ürünler her bir allel tarafından üretilir ve her iki fenotip de görülür. Eksik baskınlıkta ise her allel bir son ürün üretir. Tam bir fenotipin oluşabilmesi için her iki allelin de son ürünü üretmesi gerekir. Homozigot çekinik bireylerde son ürün üretilmediğinden (mutant allellerden dolayı!) fenotip görülmez. Heterozigotlarda ise ilgili allellerden bir tane olduğundan sadece bu allel son ürün üretecek ara bir durum oluşacaktır.

5.4 Gen Etkileşimleri ve Mendel Oranlarının Modifikasyonu

Hiç bir gen bir bireyin fenotipinin belirlenmesinde yalnız başına hareket etmez. Fenotip, doğrudan genler tarafından kontrol edilen oldukça kompleks ve integre moleküler reaksiyonlar dizisinin bir sonucudur. İncelediğimiz ve inceleyeceğimiz bütün genetik örneklerin ayrı biyokimyasal esasları vardır. Biyokimyasal yollar farklı genler arasındaki etkileşimlerle yönetilir. Çoğu durumda genler arasındaki kompleks etkileşimler genetik analizlerle belirlenebilir. Bu bölümde birkaç örnek incelenecektir.

Mendel prensiplerine göre $A/aB/b \times A/aB/b$ çaprazlaması sonucunda farklı oranlarda dokuz genotip sınıfı ve 9:3:3:1 oranında dört fenotip sınıfı belirlenir. Her gen bir fenotipten sorumludur. Mendel'in bu genel prensipleri dışına çıkan durumlar da mevcuttur: 1) Nonallel genler (aynı lokusta bulunmayan birden fazla gen) aynı fenotipi kontrol edebilir. 2) Bazı durumlarda nonallel genlerden birinin alleli diğer genin allellerinin ekspresyonunu maskeleyebilir. Bu olay **epistas** olarak adlandırılır. Bu bölümde bu iki durumla ilgili örnekler incelenecektir. Bazı örneklerin genetik analizlerine ilave olarak hipotetik moleküler açıklaması da yapılacaktır, ancak doğada durumun biraz daha farklı olabileceği unutulmamalıdır.

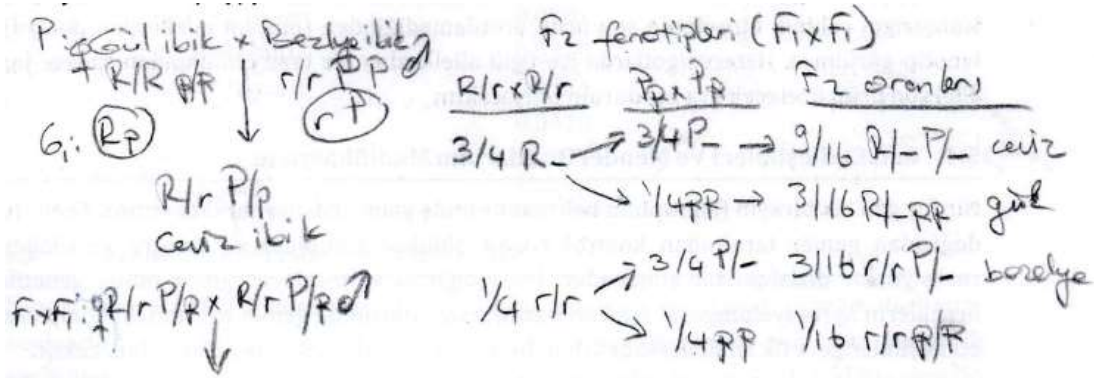
5.4.1 Yeni fenotiplere neden olan gen etkileşimleri

Her bir allelik çift bir karakterden sorumlu olduğunda farklı allelik çiftler birbirini etkilemez (düz tohumluluk-kısa gövdelilik). Ancak eğer iki farklı allel çifti aynı karakteri etkiliyorsa, bu genlerinin ürünlerinin etkileşimi ile yeni fenotiplerin (aynı karakter!) orta-

ya çıkması olasılığı mevcuttur ve bu durumda gen ürünlerinin etkileşim şekline göre fenotip oranları (tek bir karakter, 3:1 fenotip oranı!) değişecektir.

Tavuklarda ibik şekli: Tavukların ibik şekli gen etkileşmesine klasik bir örnektir. İki non allelik gen çifti arasındaki etkileşim yeni ibik şekillerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Dört tip ibik şekli vardır: Gül ibik, ceviz ibik, bezelye ibik, basit ibik. İlgili allellerin homozigot olduğu durumlarda her tip saf döl olabilmektedir.

Saf döl gül ibikle saf döl basit ibik çaprazlamaları gül ibiğin baskın olduğunu göstermiş: F_2 de tipik 3 gül ibik, bir basit ibik görülmüştür. Bezelye ibik de basit ibiğe tam baskındır ve F_2 fenotip oranları 3:1'dir. Saf döl gül ibikle bezelye ibik çaprazlandığında sürpriz sonuçlar gözlenmiştir: Bütün F_1 bireyleri yeni bir ibik şekli göstermiştir: ceviz ibik (gül veya bezelye ibik değil). F_1 ceviz ibikli bireyler kendilendiğinde diğer bir sürpriz sonuç ortaya çıkmıştır: Sadece ceviz ibik, gül ibik ve bezelye ibik değil, aynı zamanda basit ibik de görülmüştür (Şekil 5.4). Fenotip oranları da 9 ceviz ibik: 3 gül ibik: 3 bezelye ibik: 1 basit ibik şeklinde olmuştur. Bu tipik bir dihibrit F_2 oranıdır fakat aynı karakterin farklı görünüşleri fenotip sınıflarını oluşturur. Bu sonuçların tam açıklaması şöyledir: Bağımsız dağılan iki genin en az birer dominant allelini taşıyan ($R/-P/-$) tavuklar ceviz ibikli; $R/-p/p$ tavukları gül ibikli, $r/rP/-$ tavukları bezelye ibikli ve $r/r p/p$ tavukları basit ibiklidirler.



Şekil 5.4: Tavuklarda ibik şeklinin kalıtımında gen etkileşimleri

Tek başlarına birer ayrı ibik oluşturan iki gen birlikte bulduklarında etkileşerek yeni bir fenotip oluştururlar. Tipik dihibrit Mendel oranlarından sapma olmaz (ancak karakter tektir: ibik şekli). Bu dört ibik şeklinin belirlenmesinin moleküler esası tam olarak bilinmemekle beraber şu genel açıklama yapılabilir: Bazı diğer genler tavuklarda temel ibik şeklinin oluşumunu sağlar: basit ibik. R ve P allellerinin ürettiği ürünler bu temel ibik şeklini etkiler. $r/rp/p$ genotipi temel ibik şeklinin görülmesi durumudur. P baskın alleli bir son ürün üretir, bu ürün basit ibik şeklini etkileyerek bezelye ibiğin oluşumuna neden olur, benzer şekilde R baskın allelinin son ürünü basit ibik ile etkileşerek gül ibiğin oluşmasına neden olur. Eğer bir bireyde hem P ve hem de R allelleri mevcut ise bu sefer ikili etkileşim sonucu ceviz ibik oluşur.

5.4.2 Epistasi

İki farklı genin (non allelik genin) birlikte bulduklarında genlerden birinin diğer non allelik genin fenotipik ekspresyonunu engellemesi ve böylece fenotipin, ekspresyonu

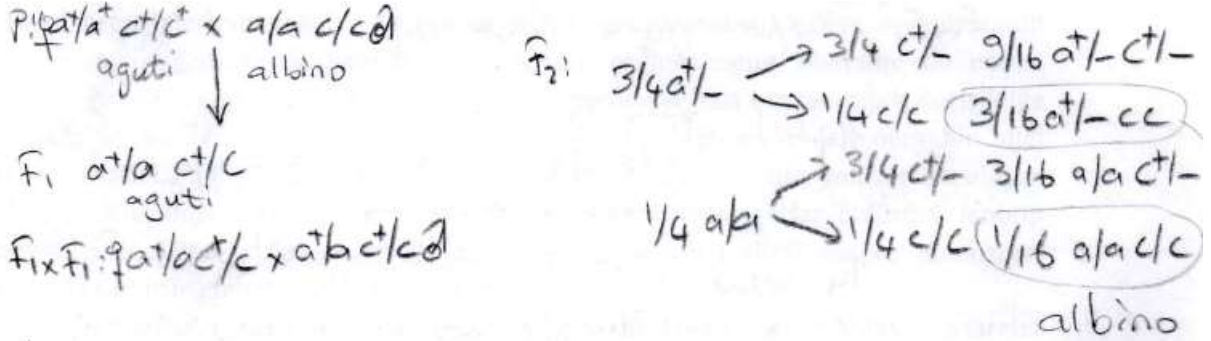
gerçekleştirecek gen tarafından değil de diğer gen tarafından yönetilmesi durumu **epistasi** olarak tanımlanır. Tavuk ibik karakterlerinin aksine bu tip etkileşimlerde yeni tip bir fenotip oluşmaz. Bir başka (non allelik) genin ekspresyonunu maskeleyen gen **epistatik**, bir non allelik gen tarafından ekspresyonu maskelenen gen de **hipostatik** olarak adlandırılır. $A/-B/-$, $A/-b/b$, $a/aB/-$ ve $a/ab/b$ F_2 genotiplerinde bir gen çiftinin homozigot olarak bulunması epistasiye neden olabilir; a/a homozigotu B allelini maskeleyebilir. Ya da epistasi bir dominant allelin varlığı ile oluşabilir; A alleli B allelini maskeleyebilir. Epistasi iki gen çifti arasında her iki yönde de olabilir. Farklı epistasi olasılıkları 9:3:3:1 oranından farklı şekillerde sapmalara neden olur.

5.4.2.1 Kemiricilerde kürk rengi (9:3:4 oranı)

Bu tip epistaside, resesif epistasi, $a/a B/-$ ve $a/a b/b$ bireylerin her ikisi de aynı fenotipe sahiptir. Bu sembolik örnekte F_2 oranı 9:3:3:1 yerine 9:3:4 şekline değişir.

Aguti kürk rengi bir kamuflaj şeklidir ve yabani tavşan, gine domuzu, gri sincap ve yabani farelerde görülür. Aguti kürkteki tüyler siyah olup uçlara doğru ince sarı bantlar oluşur. Bu hayvanlarda diğer birçok kürk rengi de oluşur. Bunlardan en çarpıcısı albinodur. Albinolarda kürk rengi tamamen beyazdır. Aguti rengi albinoya baskındır. Diğer bir renk tüylerin ucunda sarı renklenmenin oluşmadığı siyah kürk rengidir ve agutiye çekiniktir.

Saf döl aguti fareler albino fareler ile çiftleştirildiğinde F_1 yavruları agutidir. F_1 aguti fareleri çiftleştirildiğinde F_2 yavruları 9/16 oranında aguti, 3/16 oranında siyah ve 4/16 oranında da albino olmuştur (Şekil 5.5).



Şekil 5.5: Kemiricilerde 9:3:4 kürk rengi oluşumu

Bu oranların oluşma nedenleri herhangi bir renk oluşumu için gerekli bir gen ($c^+/-$ siyah, c/c albino) ve aguti için gerekli (sarı bantların oluşumu için) diğer bir gen ($a^+/-$ aguti, a/a , aguti olmayan) bakımından farklı olmalarındandır. Genotipik olarak $a^+/- c^+/-$ aguti, $a/ac^+/-$ siyah, $a^+/-c/c$ ve $a/ac/c$ albinodur. Bu örnekteki c/c genotipinin $a^+/-$ üzerine bir epistatik etkisi vardır. Diğer bir ifade ile diğer lokustaki genotipe bakılmaksızın c/c fareler beyaz tüylü olur yani **resesif epistasi** görülür.

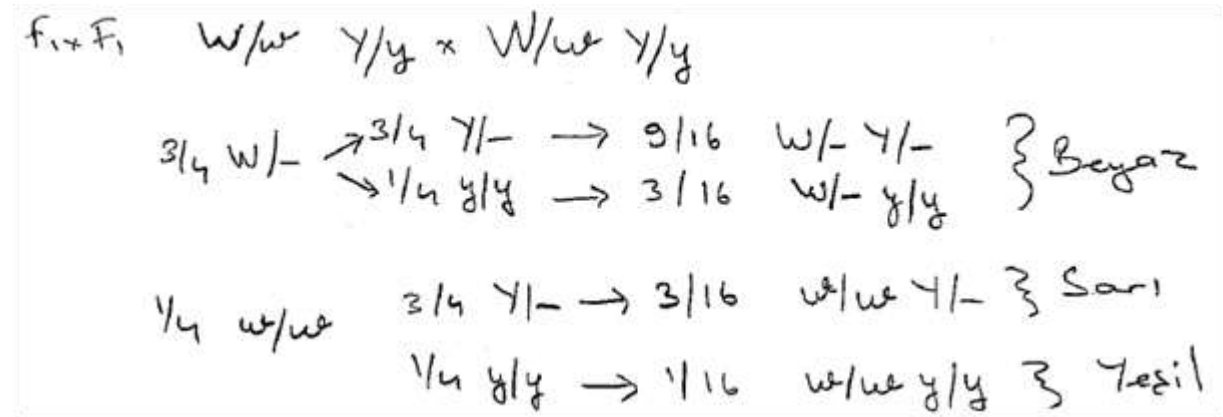
Bu gün için üç gen lokusunun kemiricilerin kürk renginin belirlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Lokusların birinde c^+ alleli kürkte renk oluşumunu sağlayan pigment üretiminden sorumludur. Eğer bu lokustaki allellerin her ikisi de resesif ise (c/c) diğer lokustaki allellere bakılmaksızın renk beyaz (albino) olacaktır. İkinci lokustaki a^+ alleli bir ürünü kodlar ve bu ürün aguti kürk renginin oluşmasını sağlar. Eğer bu lokustaki

alleller homozigot resesif ise (a/a) renk nonaguti olacaktır ve kürk rengi diğer lokuslardaki allellerin özelliğine göre belirlenecektir. Üçüncü lokustaki b^+ dominant alleli siyah rengin oluşmasından sorumludur. Eğer bu lokusta homozigot resesif alleller (b/b) var ise bu durumda siyah renk yerine kahverengi kürk rengi oluşur. Verilen yukarıdaki örnekte kahverengi kürk görülmediğine göre üçüncü lokusta en azından bir adet b^+ alleli mevcut olmalıdır. ($a^+/- c^+/- b/b \rightarrow$ kahverengi!).

5.4.2.2 Yaz kabağında meyve rengi (12:3:1 oranı)

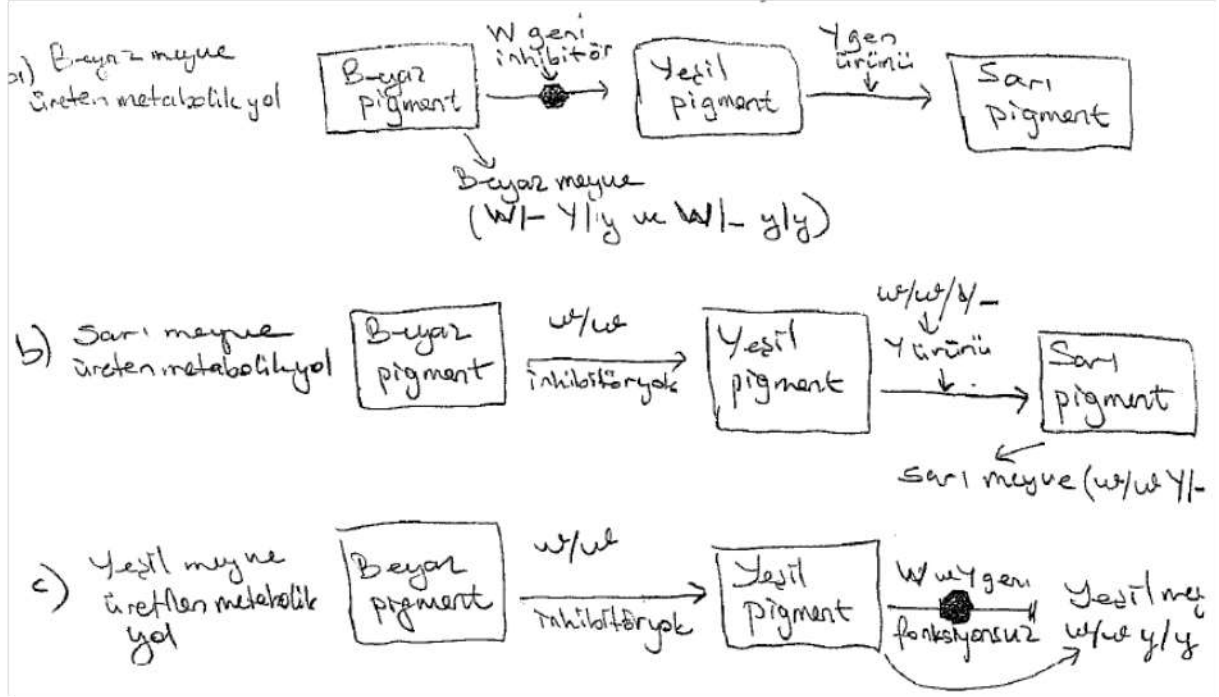
Yaz kabağında üç tipik meyve rengi vardır: Beyaz, sarı, yeşil. Beyaz \times sarı ve beyaz \times yeşil çaprazlamalarında daima beyaz meyveler oluşur, sarı \times yeşil çaprazlamasında da sarı meyveler oluşur. Baskınlık sıralaması dolayısıyla beyaz-sarı-yeşil şeklindedir.

İki çift gen düşünelim W/w ve Y/y . $W/-$ genotipine sahip kabaklar diğer lokusa bakmaksızın beyaz renkli olurlar. Eğer bir kabak w/w genotipine sahipse; 1) İkinci lokustaki alleller $Y/-$ şeklinde ise sarı renkli, 2) y/y genotipinde ise yeşil renkli olurlar. $W/- Y/-$ ve $W/- y/y$ bitkileri beyaz meyveli, $w/w Y/-$ bitkileri sarı meyveli ve $w/w y/y$ bitkileri yeşil meyveli olmaktadır. Çift heterozigot bitkiler çaprazlandığında 12:3:1 (beyaz:sarı:yeşil) oranı görülür (Şekil 5.6). 12:3:1 oranı 9:3:3:1 oranının modifikasyonudur. Bu örnekte her iki gen çifti tam dominantlık göstermektedir. Bir gen çifti (burada beyaz) dominant iken yani en azından bir baskın allel taşıyorken diğer gene epistatiktir, sonuçta bu örnekte **dominant epistasi** görülmektedir.



Şekil 5.6: Yaz kabaklarında 12:3:1 meyve rengi oranlarının oluşumu.

Yaz kabaklarının meyve renginde görülen 12:3:1 oranı hipotetik bir biyokimyasal yolla açıklanır. Hipoteze göre bir beyaz pigment bir yeşil ara pigment üzerinden sarı pigmente dönüştürülür. Her basamak bir gen tarafından kontrol edilir (Şekil 5.7). Y geni yeşil pigmentten sarı pigment oluşumunu kontrol eder. Dominant Y alleli yeşil pigmentin sarı pigmente dönüşümünü sağlar. Bir dominant W alleli ise beyaz pigmentin yeşil pigmente dönüşümünü baskılar, bu durumda Y lokusundaki allelin baskın veya çekinik olmasının önemi yoktur; yeşil ara pigment oluşturulmadığından renk beyaz olacaktır. W lokusu homozigot resesif (w/w) ise beyaz pigment yeşile dönecektir fakat Y lokusu da homozigot resesif ise (y/y) yeşil pigment sarıya dönüşemeyecek ve meyve yeşil olacaktır.



Şekil 5.7: Yaz kabaklarında 12:3:1 meyve rengi oranının oluşmasını sağlayan hipotetik metabolik yol.

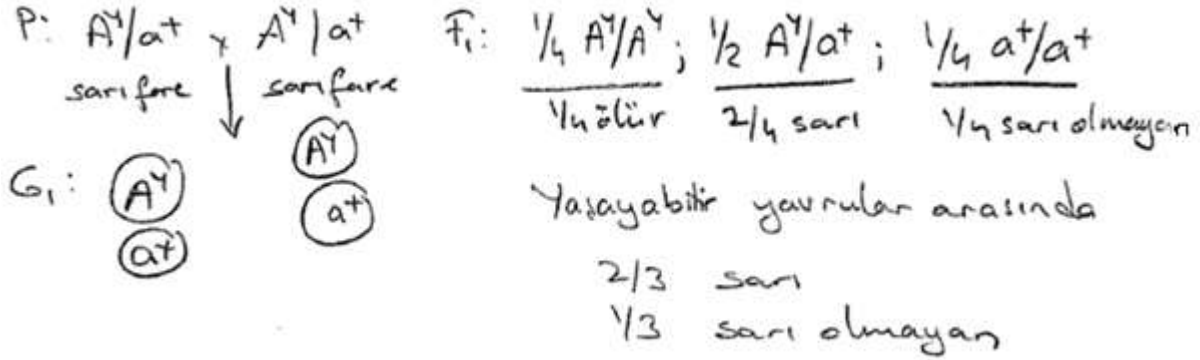
5.4.3 Esasi genler ve öldürücü alleller

Mendel prensiplerinin yeniden keşfinden sonra mutasyonların sadece organizmanın görünüşünü değiştirmekle kalmayıp, bazılarının organizmanın ölümüne de neden olabileceği belirlenmiştir. Bir bakıma böyle bir mutasyon hala bir fenotipik değişikliğe neden olur, bu fenotip öldürücüdür. Organizmanın ölümüne neden olan bir allel **öldürücü allel**, ilgili gen de **esasi gen** olarak adlandırılır. Eğer mutasyon sonucu oluşan öldürücü allel dominant ise homozigot dominant ve heterozigotlar öldürücü fenotip gösterecektir. Eğer mutasyon resesif ise (resesif öldürücü allel) sadece homozigot resesifler öldürücü fenotipi gösterecektir.

Resesif öldürücü allele iyi bir örnek farelerde sarı kürk rengidir. Yabani tip fareler aguti kürk rengine sahiptir. Cuenot, sarı kürk renginin kalıtımı üzerine gerçekleştirdiği deneylerde sarı renkli farelerin hiç bir zaman saf döl olmadığını gözlemlemiştir. Sarı bir fare sarı olmayan her hangi bir fare ile çaprazlandığında "sarı:sarı olmayan" oranı daima 1:1 'dir ki bu sarı farelerin heterozigot olduğu ve homozigot resesiflerle çaprazlandığını göstermektedir. Sarı heterozigotlar kendilendiklerinde 3 sarı:1 sarı olmayan kürk oranı beklenir ancak gözlenen oranlar 2 sarı:1 sarı olmayan şeklindedir (Şekil 5.8). Bu durum diğer araştırmacılar tarafından sarı allelin kürk rengi bakımından dominant, fakat öldürücülük bakımından resesif olan esasi bir genin kalıtımı olarak açıklandı. Bugün homozigot sarı genotipe sahip zigotların erken embriyonik safhalarda öldüğünü biliyoruz.

Yapılan genetik analizlerle sarı allelinin aguti lokusunda olduğu gösterilmiştir. Baskın bir mutant allel olduğu için A^Y (a^Y değil!) şeklinde sembolize edilmiştir (yabani tip a^+). Çaprazlama sonucu oluşan $\frac{1}{4} A^Y/A^Y$ genotipine sahip bireyler öleceğinden oran 2:1

şeklinde değişecektir. Ölümcüllük homozigot durumda görüldüğünden allel resesif öldürücüdür. Böyle durumlarda 2:1 oranı tipiktir.



Şekil 5.8: Farelerde öldürücü A^Y allelinin kalıtımı.

Diploit organizmalarda çok sayıda esasi gen mevcuttur. İnsanlarda esasi genlere ait çok sayıda resesif öldürücü allel bilinir. Bir otozomal resesif allelle oluşan Tay-Sachs hastalığında sfingolipit sentezinden sorumlu heksaminidaz enziminin sentezlenmemesi sonucu tam bir sinirsel fonksiyon gerçekleşmez ve iki-üç yaşlarında ölüm meydana gelir. X-bağlantılı resesif öldürücü mutasyona hemofili örnek verilebilir, homozigot ve hemizigot durumlarda tedavi edilmezse ölüm meydana gelir.

Dominant öldürücü genler homozigot ve heterozigot durumlarda etkilerini gösterirler ve genel olarak embriyonik gelişim sırasında veya genç yaşlarda ölüm gerçekleşir. Ergenlik yaşına ulaşmadan öldükleri takdirde bu bireylerin genetik analizleri yapılamaz. Tipik örnek Huntington hastalığıdır. İstemsiz hareketler, ilerleyen sinir sistem dejenerasyonu ve ölümle sonuçlanan belirtiler oluşur. Belirtiler otuzlu yaşlara kadar gecikebilir ve ölüm kırklı ve ellili yaşlarda meydana gelir; böylece allel çocuklara aktarılabilir.

5.5 Sitoplazmik Kalıtım

Mitokondri ve kloroplastlar sitoplazmada yer alan özelleşmiş organellerdir. Bu organeller küçük halkasal kromozomlar taşırlar ve bu kromozomlar toplam hücrel genomun belli bir kısmını oluşturur. Mitokondrial genler mitokondrinin enerji üretim yeteneği ile, kloroplast genleri de kloroplastların fotosentez işlevi ile ilgilidir. Bununla beraber bu organellerin hiç biri genetik olarak bağımsız olmayıp fonksiyonlarını yürütebilmek için belli sayıda çekirdek genine bağımlıdırlar. Bu fonksiyonların yürütülmesi için gereken genlerin niçin bir kısmının çekirdekte diğerlerinin sitoplazmada olduğu hala bir gizem olmaya devam etmektedir.

Organelleriyle ilgili diğer bir karmaşık durum, her hücrede çok sayıda kopyalarının bulunmasıdır. Her organel bir hücrede çok sayıda temsil edilir. Bunun da ötesinde her bir organel çok sayıda kromozom kopyası taşır. Dolayısıyla her bir hücre yüzlerce veya binlerce sayıda organel kromozom kopyası taşır. Bu aşamada her bir hücredeki organel kromozom kopyalarının özdeş olduğunu varsayacağız. Fakat gerçekte bu durumun her zaman doğru olmadığını biliyoruz.

Organel genleri tek atasal aktarım denilen özel bir kalıtım şekli gösterir: yavrular organel genlerini atalardan sadece birinden alırlar. Çoğu zaman bu ebeveyn annedir. Bu nedenle bu tip kalıtım çoğunlukla **anasal kalıtım** olarak adlandırılır (çekirdek dışı kalıtım, sitoplazmik kalıtım, non-Mendel kalıtımı...). Niçin sadece anneden? Bunun cevabı organel kromozomlarının çekirdekte değil sitoplazmada yer almasında ve erkek ve dişi gametlerin zigota sitoplazma katkısının eşit olmamasındadır. Çekirdek genleri düşünüldüğünde erkek ve dişi gametlerin katkısının eşit olduğunu biliyoruz. Fakat yumurta zigot sitoplazmasının hemen tamamını sağlıyorken, sperm hemen hemen hiç katkıda bulunmaz (Bu durumdan sapmaların olduğu nadir durumlar da mevcuttur !). Böylece organel sitoplazmada yerleşik olduğundan zigotun sitoplazmasıyla beraber organeller de yumurta (dişi ebeveyn) tarafından sağlanırken spermin (erkek ebeveyn) organel katkısı olmaz.

Organel genlerinin kalıtım esaslarını gözlemlememize izin verecek organel mutasyonları var mıdır? Bazı fenotipik varyantlar bir organel geninin mutant alleli tarafından oluşturulabilmektedir. Bir kez daha geçici olarak bir hücredeki bütün organel kromozom kopyalarının tamamının mutant olduğunu varsyalım (ki bu genellikle gözlemlenen durumdur). Bir çaprazlamada eğer varyant fenotip annede görülüyorsa yavruya geçecek, babada görülüyorsa geçmeyecektir. Bu nedenle sitoplazmik kalıtım aşağıdaki esasa göre gerçekleşir:

Mutant ♀ x yabani tip ♂ → Yavruların tamamı mutant

Yabani tip ♀ x mutant ♂ → Yavruların tamamı yabani tip

Anasal kalıtım bazı haploit mantar mutantlarında açık bir şekilde gösterilebilmektedir. *Neurospora* mantarında "poky" denilen mutant yavaş gelişme fenotipi gösterirler. *Neurospora*, ebeveynlerden sadece birinin sitoplazmayı sağladığı diğerinin katkı sağlamadığı bir eşleşme şekli gösterir. Çift yönlü çaprazlama sonuçları mutant gen veya genlerin mitokondrilerde yer aldığını göstermektedir (mantarlar kloroplast içemezler). Bugün poky mutasyonlarının mitokondri DNA'sında meydana geldiğini bilmekteyiz.

Poky ♀ x yabani tip ♂ → Yavruların tamamı poky

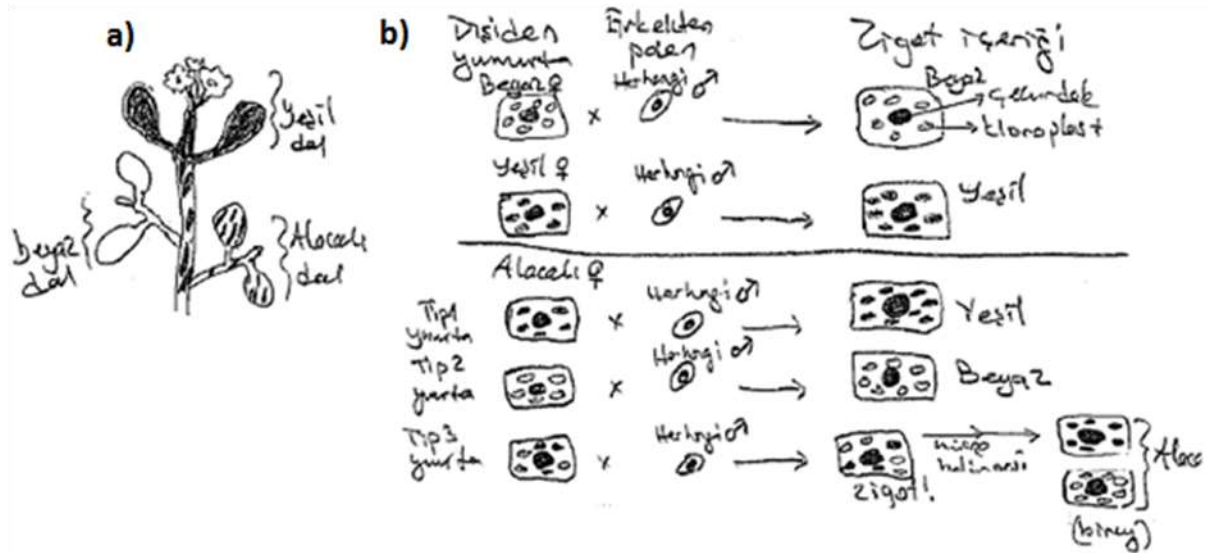
Yabani tip ♀ x poky ♂ → Yavruların tamamı yabani tip

Poky gibi bir mutasyon öncelikle tek bir mitokondri kromozomunda meydana gelmesine rağmen nasıl oluyor da belli bir mitokondrideki bütün kromozomlar bu mutasyonu gösteriyor? Organel mutasyonlarında oldukça yaygın olan bu durum henüz iyi bir şekilde anlaşılmış değildir. Bazı durumlarda bir rasgele değişiklikler serisi ile bunun sağlandığı, diğer durumlarda ise mutant kromozomun replikasyon sırasında yabani tiplere göre daha rekabetçi olduğu düşünülmektedir.

Bazı durumlarda hücre, mutant ve normal organellerin bir karışımını taşımaktadır. Bu hücreler **sitohetler** veya **heteroplazmonlar** olarak adlandırılırlar. Bu hücrelerde bir tip **sitoplazmik segregasyon** görülmektedir: Bu hücrelerdeki iki tip organel (mutant ve yabani tip kromozomları taşıyanlar) kendilerini yavru hücrelere paylaştırmaktadır. Bu paylaşım süreci muhtemelen hücre bölünmesi sırasında şansa bağlı olarak gerçekleştirilmektedir. Bitkiler buna iyi bir örnektir. Beyaz yaprak oluşumu, çoğu durumda yeşil pigment klorofilin üretimi ve birikimini kontrol eden kloroplast genlerinde meydana

gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bitkinin yaşaması için klorofil gerekli olduğundan bu tip mutasyonlar öldürücüdür. Dolayısıyla yapraklarının tamamı beyaz olan bir bitki gözlemlemek mümkün değildir. Bununla beraber bazı bitkiler alacalıdır (variegated), hem yeşil hem de beyaz alanlar taşırlar ve bu bitkiler yeşil alanlarda gerçekleştirilen fotosentez yardımı ile yaşayabilirlerdir. Bu nedenle alacalı bitkiler sitoplazmik segregasyonun gösterilmesi için iyi bir yöntem sağlar. Şekil 5.9a'da yaygın olarak görülen kloroplast genindeki bir mutasyonun kalıtımını (aktarımını) gösteren alacalı yaprak ve dallar görülmektedir. Mutant allel kloroplastların beyaz olmasına neden olur (klorofil sentezi yok). Buna bağlı olarak kloroplast rengi hücrenin rengini ve buna bağlı olarak da bu hücrelerden meydana gelen dalların rengini belirler. Alacalı dallar yeşil ve beyaz hücrelerin bir mozayiki durumundadır. Çiçekler yeşil, beyaz veya alacalı dallarda gelişebilir. Belli bir çiçeğin kloroplast geni, üzerinde geliştiği dalınki ile aynı olacaktır. Çaprazlama yapıldığında yavru bitkilerin dal rengini çiçeğin içindeki anasal gamet (yumurta hücresi) belirleyecektir (Şekil 5.9b). Sözgelimi eğer bir yumurta hücresi bir yeşil dal üzerindeki çiçekte oluştuysa yavrular polenin orijinine bakılmaksızın yeşil olacaklardır. Bir beyaz dal beyaz kloroplastlara sahip olacak, sonuçta oluşacak yavru bitkiler beyaz olacaktır (Bu mutasyonun öldürücüdür, yavrular fide safhasını geçemezler).

Alacalı zigotlar sitoplazmik segregasyon gösterirler. Bu alacalı projeni iki kloroplast tipinin karışımına sahip olan yumurtadan meydana gelir. İlginç bir şekilde, böyle bir zigot bölündüğünde beyaz ve yeşil kloroplastlar sıklıkla ayrılırlar. Yani her bir tip kloroplast ayrı bir hücreye gider ve yeşil ve beyaz hücreler oluştururlar, bu da dallarda alacalanmaya neden olur. Bu durum sitoplazmik segregasyonun doğrudan bir ifadesidir.



Şekil 5.9: a) Kloroplast genindeki bir mutasyonun kalıtımını (aktarımını) gösteren alacalı yaprak ve dallar, b) *Mirabilis jalapa* bitkisinde otonom kloroplast kalıtımını açıklayan çaprazlama sonuçları.

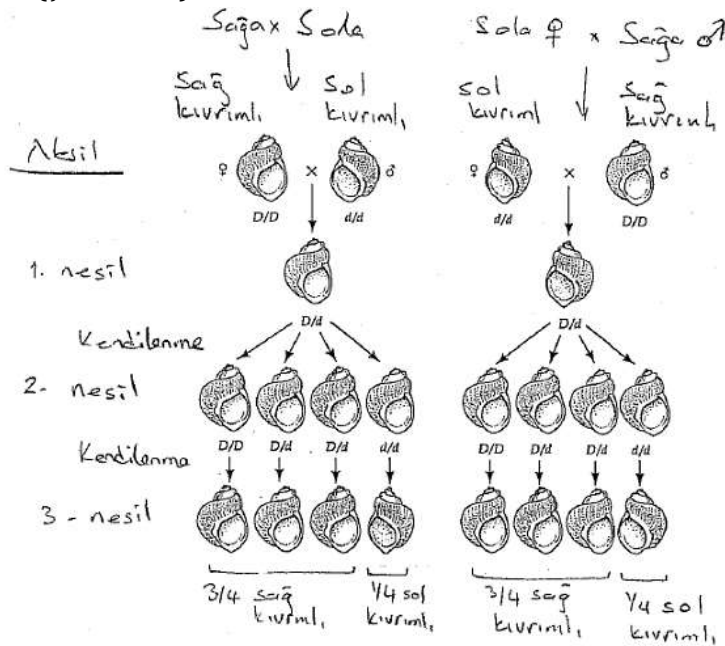
İnsanlarda sitoplazmik mutasyonlar var mıdır? Bazı insan soyağaçları bazı nadir fenotiplerin sadece bayanlardan geçtiğini göstermektedir. Bu veri güçlü bir şekilde sitoplazmik kalıtımı çağrıştırmaktadır. Bu durum bu fenotipin mitokondrial DNA'daki bir

mutasyonu işaret etmektedir. MERF (myoclonic epilepsy and ragged red fiber) böyle bir fenotiptir, mitokondrial DNA'daki tek bir baz çifti değişimi ile ortaya çıkar. Bu bir kas hastalığıdır ancak göz ve işitme bozuklukları gibi sendromlara da neden olmaktadır. Diğer bir örnek Kearns-Sayre sendromudur. Bu sendrom mitokondrial DNA'nın bir parçasının yitirilmesiyle oluşur ve göz, kas, kalp ve beyini etkileyen bir semtomlar takımının oluşumuna neden olur. Bazı durumlarda etkilenen bireyin hücreleri normal ve mutant kromozomların bir karışımını taşımaktadır ve bunların yavrulara geçme oranı sitoplazmik segregasyona bağlı olarak değişebilmektedir. Belli bir bireydeki oranlar da farklı dokularda ve zamana bağlı olarak değişebilmektedir. Zaman içinde belli tip mitokondrial mutasyonların birikmesinin olası yaşlanma nedenlerinden biri olabileceği ileri sürülmektedir.

5.5.1 Çekirdek dışı kalıtımda özel durumlar

Organel DNA'sı dışında diğer bazı DNA molekülleri de sitoplazmada bulunabilmekte ve sitoplazmik kalıtım esaslarına göre kalıtılabilmektedir. Bunlara katil *Paramecium*'ların sitoplazmasında yer alan *kappa* partikülleri ve *Drosophila*'daki *sigma* enfeksiyon partikülleri örnek verilebilir.

Ayrıca embriyonik gelişim basamaklarında anasal sitoplazmanın, fenotipi, yavrunun genotipine bağlı kalmaksızın etkilediği durumlar da bilinmektedir. Bu olaya **anasal etki** denmektedir. Anasal etkiye tipik örnek *Limnea peregra*'da kabuk kıvrımı verilebilir. Bu organizma sağa doğru kıvrılmış kabuklara (*DD* veya *Dd*) veya sola doğru kıvrılmış kabuklara (*dd*) sahiptirler. Bu organizma hermofrodittir ve aynı zamanda karşı cinsle de çiftleşebilmektedir. Bu organizmalarda yapılan çalışmalarda kabuk kıvrım yönünün genotip ne olursa olsun yumurtayı veren bireyin fenotipi tarafından belirlendiği tespit edilmiştir (Şekil 5.10).



Şekil 5.10: Anasal etkiye bir örnek olarak *Limnea peregra*'da kabuk kıvrım yönünün kalıtım mekanizması.

Buradan görülen annenin sitoplazması embriyo gelişimi sırasında bireyin taşıdığı genotipe bakmaksızın kabuk yönünü belirlemektedir. Sonra bireyler hermofrodit olarak üremeye devam ettiklerinde çekirdek kalıtım özellikleri görülür ve bireyin sahip olduğu genotipe uygun tipik Mendel oranları oluşur.

5.6 Çevre ve Gen Ekspresyonu

Zigotun genetik içeriği organizmanın sadece gelişme ve fonksiyon potansiyelini verir; organizma gelişip farklılaşırken çevre, gen ekspresyonunu etkileyebilir. Gelişmenin kompleks akışını meydana getirmek üzere dört ana süreç birbiriyle etkileşir:

1. Genetik materyalin replikasyonu,
2. Büyüme,
3. Farklı hücre tiplerinin farklılaşması ve
4. Farklılaşmış hücrelerin belli dokular ve organlar şeklinde bir araya gelmesi.

Gelişmeyi, her bir basamağı genler tarafından kontrol edilen birbiriyle bağlantılı bir seri kompleks biyokimyasal yol olarak düşünmeliyiz. Eğer biyokimyasal yolları kontrol eden genler iç ve dış çevre tarafından etkileniyorsa, bu yollar çevresel etkiye maruz demektir. Genler gelişmeyi etkilese bile, dolayısıyla hiçbir gen tek başına tam olarak bir fenotipi belirlemez. Diğer bir ifadeyle bir fenotip, gelişme sırasında bir çok faktör arasındaki karmaşık etkileşimin sonucudur. Bu nedenle tek tek bireyler aynı genetik içeriğe sahip olsalar bile bu, aynı fenotipe sahip olacakları anlamına gelmez. Bu bölümde bu tip sonuçlara neden olan çevre-gen ilişkileriyle ilgili bazı örnekler üzerinde durulacaktır.

5.6.1 Penetrans ve ekspresivite (ifade edilebilirlik)

Bazı durumlarda belli bir genotipe sahip olduğu bilinen bütün bireylerin o gen tarafından oluşturulan fenotipi göstermedikleri bilinir. Bir popülasyonda belli bir genotipin fenotipte görülme sıklığı **penetrans** olarak adlandırılır. Bir dominant veya homozigot resesif genin bir popülasyondaki bireylerde kendini gösterme sıklığı o genin penetransıdır. Penetrans, genotip (sözgelimi epistatik ve diğer genlerin varlığı) ile iç ve dış çevrenin etkileşiminin sonucudur. Eğer bütün homozigot resesifler tek tip bir fenotip, homozigot dominantlar diğer bir tip fenotip ve bütün heterozigotlar da aynı tip fenotip gösteriyorsa penetrans tamdır (%100 penetrans). Farklı penetrans oranlarının temel nedeni genlerle çevre arasındaki etkileşimdir. Birçok gen tam penetrans gösterir. Mendel'in incelediği bezelye karakterleri, insanda ABO kan grupları gibi. Fakat örnek, bir organizma $A/-$ veya a/a genotiplerine sahip olabilir ancak uygun fenotipi göstermeyebilir. Eğer sözgelimi bireylerin %80'i bir genin kodladığı fenotipi gösteriyorsa %80 penetrans olduğunu söyleriz. İnsanlarda birçok penetrans örneği vardır: Brakidaktili'de penetrans %50-80 arasındadır. Diğer bir örnek vücut yüzeyinde tümör benzeri yapıların oluştuğu nörofibromatoz'un penetransı %50-80'dir.

Bir genin fenotipi etkileme derecesini de belirleyebiliriz. **Ekspresivite** (ifade edilebilirlik) bir gen veya genotipin fenotipik olarak ifade edilme derecesi olarak tanımlanır. Ekspresivite nicel veya nitel olarak tanımlanabilir. Örnek, ekspresivite aşırı, ara ve hafif olarak tanımlanabilir. Penetransta olduğu gibi ekspresivite, genotip ile iç ve dış

çevreye bağlıdır, sürekli veya değişken olabilir. Bir ekspresivite örneği insanlarda osteogenez imperfekta durumudur. Bu hastalığın üç ana görüntüsü göz beyazında mavi benekler, çok kırılğan kemikler ve sağlıktır. Bu durum otozomal dominant bir karakterdir, %100 penetransa sahiptir ancak farklı ekspresivite derecesi gösterir. Bu geni taşıyan birey hastalığın üç ana görüntüsünden birini veya farklı kombinasyonlarını gösterebilir. Ayrıca kemik kırılğanlığında da oldukça farklılıklar oluşabilir. Diğer bir örnek nörofibromatoz'dur. En hafif şekli deride pigmentlenmelerdir. En aşırı durumda farklı büyüklükte nörofibromalar, yüksek kan basıncı, konuşma bozukluğu, baş ağrısı, iri kafa, kısa gövde, göz-beyin ve omurilik kanserleri, omurga eğikliği ve benzeri belirtilerden biri veya bir kaç görülebilir. Görülüyor ki tıbbi genetikte genler farklı oranlarda ifade edilebilirler ve bu fenotipleri değerlendirme son derece zor bir beceridir.

5.6.2 İç çevrenin etkisi

İç çevreden gelen belli uyarıların bir sonucu olarak hücrede ve organizmada kompleks biyokimyasal tepkiler oluşur. Bu etkileşimlerin moleküler mekanizmaları tam olarak bilinmez. Bu iç uyarılardan ikisi yaş ve eşey'dir.

Yaş: Yaşa bağlı olarak gen fonksiyonunda değişimler olabilmektedir. Bütün genler sürekli aktif olmayıp, gelişme ve farklılaşma sırasında programlanmış bir şekilde bazı genler aktive veya deaktive edilirler. Örnek Huntington hastalığı otuzlu yaşlara kadar oluşmaz. Bir şekilde yaş ilerledikten sonra gen aktive olur ve fenotip görülür. Diğer örnekler de mevcuttur. Kısmi kellik 20-30'lu yaşlarda görülür. Yaş-bağımlılık mekanizması genelde tam olarak anlaşılammıştır.

Eşey: Belli bir genin ekspresyonu bireyin eşeyi tarafından etkilenebilir. Eşey bağlantılı karakterleri kodlayan genler eşey kromozomu üzerindedir ancak burada sözü edilen karakterler otozomal genlerle kodlanır. Otozomlar üzerinde bulunan bir genin kodladığı karakterler bir eşeyde görülürken diğer eşeyde görülmez. Bu tip karakterler **eşey sınırlı karakterler** olarak bilinir.

Eşey sınırlı karakterlere tipik örnek tavuklarda tüylenme şeklidir. Horoz tüylenmesi ve tavuk tüylenmesi şeklinde iki alternatif fenotip vardır. Heterozigot (h^+/h) tavuk tüylü dişilerle tavuk tüylü erkekler çaprazlandığında yavru tavukların tamamı tavuk tüylü iken, yavru horozlar 3:1 oranında "tavuk tüylülük : horoz tüylülük" gösterir.

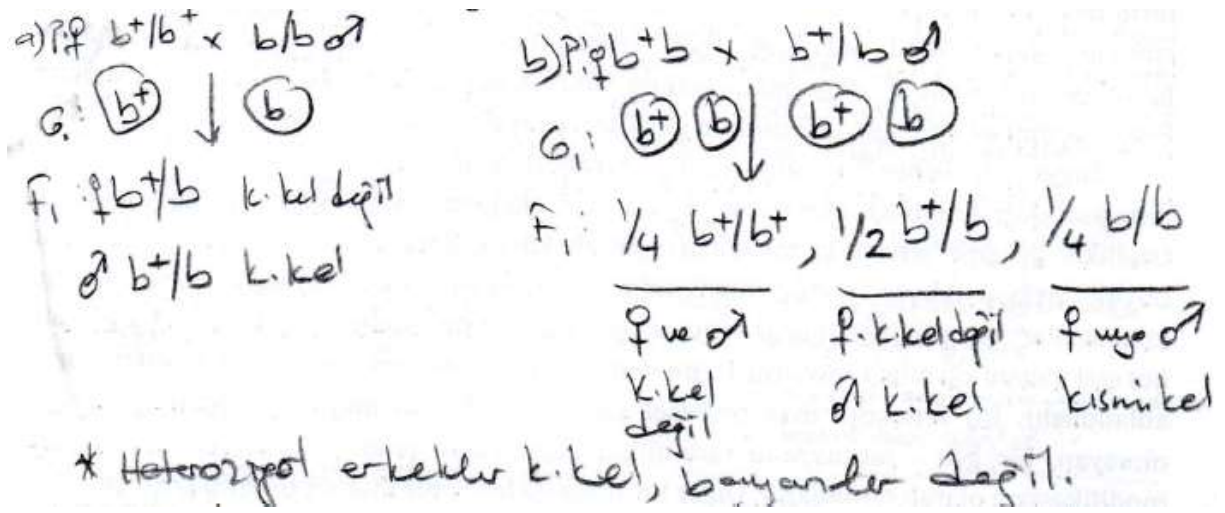
Genotip Oranı	Genotip	Fenotip(Dişi)	Fenotip(Erkek)
1	h^+/h^+	tavuk tüylü	tavuk tüyü
2	h^+/h	tavuk tüylü	tavuk tüylü
1	h/h	tavuk tüylü	horoz tüylü

h/h genotipleri hem erkek hem de dişilerde aynı olmasına rağmen fenotip farklı olmuştur. Bu durumda erkeklerde iç çevre h/h genotipini etkilemiş ve eşey sınırlı olmak üzere horoz tüylülük oluşmuştur. Yapılan çalışmalar eşey hormonundaki farklılığın deri yapısını, buna bağlı olarak da tüylenme şeklini değiştirdiğini göstermiştir.

Diğer eşey-sınırlı karakterler de vardır: Sığırlarda süt üretimi (erkeklerde ilgili genler vardır!), erkek koyunlarda boynuz oluşumu, kadınlarda (ve diğer memelilerin

dişilerinde) göğüs ve ovaryum farklılaşması, erkeklerde yüz tüylerinin oluşması, yumurta ve spermilerin farklı eşeylerde oluşması gibi.

Eşey sınırlı karakterlerde olduğu gibi otozomal genlerle kontrol edilen **eşey etkili karakterler** de vardır. Bu karakterler her iki eşeyde de görülür, fakat ya eşeylerde görülme sıklığı veya genotip ile fenotip arasındaki ilişki farklıdır. Bu tip karakterlere tipik örnek insanlarda görülen kısmi kelliştir. Bir otozomal genin bir allel çifti bu karakterlerin ortaya çıkmasında etkilidir: b^+ ve b . b/b genotipi hem erkekte hem de kadında kelliğin oluşmasını sağlar. b^+/b^+ genotipinde kellik oluşmaz. b^+/b genotipine sahip erkeklerde kellik oluşurken yine b^+/b kadınlarda oluşmaz. Diğer bir ifade ile b alleli erkeklerde dominant kadınlarda resesif olarak davranmaktadır. Erkeklerde bu durum erkek eşey hormonu testosteronun etkisiyle oluşur. Yani bir doz b alleli ile testosteron etkileşerek kelliğin oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 5.11).



Şekil 5.11: İnsanlarda kısmi kelliğin eşey-etkili kalıtım şekli.

Yine de kellik bu kadar basit açıklanabilen bir karakter değildir. Her şeyden önce değişebilen bir ekspresiviteye sahiptir: çok hafiften ileri kelliğe doğru. Ayrıca çok sayıda genin ve iç çevrenin etkileşimi sonucu kellik oluşur. Örnek b/b kadınlarda erkeklere göre çok daha geç yaşlarda kellik görülür.

Eşey etkili karakterlere diğer örneklerde vardır. Erkek koyunlarda (koçlarda) boyunuz kıvrık ve güçlü iken dişi koyunlarda daha zayıf ve az kıvrıktır. Üst dudak birleşmesi eksikliği (yarığı) insanlarda 3:2 oranında (erkek:kadın) görülür. İnsanlarda gut oranı 8 erkek: 1 kadın şeklinde, eklem romatizması 1 erkeklerde 3 kadınlarda görülür ve genler otozomaldır.

5.6.3 Dış çevrenin etkisi

Bir çok dış çevresel faktörün (sıcaklık, beslenme, ışık, kimyasallar, enfeksiyon ajanları...) gen ekspresyonunu etkiler. Bunlar arasından sadece ikisi incelenecektir: Sıcaklık ve kimyasallar.

Sıcaklık: Enzimler belli bir sıcaklık aralığında normal fonksiyonlarını sürdürürler. Fakat bazı mutant enzimler normal aralıktaki sıcaklık değerlerinden birinde normal fonksiyonel iken diğerinde normal fonksiyonel olmayabilir. Himalaya tavşanlarının kürk

rengi buna tipik bir örnektir. Bu beyaz tavşanların belli genotipleri, lokal yüzey sıcaklığı düşükken kulak, burun ve bacaklarda siyah kürk oluşumuna neden olur. Bütün vücut hücreleri aynı genotipe sahip olduğuna göre bu farklılık genotipik bir esasa dayandırılmaz. Bu durumun dış çevresel etki sonucu olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Hipotezi denemek için bazı tavşanlar 30°C'nin üzerinde sıcaklıklarda yetiştirildiğinde bütün kürk beyaz olmuştur. Sıcaklık yaklaşık 25°C'e iken tipik Himalaya fenotipi (burun, kulak ve bacaklar siyah diğer bölgeler beyaz) görülmüştür. 25°C'de tutulan tavşanların bir tarafı 25°C'nin altında bir sıcaklığa maruz bırakıldığında kalçaları üzerinde ilave siyah bölge oluşmuştur. Bu sonuç sıcaklığın fenotipi etkilediği hipotezini destekler.

Kimyasallar:İç ve dış çevredeki kimyasallar organizmayı önemli ölçüde etkiler. Tipik örneklerden biri fenilketonuri hastalığıdır. İnsanda fenilketonuri (FKU) durumu otozomal resesif bir karakterdir. Resesif allel bakımından homozigot olan bireyler erken yaşlarda mental gerilik belirtileri gösterirler. Fenotip amino asit fenil alaninin metabolizasyonu için gerekli olan bir gen ürününün (enzimin) defektif (bozuk) formunun üretilmesine neden olur. FKU'nun görülme derecesi diyetle bağlıdır. Anne sütüyle alınan fenil alaninin FKU fenotipinin oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Genotip doğumdan hemen sonra kolayca teşhis edilebilir ve diyetle fenil alaninin azaltılmasıyla fenotipin görülmesi engellenebilmektedir.

Diğer bir örnek de kimyasallar tarafından uyarılan fenokopi'dir. Çevredeki kimyasal değişime bağlı olarak bir veya daha fazla genin ekspresyonu etkilenmektedir. Özellikle gelişme sırasında meydana gelecek küçük değişiklikler, daha sonraki daha büyük değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Gelişmekte olan embriyo, belli ilaçlar, kimyasallar ve virüslere maruz kalırsa spesifik mutant alleller taklit edilir (genotipte normal yabani tip allel mevcuttur!). Bu nedenle oluşan anormal bireyler **fenokopi** olarak adlandırılır. Bir fenokopi özel çevresel şartlar tarafından meydana getirilen, kalıtsal olmayan, bir genin mutant alleli tarafından oluşturulan fenotipi taklit eden fenotipik modifikasyon olarak tanımlanır. Diğer bir ifade ile birey bir mutant fenotip göstermesine rağmen genotip normaldir (yabani tiptir). Fenokopi yapan farklı ajanlar vardır.

İnsanlar bazı nadir resesif alleller bakımından homozigot olduklarında katarakt, sağırılık ve kalp rahatsızlıkları gösterirler. Eğer anne hamileliğin ilk 12 haftasında rubella virüsü ile (kızamıkçık) enfekte olursa çocuğunda genotipik olarak normal olsa bile, yutarındaki mutant belirtiler görülür. Diğer bir örnek fenokopi, fokomelia denilen kol ve bacakların uzun kemiklerinin kısa kalması durumudur. Normalde genotip nadir bir baskın mutant allelin farklı ekspresivite oranı ile görülen hastalık eğer anne bir sedatif ilaç olan thalidomid'i hamileliğin 35-50. günleri arasında alırsa çocuğun genotipi normal olsa bile benzer mutant karakter görülür. 1959-61 yılları arasında bu ilaç yaygın kullanılmış, sonuçları anlaşıldıktan sonra piyasadan kaldırılmıştır.

5.7 Çalışma Soruları

1. Kuşlarda aşağıdaki çaprazlamalar yapıldı

	<u>F1</u>
Siyah x Mavi benekli beyaz	27 Mavi
MBB x MBB	25 MBB
MBB x Mavi	15 Mavi, 17 MBB
Siyah x Mavi	20 Siyah, 18 Mavi
Mavi x Mavi	10 Siyah, 18 Mavi, 9 MBB

- İlgili genler allelik midir?
 - Kaç gen bu çaprazlamalarla ilgilidir?
 - Genleri birer harfle sembolleştirerek ebeveyn ve yavruların genotipini bulunuz.
2. Geniş yapraklı, kırmızı çiçekli bir aslanağzı bitkisiyle, dar yapraklı, beyaz çiçekli aslanağzı bitkisi çaprazlandı. F1 nesli bitkileri pembe çiçekli ve orta darlıkta yapraklara sahiptir. F1 fertleri kendilendiğinde F2 neslinde şu fertler elde edildi;
- 1/16 Geniş yapraklı- Kırmızı
 - 2/16 Geniş yapraklı- Pembe
 - 1/16 Geniş yapraklı- Beyaz
 - 2/16 Orta Darlıkta Yapraklı-Kırmızı
 - 4/16 Orta Darlıkta Yapraklı- Pembe
 - 2/16 Orta darlıkta yapraklı- Beyaz
 - 1/16 Dar yapraklı- Kırmızı
 - 2/16 Dar yapraklı- Pembe
 - 1/16 Dar yapraklı- Beyaz
- Kaç gen çifti bu kalıtsal özelliklerde rol oynamıştır?
 - Ebeveynlerin genotipleri nedir?
 - F1 ve F2 bireylerinin genotipi nedir?
3. Annesi A, babası AB grubu kana sahip olan bir kadın B grubu kana sahip bir erkekle evleniyor. İki çocukları oluyor. Çocuklardan birinin kan grubu O diğerininki A grubundandır.
- Kadının genotipi nedir?
 - Kocasının genotipi nedir?
 - Kadının annesinin genotipi nedir?
4. Tavuklarda gül ibik (R) ve bezelye ibik (P) genleri birlikte mevcutsa ceviz ibiği oluştururlar. Her bir genin resesif allelleri eğer homozigot durumda birlikte bulunursa basit ibik oluşur. Aşağıdaki çaprazlamalardan oluşacak yavruların ibik karakterleri ne olur?
- $R/R P/p \times r/r P/p$
 - $r/r P/P \times R/r P/p$
 - $R/r p/p \times r/r P/p$
 - $R/r P/p \times R/r P/p$
 - $R/r p/p \times R/r p/p$

5. Tavuklarda ibik karakterleri ile ilgili aşağıdaki çaprazlamalar yapılmıştır. Her iki ata-
nın genotipini belirleyiniz.
- a) Ceviz ibik x Basit ibik
Yavrular: $\frac{1}{4}$ Ceviz ibik, $\frac{1}{4}$ Gül ibik, $\frac{1}{4}$ Bezelye ibik, $\frac{1}{4}$ Basit ibik
- b) Gül ibik x Ceviz ibik
Yavrular: $\frac{3}{8}$ Ceviz ibik, $\frac{3}{8}$ Gül ibik, $\frac{1}{8}$ Bezelye ibik, $\frac{1}{8}$ Basit ibik
- c) Gül ibik x Bezelye ibik
Yavrular: 5 tane ceviz ibik, 6 tane gül ibik.
6. İnsanlarda saçlar kırmızı hariç beş farklı renkte olabilmektedir: sarı, açık kahverengi, orta kahverengi, koyu kahverengi ve siyah. Farklı renkler arasındaki çaprazlamalarda (evliliklerde) aşağıdaki sonuçlar gözlenmiştir:
- i) sarı x sarı → hepsi sarı
ii) siyah x siyah → hepsi siyah
iii) sarı x orta kahve → hepsi açık kahve
veya $\frac{1}{2}$ sarı, $\frac{1}{2}$ orta kahve
iv) orta kahve x orta kahve → hepsi orta kahve
veya $\frac{1}{2}$ koyu kahve, $\frac{1}{2}$ açık kahve
veya $\frac{1}{2}$ orta kahve, $\frac{1}{4}$ siyah, $\frac{1}{4}$ sarı
- a) Bu beş saç renginin genotiplerini belirleyiniz.
b) Açık kahve ile koyu kahve çaprazlandığında (evlendiklerinde) ne beklersiniz?
c) Açık kahve ile siyah çaprazlandığında (evlendiklerinde) ne beklersiniz?
7. Saf döl siyah bir horoz, saf döl beyaz tavukla çiftleştirilmiş ve elde edilen civcivlerin hepsinin rengi mavi olmuştur. Bu F1 bireylerinin çaprazlanması sonucu şu civcivler oluşmuştur:
 $\frac{3}{16}$ siyah, $\frac{6}{16}$ mavi, $\frac{3}{16}$ MBB, $\frac{4}{16}$ Beyaz
- a) Kaç çift gen bu çaprazlamalarla ilgilidir?
b) P (ebeveyn) kuşların genotipi nedir?
c) F1 kuşlarının genotipi nedir?
d) F2 kuşlarının genotipi nedir?
8. A, B, C genleri bağımsız açılım ilkesine göre ayrılırlar ve siyah bir pigmentin üretimini kontrol ederler.
A B C
Renksiz →→→Siyah
- a) Bu genlerin anormal fonksiyonlarını ortaya çıkaran alternatif alleller *a*, *b*, *c* olarak isimlendirilmişlerdir. Siyah homozigot bir birey (A/A B/B C/C) ile renksiz bir birey (*a/a b/b c/c*) çaprazlanıyor. Siyah F1'ler oluşuyor. F1'lerin kendilenmesiyle elde edilen F2'lerin renksiz olanlarının oranı nedir? (Son ürün hariç diğer ürünlerin oluşumunun renksiz olduğunu kabul edin)
- b) C'nin bir inhibitör ürettiği ve inhibitörün B'nin yeteneğini yok ederek fonksiyonunu yürütmesini ve dolayısıyla siyahın oluşumunu engellediğini varsayalım. Homozigot resesif ve homozigot dominant bireyler çaprazlanıyor ve F1'ler oluşuyor. F1'ler kendileniyor ve F2'ler oluşuyor. Bu F2'lerin içindeki renksizlerin oranı nedir?

9. Tavşanlarda fonksiyonel *A* geninin ürünü olan enzim işitme için ihtiyaç duyulan bir bileşiğin üretimi için gereklidir. Fonksiyonel bir *B* geninin ürünü olan diğer bir enzim de normal işitme için ihtiyaç duyulan diğer bir bileşiğin üretimi için gereklidir. Bu iki enzimi üreten genler bağlantılı değildir. Bu genlerden biri ya da her ikisi bakımından homozigot mutant olan bireyler sağır olur.
- Eğer çift heterozigotlar arasında büyük sayıda çiftleşmeler olursa yavrulardaki fenotipik oranlar ne olur?
 - Bu fenotipik oran hangi iyi bilinen genetik olayı işaret eder?
 - Eğer karakter *A* bakımından homozigot resesif, karakter *B* bakımından heterozigot olan tavşanlar ata bireylerden biriyle çaprazlanırsa fenotip oranları ne olur?

10. *Drosophila*'da normal vücut rengi ten ve normal tüyleri de uzundur. Kısa tüylü ve ten vücutlu bir dişi, uzun tüylü ve siyah vücut renkli bir erkekle çaprazlanıyor. Elde edilen nesil şöyledir:

<u>Dişi</u>	<u>Erkek</u>
20 Kısa- Ten	22 Uzun- Ten
19 Kısa- Siyah	20 Uzun- Siyah
21 Uzun-Ten	
18 Uzun- Siyah	

- Kısa tüylülük geni resesif mi dominant mıdır? Ya da her iki durumda mümkün müdür?
 - Siyah vücut rengi geni dominant mıdır resesif midir? Ya da her iki durumda mümkün müdür?
 - Ebeveyn erkek ve dişinin genotipi nedir?
 - F1 oğul dölündeki erkeklerde neden kısa tüylü fertler elde edilmemiştir?
11. Koyunlarda beyaz post (*W*) siyah posta (*w*) baskındır. Boynuzluluk (*H*) boynuzsuzluğa (*h*) erkeklerde baskın dişilerde çekiniktir. Homozigot boynuzlu beyaz bir koç, homozigot boynuzsuz siyah koyunla çaprazlandığında F1 ve F2 bireylerinin görünüşü ne olacaktır.

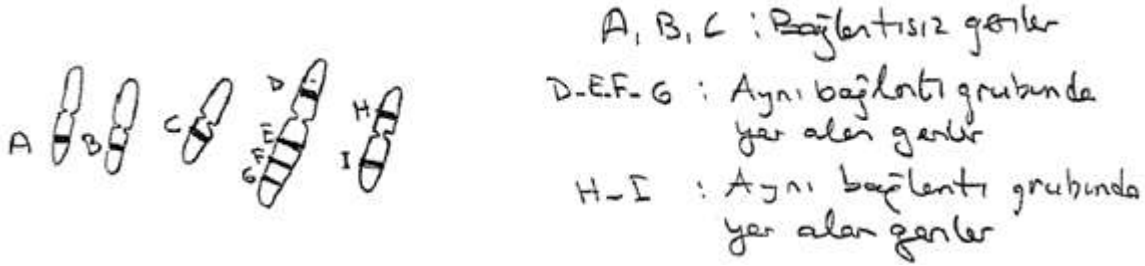
12. Boynuzlu beyaz bir koç aşağıdaki dört koyunla çiftleştirilmiş ilk üçünden birer yavru elde edilmiş, dördüncüden iki yavru elde edilmiştir.

<u>Koyun</u>	<u>Yavrular</u>
A) Boynuzsuz- Beyaz	Boynuzsuz- Siyah (dişi)
B) Boynuzsuz- Siyah	Boynuzlu- Beyaz (dişi)
C) Boynuzlu- Siyah	Boynuzlu- Beyaz (dişi)
D) Boynuzsuz- Beyaz	Boynuzsuz-Siyah (erkek), Boynuzlu-Beyaz (dişi)

Bu beş atanın genotipi nedir?

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 x 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 x pp çaprazlaması sonucu bütün petaller mor, LL x ll çaprazlaması sonucu da bütün polenler uzun olmuştur. F1 bitkilerinin kendilenmesi sonucu (Pp x 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 x 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	$\frac{w^+\ m^+}{\text{---}}$
$++/wm$	$\frac{+\ +}{w\ m}$
$++/l$	$\frac{+\ +}{\text{---}}$

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:

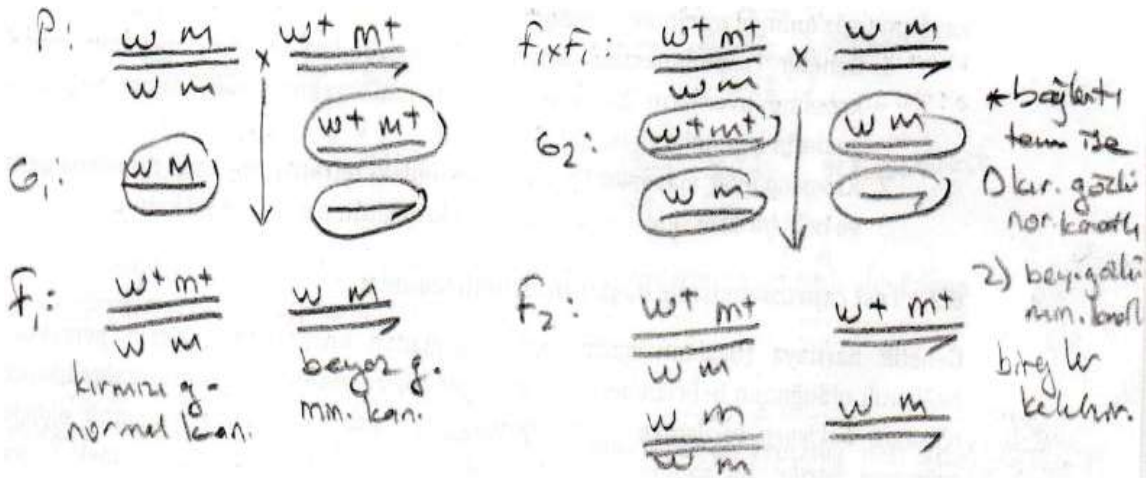
$\frac{P\ L}{p\ l}$	G_1 $\frac{P\ L}{p\ l}$ %44 $\frac{P\ l}{p\ L}$ %44 atasal gametler	ve	$\frac{P\ L}{p\ l}$	G_1 $P\ l$ %6 $p\ L$ %6 rekombinant gametler
---------------------	--	----	---------------------	---

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 tetratlar 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!).

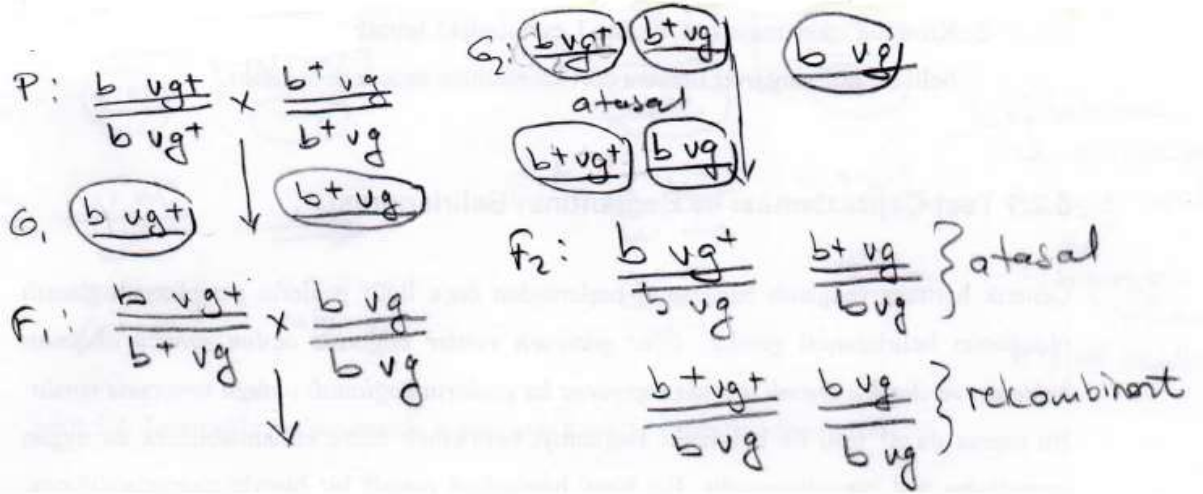
$\text{♀ } a^+/a \ b^+/b \times a/a \ b/b \ \text{♂}$ çaprazlamasının sonucu tamamen dişi bireyin genotipine bağlıdır. $a^+b^+ : a^+b : ab^+ : ab$ fenotipleri oluşacak ve oran 1:1:1:1 olacaktır. Bu orandan, çok sayıda atasal tipler (a^+b^+ ve ab) ve az sayıda rekombinant tiplerin (a^+b ve ab^+) oluşması 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. χ^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

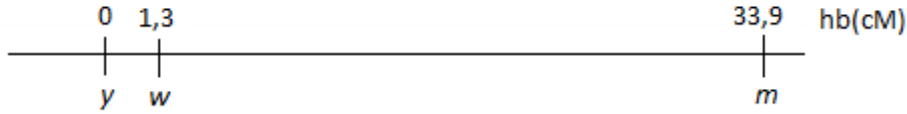
Morgan *Drosophila* ile yaptığı çalışmalarda bağlantılı genlerde crossing over'ların (dolayısıyla rekombinantların) sıklığının ilgili gen çiftleri için karakteristik olduğunu ortaya atmıştır. Beyaz göz geni (w) ile minyatür kanat geni (m) arasındaki crossing over sıklığı %36.9 iken beyaz göz geni (w) 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:

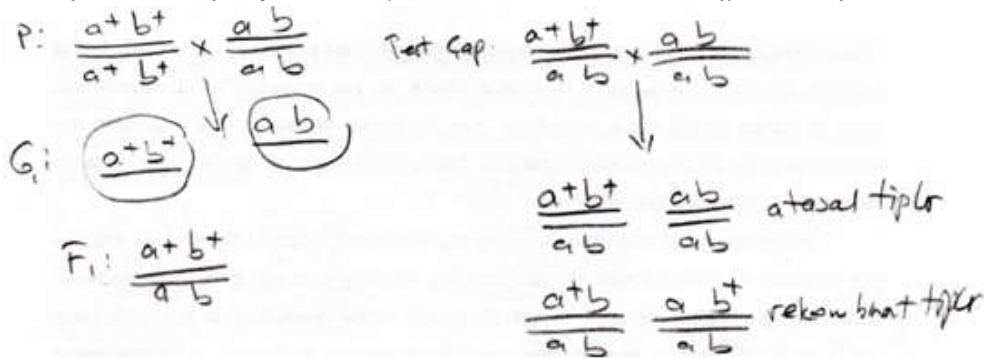


Rekombinasyon sıklığı, organizma ökaryot veya prokaryot olsun bütün genetik haritalama işlemlerinde kullanılır.

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). Rekombinant tiplerin toplam yavrular içindeki oranı (yüzdesi = sıklığı) şu formülle hesaplanır:

$$\% \text{ Rekombinant lar} = \frac{\text{Rekombinant ların Sayısı}}{\text{Yavruların Toplam Sayısı}} 100$$

Rekombinantların yüzdesi doğrudan harita birimi olarak ifade edilir.

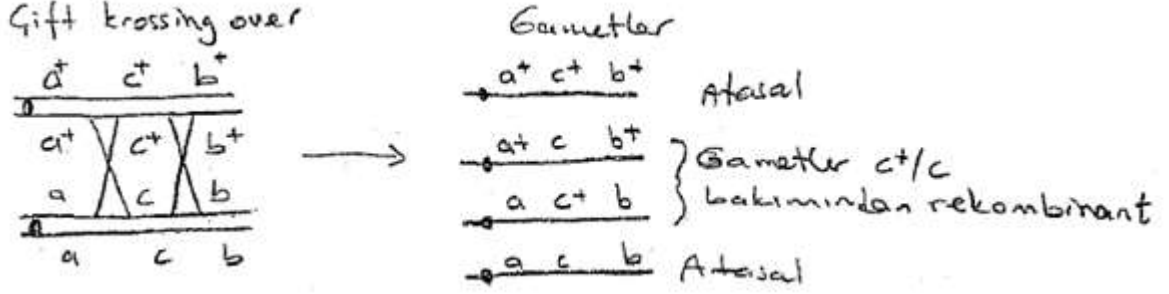
İki nokta haritalama metodu, iki gen birbirine yakınsa daha iyi sonuç verir. Ayrıca doğruluk derecesini artırmak için çok sayıda yavru elde edilmelidir. Sonuçta genler bağlantı grupları şeklinde doğrusal olarak sıralanır. Genlerin bağlantı grupları içindeki sıralanışı kromozom üzerindeki sıralanışını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

6.2.3.1 Bir genetik haritanın oluşturulması

Genetik haritalama kromozom üzerindeki belli iki nokta (iki gen) arasında mayoz sırasında meydana gelen krossing over sayısına dayanır. Buradaki varsayım kromozom boyunca krossing over'ların rasgele meydana geldiğidir. Gerçekte kromozomlar üzerinde bazı bölgelerde krossing over oranlarının değiştiği bilinmektedir. Dolayısıyla krossing over sayısıyla belirlenen genetik haritalarla moleküler yöntemlerle belirlenen fiziksel DNA haritaları arasında farklar olabilir. Ama bir genelleme olarak krossing 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 krossing over rasgele meydana geliyorsa iki gen arasında birden fazla krossing over oluşumu da mümkündür. Yukarıdaki örnekte a ve b genleri arasındaki çift krossing over oranı $0.2 \times 0.2 = 0.04$ (%4) olacaktır (olasılığın çarpım kuralı). Üçlü krossing over oranı ise $0.2 \times 0.2 \times 0.2 = 0.008$ (% 0.8) olacaktır.

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:

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

Eğer mutant allel baskın ise şöyle bir test çaprazlaması yapılır:

$$\begin{array}{c} \underline{+++} \\ aBc \end{array} \times \begin{array}{c} \underline{a+c} \\ a+c \end{array}$$

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.

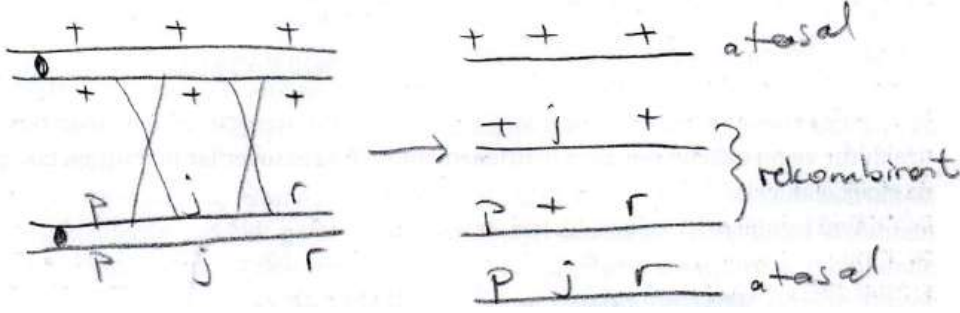
Atasal Nesil	Ata 1 $\frac{+++}{prj}$ Sarı, uzun kuru (yabani tip)	×	Ata 2 $\frac{prj}{prj}$ Mor, yuvarlak, sulu
--------------	---	---	---

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 hesaplarken, 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:

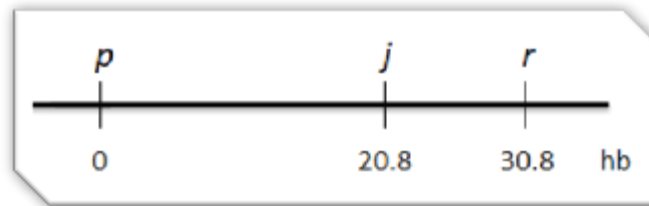
$$\begin{aligned} j - r \text{ arası rekom. oranı} &= \frac{\text{tko}(j - r) + \text{çko}}{\text{Toplam yavru sayısı}} 100 = \frac{(22 + 22) + (4 + 2)}{500} 100 = \\ &= \frac{50}{500} 100 = \%10.0 = \mathbf{10.0 \text{ hb}} \end{aligned}$$

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**:

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

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

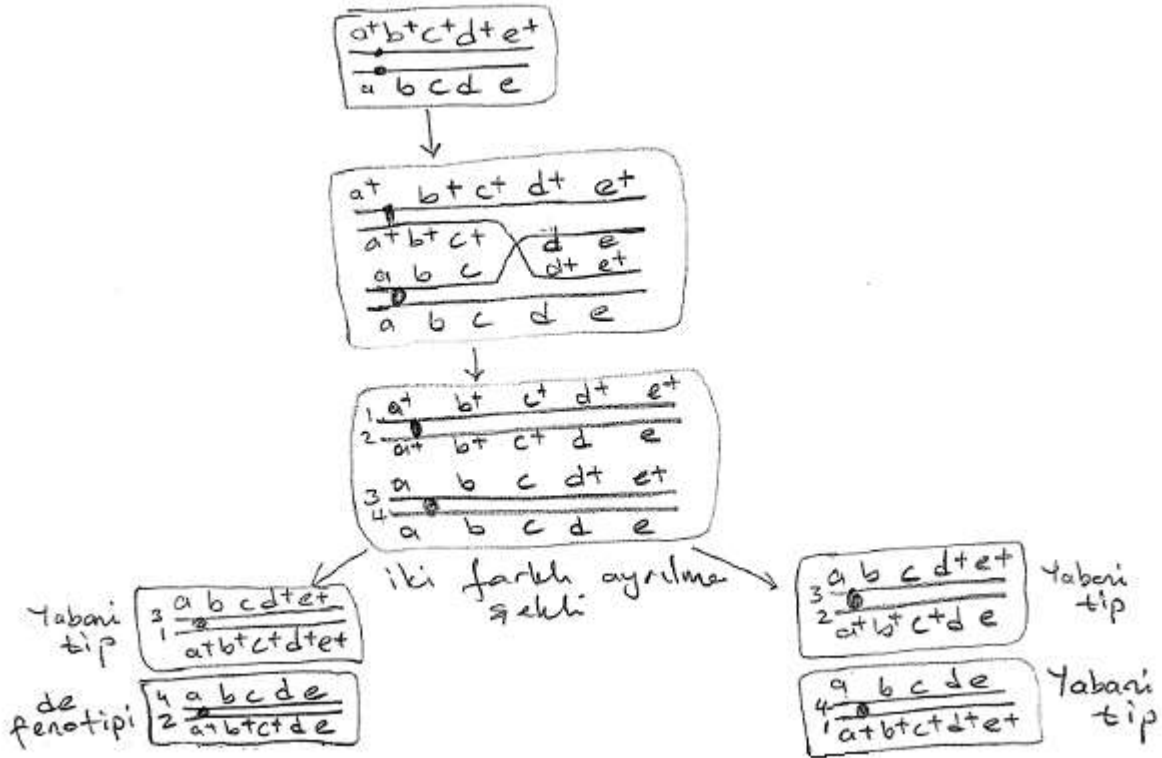
Rastlantı katsayısı 0 ile 1 arasında değişir ve şu şekilde ifade edilir: Rastlantının 1 olmasının anlamı verilen bir bölgedeki beklenen bütün çift crossing over'ların meydana geldiğidir; hiç direnç yoktur dolayısıyla direnç değeri sıfırdır ($1-1 = 0$). Eğer rastlantı katsayısı sıfır ise beklenen çift 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.

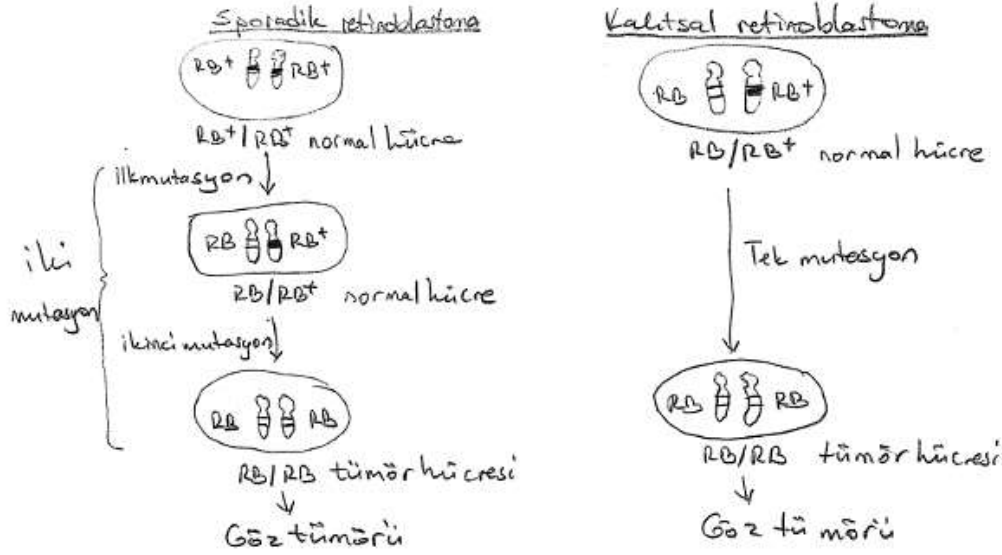


Şekil 6.11: Mitotik rekombinasyon mekanizması

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.

Hibrit Hücre Hattı	Mevcut İnsan Kromozomu
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

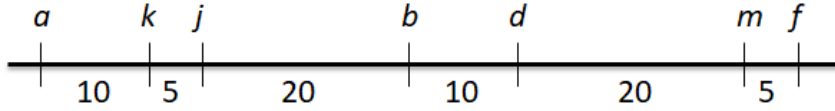
ortaya çıkmış olan insan genlerinin hangi kromozom üzerinde ve hangi konumda olduğunu biliyoruz. Sadece insan değil *Drosophila* ve diğer bazı organizmalar için de genom projeleri yürütülmektedir. Kısa zaman içinde birçok organizmanın genomlarının organizasyonunun nükleotit seviyesinde belirleneceği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

Lokus	% Rekombinasyon
<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.



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

Fenotip	Birey sayısı
<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

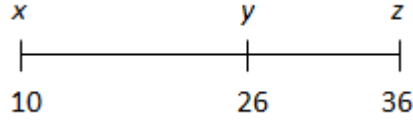
Bu verilere göre;

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

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

	Fenotip	Birey Sayısı
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?

7 POPULASYON GENETİĞİ

Populasyon aynı türün bireylerinin oluşturduğu bir gruptur. **Populasyon genetiği** ise populasyonlar içindeki varyasyonların dağılımını, miktarını ve varyasyonu kontrol eden güçleri inceler. Kalıtım genetiğinde bireylerin genetik özelliklerinin nasıl mekanizmalarla yeni nesillere aktarıldığı incelenir ve ana materyal bireylerdir. Moleküler genetikte kalıtımın moleküler esaslarına odaklanılır ve dolayısıyla temel materyal hücrelerdir. Populasyon genetiğinde ise populasyon düzeyinde kalıtsallığın nasıl sağlandığı incelenir yani ana araştırma materyali populasyonlardır.

Populasyon genetiği kendine has bazı soruların cevaplarını arar: Genetikçiler bir populasyondaki farklı allellerin varlığını nasıl belirler? Doğal populasyonlarda ne kadar genetik varyasyon vardır? Belli genotiplerin ve allellerin populasyon içindeki frekası (sıklığı) ne kadardır? Varyasyon miktarını hangi süreçler kontrol eder? Allel sıklıkları yeni nesillerde değişir mi? Dünyanın farklı bölgelerindeki insan populasyonları genetik olarak birbiriyle ilişkili mi? Populasyondaki allel sıklıklarına doğal güçlerin etkisi nasıl olur? Populasyon genetiği bu ve benzeri sorulara cevaplar arar.

7.1 Genetik Varyasyonun Belirlenmesi

Populasyon genetiği hem deneysel hem de teorik bir bilimdir. Deneysel yünden, populasyon içindeki bireyler arasındaki genetik varyasyonun gerçek değerlerinin belirlenmesini sağladığı gibi çiftleşme, mutasyon, rekombinasyon ve doğal seçim süreçlerinin oranlarını ve üreme oranlarındaki rasgele varyasyonları hesaplar. Teorik bakımdan ise etkili olan güçlerin bir sonucu olarak populasyonların genetik içeriklerinin nasıl değişeceği hakkında tahminler yürütür.

Populasyon genetiği araştırmalarında sınırlı sayıda karakterle çalışılabilmektedir. Çünkü incelenen karakterde genotipik ve fenotipik varyasyonlar arasında basit bir ilişkinin kurulabilmesi gerekmektedir. Fenotip ile genotip arasındaki ilişki incelenen karaktere göre değişir. Bir uçta ilgilenilen fenotip bir mRNA dizisi veya bir DNA bölgesinin nükleotit dizisindeki varyasyon olabiliyorken diğer uçta ürün miktarında, gelişme oranında, vücut şeklinde, metabolik oranda ve davranıştaki varyasyonlar olabilir. Karakterler genotiplerle çok karmaşık ilişkiler gösterebilirler. 1,68 m veya 1,70 m boy alleli yoktur. Bu farklılıklar (eğer genetik varyasyonun bir sonucuysa) birkaç veya çok sayıda gen tarafından, ayrıca çevresel değişikliklerden etkilenecektir. Bu tip karakterler (nicel-kantitatif- karakterler) istatistiksel olarak değerlendirilerek allelik sınırlar belirlenebilir. Yine de net bir sınır koymak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle çoğu deneysel populasyon genetiği araştırmaları fenotiple genotip arasında basit bir ilişkiye sahip olan karakterlere yönelmektedir. Bu karakterler arasında en ünlülerinden birisi insan kan gruplarıdır. Kan grubu fenotipleri, alyuvarlar üzerindeki antijenik yapıların ve serum içindeki antikorların mevcudiyetidir. Belli bir kan grubunun nitel olarak farklı olan her fenotipi (MN gruplaması diyelim) tek bir lokusta yer alan aleller tarafından kontrol edilir ve fe-

notipler çevresel varyasyonlara duyarlı değildir. Dolayısıyla kan tipindeki gözlemlenen varyasyon tamamen basit genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Moleküler tekniklerin gelişmesine bağlı olarak karakterleri kontrol eden gen bölgelerindeki moleküler varyasyonların belirlenmesi kolaylaşmıştır. Buna bağlı olarak da moleküler varyasyonların popülasyon genetiğindeki kullanımları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yaygın kullanılan varyasyonlar tek nükleotit polimorfizmi (SNP), mikrosatellitler ve haplotiplerdir.

Geleneksel olarak varyasyon çalışmaları iki aşamada gerçekleştirilir. Birinci olarak fenotipik varyasyon tanımlanır. İkinci olarak ise bu fenotipler genetik kavramlara tercüme edilir ve fenotipik varyasyona neden olan genetik varyasyon tanımlanır. Eğer MN kan gruplarında olduğu gibi, fenotip ile genotip arasında bire bir örtüşme varsa bu iki aşama teke iner. Eğer ilişki daha karmaşık ise (baskınlığın bir sonucu olarak heterozigotların homozigotlara benzemesi gibi) fenotipleri genotiplere tercüme etmek için deneysel çaprazlamalar yapmak veya soyağaçlarını incelemek gerekebilir. Bu durum diğer bir insan kan grubu olan ABO sisteminde görülür. Bu grupta iki baskın, bir çekinik allel vardır: I^A , I^B , i . A tipi veya B tipi kana sahip bireyler ilgili allel bakımından homozigot (I^A/I^A , I^B/I^B) veya heterozigot (I^A/i , I^B/i) olabilir. Böyle bir durumda bireylerin ayırt edilmesi gerekecektir.

7.2 Gen Havuzu Kavramı ve Hardy-Weinberg Yasası

Bir popülasyondaki genetik varyasyonlar düşünüldüğünde gen havuzu temel bir kavram olarak karşımıza çıkar. **Gen havuzu** herhangi bir zaman dilimi içinde bir popülasyondaki üreyen bireylerin sahip olduğu allellerin toplamıdır. Sözelimi $N = 24$ bireyden oluşan bir sincap popülasyonunda iki allelik varyasyona sahip olan A lokusu bakımından genotipleri inceleyelim: Bireylerden 7'si A/A , 13'ü A/a ve 4'ü a/a genotipine sahip olsun. Bu popülasyondaki toplam allel sayısı her birey iki allel taşıdığından $2N = 48$ 'dir. Bir popülasyondaki (gen havuzundaki) varyasyon, genotip sıklığı (frekansı) veya allel sıklığı (frekansı) ile tanımlanabilir. Bu nedenle populasyon genetiği bir popülasyondaki belli bir genotipe sahip birey sayısından çok genotip veya allel sıklığı ile ilgilenir. Gen havuzundaki allel sıklıklarının hesaplanması, popülasyondaki farklı genotiplerin sıklıklarının belirlenmesi ve bu sıklıkların kuşaklar boyunca nasıl değiştiğinin belirlenmesi populasyon genetiğinin temelini oluşturur.

Genotip sıklığı belli bir genotipe sahip bireylerin popülasyonu oluşturan bireylerin tamamı içindeki oranını ifade eder. Dolayısıyla bu örnek sincap popülasyonundaki A/A genotipinin sıklığı 0.29 ($7/24$) olur. Aynı şekilde A/a genotip sıklığı 0.54 ($13/24$) ve a/a genotip sıklığı da 0.17 ($4/24$) olur. Bir popülasyondaki belli bir lokusu temsil eden genotiplerin oranlarının toplamı 1 olmalıdır ($0.29+0.54+0.17=1.0$). Bir popülasyonu oluşturan bütün bireylerin genotipik içerik bakımından incelenmesi yerine popülasyonu temsilen rasgele seçilen bireylerin genotipleri incelenerek genotip oranları belirlenir. Bu nedenle genotiplerin bir popülasyondaki mutlak sayısı yerine oranlarının kullanılması daha kullanışlıdır.

Gen havuzunun tanımlanmasında allel sıklıkları genotip sıklıklarından daha basit bir kavram sağlar. **Allel sıklığı** belli bir allelin, gen havuzundaki aynı lokusa ait allellerin

tamamı içindeki oranını ifade eder. Allel sıklıkları genotip sıklıkları kullanılarak hesaplanabilir: A ve a alellerine sahip bir lokusta A/A , A/a ve a/a şeklindeki üç olası genotipin sıklıklarını $f_{A/A}$, $f_{A/a}$ ve $f_{a/a}$ olarak tanımlayalım. p , A allelinin sıklığı ve q da a allelinin sıklığını ifade etsin. Bir allelin sıklığı onun homozigot olarak bulunduğu genotipin sıklığı ile heterozigot olarak bulunduğu genotipin sıklığının yarısının toplamına eşittir. p sıklık değerini yani A allelinin sıklığını hesaplarken A/A genotip sıklığının tamamı ve A/a genotipinin sıklığının yarısını toplamak gerekir:

$$p = f_{A/A} + \frac{1}{2} f_{A/a} = A'nın\ sıklığı$$

Benzer şekilde a allelin q sıklığı da şu şekilde hesaplanacaktır:

$$q = f_{a/a} + \frac{1}{2} f_{A/a} = a'nın\ sıklığı$$

Dolayısıyla,

$$p + q = f_{A/A} + f_{A/a} + f_{a/a} = 1.0$$

ve

$$q = 1 - p$$

veya

$$p = 1 - q$$

olacaktır.

Bir lokus ikiden fazla allel ile temsil edildiğinde de allel sıklıklarının toplamı 1.0'dir ve belli bir allelin sıklığı homozigot olarak bulunduğu genotipin sıklığı ile heterozigot olarak bulunduğu genotiplerin sıklıklarının yarısının toplamı olarak hesaplanır.

Bu formüller uygulanırsa A allelinin sincap popülasyonu gen havuzundaki sıklığı $p=0.56$ olacaktır ($p=0.29+\frac{1}{2}0.54$). Aynı şekilde a allel sıklığı da $q=0.44$ ($q=0.17+\frac{1}{2}0.54$) olacaktır.

Gen havuzundaki bir allelin sıklığı, bir yumurta veya sperm oluşturmak üzere gen havuzundan rasgele bir allel alındığında, bu allelin seçilme olasılığına eşittir. Bu dikkate alınarak sonraki nesildeki A/A genotipinin sıklığını hesaplamak mümkündür. Teorik sincap popülasyonunun gen havuzunu ele alırsak bir genotipi oluşturmak üzere alleler rasgele seçildiğinde birinci alelin A olma olasılığı $p=0.56$ ve yine ikinci allelin A olma olasılığı $p=0.56$ olacaktır. Bu iki olasılığın ürünü (A/A) yani $p^2=0.3136$ olacaktır. a/a genotip sıklığı da $q^2=0.44 \times 0.44=0.1936$ olarak hesaplanır. Sonraki nesilde A/a genotipinin sıklığı hesaplanırken iki farklı allelik eşleşmeyi dikkate almak gerekir: i) A allelini taşıyan yumurta ve a allelini taşıyan sperm (pq) ve ii) a allelini taşıyan yumurta ve A allelini taşıyan sperm (qp). Dolayısıyla A/a genotipinin sonraki nesildeki oluşma olasılığı iki farklı şekilde mümkündür. Bu nedenle A/a genotipinin sıklığı $pq+qp=2pq$ şeklinde olacaktır. $2pq=2 \times 0.56 \times 0.44=0.4928$ olacaktır. Genotip sıklıkları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

$$f_{A/A} = p^2$$

$$f_{a/a} = q^2$$

$$f_{A/a} = 2pq$$

Sonuç olarak A/A , A/a ve a/a olasılıklarının toplamı 1.0'dir:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1.0$$

Bu basit eşitlik populasyon genetiğinin temelini oluşturan **Hardy-Weinberg yasası** olarak adlandırılır. Hardy-Weinberg yasası allel ve genotip sıklıkları (frekansları) ile ilgili ilişkileri tanımlar. Bu kural bir nesilden diğerine genlerin aktarılmasıyla genetik varyasyonların ne yeniden oluştuğunu ne de yok edildiğini ifade eder. Hardy-Weinberg modelinin uygulanabilir olduğu bir populasyonun bazı şartları sağlaması gerekir:

1. Bütün genotipleri taşıyan bireyler eşit hayatta kalma oranlarına ve eşit üreme başarısına sahiptir (seçilim yoktur).
2. Mutasyonla yeni alleller oluşturulmaz ya da bir allel diğerine dönüştürülmez.
3. Dışardan populasyon içine veya populasyondan dışarı göç yoktur.
4. Populasyon sınırsız büyüklüktedir. Pratik bir ifade ile populasyon örneklem hatalarının ve rasgele etkilerin ihmal edilebileceği kadar büyüktür.
5. Populasyonda bireyler rasgele çiftleşirler.

Bu yasanın özü, gerekli şartları sağlayan büyük populasyonlarda genetik varyasyonun, genlerin bir kuşaktan diğerine aktarılmasıyla ne yok edilebileceği ne de yeniden oluşurabileceği söylemektedir. Bu şartları sağlayan populasyonlar **Hardy-Weinberg dengesi** durumundadır. Bir populasyonun dengede olduğu, peşpeşe oluşan nesiller belli genotipler bakımından örneklenerek belirlenebilir. Bir atasal nesilde (t_0) gözlemler yapılarak belirlenen genotip frekanslarından allel frekansları hesaplanır. Bu allel frekansları kullanılarak sonraki nesildeki (t_1) beklenen genotip ve allel frekansları hesaplanır. Sonra ikinci nesilde (t_1) genotip oranları gözlenir. Beklenen ve gözlenen oranlar arasındaki uyum X^2 (Khi kare) testi ile test edilir. Eğer sonuçlar uyumluysa populasyon Hardy-Weinberg denge durumundadır. Eğer uyumsuzsa populasyon denge durumunda değildir, denge yukarıda sözü edilen etkenlerden biri veya bir kaç tarafından bozulmuş demektir. Bu durumda bu populasyona Hardy-Weinberg yasası uygulanamaz.

7.2.1 Çoklu alelik serilerde allel sıklıklarının belirlenmesi

Denge durumundaki bir populasyonda bir genetik lokus iki alel tarafından temsil ediliyorsa bu durumda denge durumu $(p+q)^2=1.0$ ifadesinin açılımı olarak $p^2+2pq+q^2=1.0$ şeklinde ifade edilir. Allel sayısı artsa da aynı yolla allel sayısına uygun bir formül elde edilir. Denge durumundaki bir populasyonda bir gen lokusunun üç allelle temsil edildiğini düşünelim ve allel frekanslarını da p , q ve r ile sembolize edilsin. Bu populasyondaki allel frekansları ve genotip frekansları aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir.

Alel sıklığı;

$$p + q + r = 1.0$$

Genotip sıklığı;

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1.0$$

İnsanlarda ABO kan grubu lokusu üç allel ile temsil edilir: I^A , I^B ve i allelleri (bakınız Bölüm 5.2.1). Bu allellerin kombinasyonu olarak altı farklı genotip (I^A/I^A ; I^A/i ; I^B/I^B ; I^B/i ; I^A/I^B ve i/i) ve dört farklı fenotip (A, B, AB ve O) oluşturulur. Bir populasyondaki kan gruplarının (fenotipler!) sıklıkları bilirse bu üç allelin sıklıklarını hesaplamak mümkündür. Denge durumunda olduğu varsayılan bir insan populasyonunda kan grubu fenotiplerinin sıklıkları şöyle belirlenmiş olsun:

$$A \text{ grubu} = 0.53$$

$$B \text{ grubu} = 0.13$$

$$O \text{ grubu} = 0.26$$

Burada I^A allel sıklığına p , I^B sıklığına q ve i sıklığına da r diyelim. A grubu kan fenotipine homozigotların (I^A/I^A) ve heterozigotların (I^A/i) her ikisi de dahildir. B grubu için de aynı durum geçerlidir. Bu durumda homozigotlarla heterozigotları fenotipik olarak ayırmak mümkün değildir (moleküler düzeyde testler yapılmadıkça). Bununla beraber O grubunun homozigot çekiniklerden (i/i) oluştuğunu biliyoruz. Yani i/i 'nin sıklığı (r^2) 0,26'dır. Bu değerden faydalanarak r allelinin sıklığı belirlenebilir:

$$r^2 = 0.26$$

$$r = \sqrt{0.26}$$

$$r = 0.51$$

Ancak diğer iki allelin de sıklığını belirleyebilmek için r allel sıklığına ilave olarak diğer iki allelden birinin de sıklığının belirlenmesi gerekir ($p+q+r=1.0$). Bu aşamada r^2 değerinden faydalanarak p allelinin sıklığını belirlemek mümkündür. A kan grubuna sahip bireylerin toplamı I^A/I^A ve I^A/i genotiplerinin toplamıdır, yani $p^2+2pr=0.53$ 'tür. Bu bilgilerden faydalanılarak p allelinin sıklığı şöyle hesaplanabilir:

$$p^2 + 2pr + r^2 = 0.53 + 0.26$$

$$(p + r)^2 = 0.79$$

$$p + r = \sqrt{0.79}$$

$$p + r = 0.89$$

$$p = 0.89 - r$$

$$p = 0.89 - 0.51$$

$$p = 0.38$$

p ve r sıklıklarını bildiğimize göre q allel sıklığı da hesaplanabilir (Bir lokusu temsil eden allellerin tamamının sıklıklarının toplamı 1'e eşittir!):

$$p + q + r = 1.0$$

$$q = 1.0 - p - r$$

$$q = 1.0 - 0.38 - 0.51$$

$$q = 0.11$$

7.2.2 X-bağlantılı genlerde sıklığın belirlenmesi

X bağlantılı karakterler için de Hardy-Weinberg yasası kullanılarak genotip ve allel sıklıklarının hesaplanması mümkündür. Memeliler gibi bazı eşeyli üreyen organizmalarda eşey, eşey kromozom içerikleriyle belirlenir. Memelilerde XX bireyler dişi ve XY bireyler erkektir. Erkekler X kromozomu bakımından hemizigotturlar. Bu durumda denge halindeki bir popülasyondaki X bağlantılı bir allelin sıklığı ile bu fenotipin temsil edildiği erkek sıklığı aynıdır.

İnsanlarda kırmızı-yeşil renk körlüğü X-bağlantılı çekinik bir allel tarafından oluşturulur. Erkeklerin %8'i renk körü olurlar. Dolayısıyla renk körlüğü allelini taşıyan X kromozomlarının sıklığı 0.08'dir. Bu durumda normal allel taşıyan X kromozomlarının sıklığı da 0.92 olacaktır. Yani p normal görüş allelinin sıklığı, q da renk körü allelinin sıklığını ifade ediyorsa $p=0.92$ ve $q=0.08$ olacaktır. Hardy-Weinberg denge bağıntısını kul-

lanarak kadınların renk körü olma sıklıklarını ve heterozigot (taşıyıcı) olma sıklıklarını hesaplamak mümkündür. İki adet X kromozomu taşıdıkları için kadınların renk körü olma sıklığı q^2 'dir. $q^2=0.08 \times 0.08=0.0064$ olacaktır. Yani 0.08 q allel sıklığına sahip bir populasyonda erkeklerin %8'i renk körü iken kadınların % 0.64'ü renk körü olacaktır. Aynı şekilde taşıyıcı kadınların frekansı da $2pq$ bağıntısıyla hesaplanabilir. $2pq=2(0.92 \times 0.08)=0.147$ olacaktır. Dolayısıyla bu populasyondaki kadınların %14.7'si heterozigot yani renk körü alleli bakımından taşıyıcıdır.

7.2.3 Heterozigot sıklıklarının belirlenmesi

Hardy-Weinberg yasaasının özellikle insan genetiğindeki uygulamalarından biri populasyondaki heterozigotların sıklığının hesaplanmasıdır. Eğer bir karakter bakımından heterozigot olan bireyler fenotipik olarak birbirinden ayırt edilemiyorsa (homozigot ile aynı fenotipi gösteriyorsa) bu durumda öncelikle populasyondaki homozigot çekinik fenotipi gösteren bireylerin sayısı ve homozigot çekinik genotipin sıklığı (q^2) belirlenir. Sonra bu veriden çekinik allelin sıklığı (q) hesaplanabilir. Bu değerden faydalanarak p allel sıklığının ve daha sonra da Hardy-Weinberg denge bağıntısı kullanılarak genotip sıklıklarının belirlenmesi mümkündür. Bu yolla bir populasyondaki heterozigotların sıklığını belirlemek mümkün olur.

Kistik fibroz Kuzey Avrupa kökenli insanlarda 1/2500 (0,0004) yani %0.04 oranında görülen otozomal çekinik bir karakterdir. Karakter çekinik olduğu için hasta bireyler homozigot çekiniktirler. Bir önceki nesilde eşleşmelerin rasgele olduğunu varsayarsak Hardy-Weinberg dengesine göre kistik fibroz gösteren bireylerin oranı,

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0.0004} = 0.02 \text{ olur.}$$

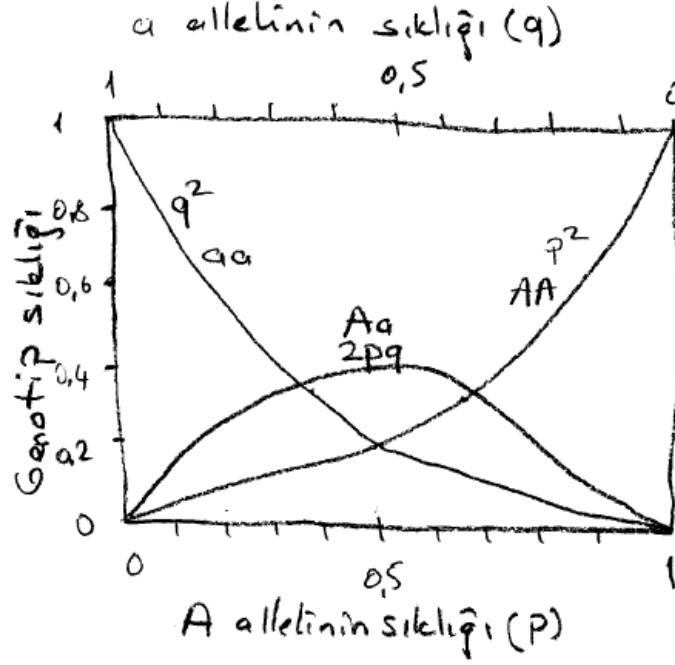
$p+q=1.0$ olduğu için

$$p = 1 - q = 1 - 0.02 = 0.98 \text{ olacaktır.}$$

Yine Hardy-Weinberg eşitliğine göre heterozigotların oranı

$$\begin{aligned} 2pq &= 2(0.98)(0.02) \\ &= 0.04 \text{ ya da \%4 ya da } 1/25 \text{ olacaktır.} \end{aligned}$$

Hardy-Weinberg dengesine sahip bir populasyonda allellerden birinin sıklığının bilinmesi durumunda diğer allelin ve olası genotiplerin sıklıklarının hesaplanması mümkündür. Bu yolla populasyondaki heterozigot sıklıkları belirlenmektedir. Şekil 7.1'de Hardy-Weinberg denge populasyonundaki allel sıklıklarıyla genotip sıklıkları arasındaki ilişki gösterilmektedir.



Şekil 7.1: Hardy-Weinberg eşitliğinden türetilmiş, genotip ve allel sıklıkları arasındaki ilişki. Allel sıklıkları 0.33 ile 0.67 aralığında iken heterozigot sıklıklarının en yüksek olduğu görülmektedir.

7.3 Hardy-Weinberg Dengesinin Değişmesine Neden Olan Faktörler

Hardy-Weinberg yasası ideal bir popülasyonun mevcut olduğunu kabul eder: Bireyler rasgele eşleşir, doğal seçilim yoktur, gen havuzunda mutasyonlar meydana gelmez, bireyler eşit hayatta kalma şansına sahiptir ve doğurganlık yetenekleri aynıdır. Bir türün genomunun bütün lokusları için böyle bir popülasyonun bulunması muhtemelen olası değildir. Gerçekte doğada ideal (denge halinde olan) popülasyonlar dinamiktir, denge bozulur, yeniden oluşur veya bir denge hali bozulur, başka bir denge hali oluşur. Hardy-Weinberg dengesi idealden ayrılan popülasyonların araştırılmasına da katkı sağlar. Doğada bir popülasyonun Hardy-Weinberg dengesine ulaşmasını engelleyen faktörler arasında doğal seçilim, mutasyonlar, göç, genetik sürüklenme ve rasgele olmayan eşleşmeler sayılabilir. Bu faktörler sadece popülasyonun dengeye ulaşmasını engellemekle kalmaz aynı zamanda evrimsel değişime de göreceli olarak katkı sağlar.

7.3.1 Doğal seçilim

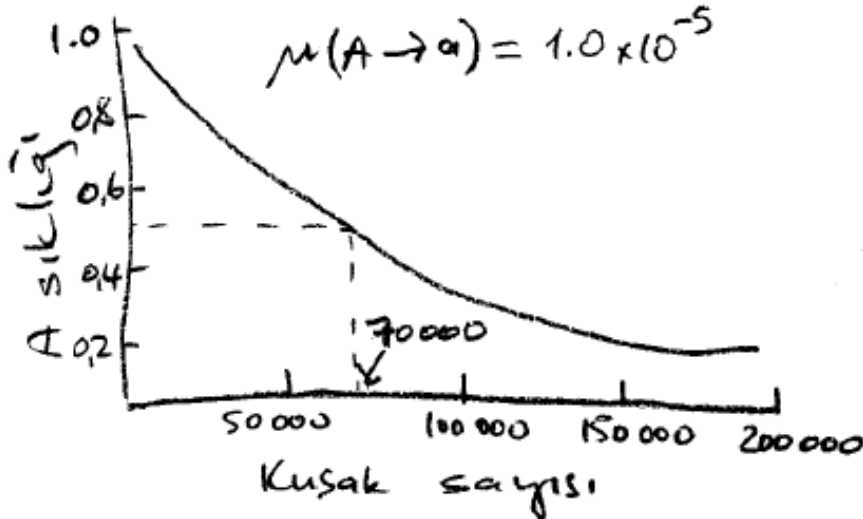
Hardy-Weinberg yasasının ilk varsayımı popülasyonu oluşturan bireylerin hayatta kalma ve üreme başarısının eşit olmasıdır. Eğer bu varsayım ihlal edilirse allel sıklığı kuşaktan kuşağa değişecektir. Bir lokusu temsil eden genotiplerin hayatta kalma ve üreme yetenekleri farklı olabilir. A/A genotipinin hayatta kalma ve üreme sıklığı 1.0, A/a genotipinin ki 0.9 ve a/a genotipinki 0.5 ise A ve a allellerinin sonraki nesildeki sıklıkları değişecektir, A allelinin sıklığı artarken a allelinin sıklığı azalacaktır. Bir popülasyondaki bireyler arasındaki hayatta kalma veya üreme oranı farklılığı doğal seçilime bir örnektir. Genotipik farklılıktan dolayı gerçekleşen farklı miktardaki uyumluluğun bir sonucu olarak oluşan bir türün bireyleri arasındaki üreme farklılığı **doğal seçilim** olarak adlandırılır. **Uyumluluk** (fitness) ise bir bireyin gelecek kuşaklara genetik katkısıdır.

Seçilim bir genotipe sahip bireylerin diğer genotiplare sahip bireylere göre daha fazla hayatta kalma veya üreme şansına sahipken ortaya çıkar. Seçilim bazı lokuslarda daha yüksek bir oranada görülürken diğer lokuslarda daha düşük oranlarda olabilir. Hayatta kalma ve üreme bakımından daha avantajlı olan genotipler gelecek kuşaklara daha yüksek oranda genetik katkı sağlayacaktır. Dolayısıyla yüksek oranda üreme başarısına sahip bireyler yüksek uyumluluğa, düşük üreme başarısına sahip bireyler de düşük uyumluluğa sahiptirler.

7.3.2 Mutasyon

Bir popülasyonun gen havuzunu oluşturan allellerin tamamı her nesilde, bir sonraki nesilde allelik kombinasyonlar oluşturmak üzere karıştırılır. Mendel dağılımı (bağımsız açılım) ve rekombinasyon ile devamlı olarak yeni genotipik kombinasyonların oluşması mümkündür. Fakat her nesildeki Mendel dağılımı ve rekombinasyon yeni alleller oluşturamaz. Mutasyonlar tek başına yeni allellerin oluşumunu sağlayabilir. Mutasyonların organizmaya bir avantaj oluşturmak veya bir dezavantaj oluşturmak için değil tamamen rasgele gerçekleştiğini göz önünde tutmak gerekir.

Mutasyonun allel sıklıklarını değiştirmede önemli bir güç olup olmadığı oluşan mutasyonların oranı ile ölçülebilir. Mutasyon oranları diploit organizmalarda belli sayıdaki gametler içinde mutant alleli taşıyanların oranı olarak belirlenebilir. Allel sıklığı 1.0 olan bir A genindeki bir nesildeki mutasyon oranını (μ) 1.0×10^{-5} ise bu allelin mutasyonu sonucu oluşacak olan a allelinin sıklığının 0.5'e ulaşması için 70 000 kuşak geçmesi gerekir (Şekil 7.2).



Şekil 7.2: 1.0×10^{-5} oranıyla A allelinde meydana gelen bir mutasyonun allel sıklığını değiştirme hızı.

Farklı yöntemlerle mutasyon oranı artırılrsa bile, mutasyonların allel sıklıklarına etkisi çok azdır. Genetik çeşitliliğin temel kaynağı olan mutasyon evrimin hammaddesini oluşturur ancak tek başına allel sıklıklarınının değiştirilmesindeki rolü nispeten çok azdır. Mutasyonla oluşan bir allelin popülasyondaki sıklıklarının ne olacağı daha çok doğal seçilim ve genetik sürüklenme tarafından belirlenir.

7.3.3 Göç

Hardy-Weinberg yasası popülasyonlar arası göç olmadığını varsayar. Bununla beraber bireyler popülasyonlar arasında yer değiştirdiğinde nadiren de olsa göç (veya gen akışı) meydana gelir. Göç bir türün popülasyonları arasındaki genetik farklılığı azaltır ve bazı popülasyonlarda genetik varyasyonu artırır. Belli bir genin A ve a allellerinin sıklıkları göç veren ve göç alan popülasyonlarda farklı ise göçün büyüklüğüne bağlı olarak her iki popülasyondaki allel sıklıkları değişecektir. Göç durduktan sonra kuşaklar sonrasında allel sıklıkları tekrar denge durumuna ulaşacaktır. Göç alan ve göç veren popülasyonlardaki allel sıklıkları aynı ise dengeye olumsuz bir etkisi olmayacaktır. Yine göç ile popülasyona katılan bireyler aracılığıyla göç alan popülasyona yeni allellerin katılması dolayısıyla genetik varyasyonun artması da mümkün olabilir. Göç bir zamanlar izole olan ve sonradan tekrar ilişki kuran bir türe ait iki popülasyon arasındaki gen akışı olarak da düşünülebilir.

7.3.4 Genetik sürüklenme

Küçük popülasyonlarda şansa bağlı olarak meydana gelen allel sıklıklarındaki belirgin rasgele dalgalanmalar **genetik sürüklenme** (genetik drift) olarak bilinir. Küçük popülasyon büyüklüğüne ilave olarak sürüklenme, popülasyonun az sayıda bireylerden köken aldığı anda meydana gelen **kurucu etkisi** ile de ortaya çıkar. Daha sonra popülasyon büyük bir yapıya ulaşsa bile popülasyon üyeleri kurucudan çoğalmıştır. Sürüklenme bir **genetik darboğaz** yoluyla da ortaya çıkabilir. Darboğaz, bir büyük popülasyon yıkıcı fakat geçici olarak birey sayısında bir indirgenme yaşadığında ortaya çıkar. Popülasyon tekrar büyüye bile (darboğazdan çıksa bile) genetik çeşitlilik büyük oranda indirgenir. Özet olarak genetik sürüklenme şansa bağlı olarak oluşur ve küçük popülasyon büyüklüğü, kurucu etkisi ve genetik darboğazdan dolayı ortaya çıkar. Her durumda genetik sürüklenme sonrası popülasyondaki allel sıklıkları daha önceki sıklıklardan farklı olacaktır.

7.3.5 Rasgele olmayan eşleşme

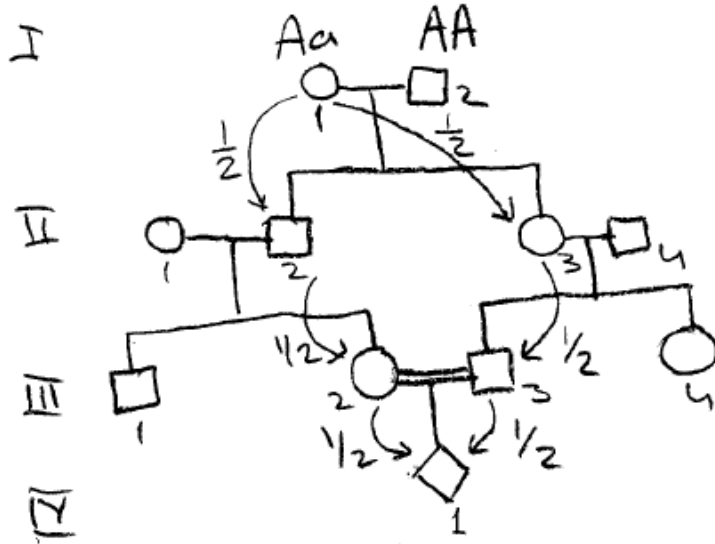
Hardy-Weinberg yasasının varsayımlarından biri popülasyonun üyelerinin rasgele eşleştiğidir. Diğer bir ifade ile popülasyondaki herhangi bir genotip diğer herhangi bir genotip ile aynı eşleşme şansına sahiptir. Rasgele olmayan eşleşme bir popülasyondaki genotip oranlarını değiştirebilir. Sonuç olarak belli genotiplerin lehine veya aleyhine seçimler popülasyonun içerdiği toplamdaki allel sıklıklarını etkileme potansiyeline sahiptir. Fakat rasgele olmayan eşleşmenin tek başına doğrudan allel sıklıklarını değiştirmediği akılda tutulmalıdır.

Rasgele olmayan eşleşme farklı şekillerde meydana gelebilir. **Pozitif tercihlili (asortatif) eşleşme**de benzer genotiplerin eşleşmesi benzer olmayanlara göre daha olasıdır. Budurum sıklıkla insanlarda görülür. Çalışmalar çoğu insanın fiziksel olarak benzer olan (büyük olasılıkla genotipik olarak da benzer olan) kişiler tarafından etkilenildiğini göstermektedir. **Negatif tercihlili eşleşme** bezemeyen genotiplerin daha büyük ihtimalle eşleşmesiyle oluşur. Bazı bitkiler bir kilit lokusta aynı allele sahip bireyler arasındaki döllenmeyi engelleyen içsel bir tanıma sistemine sahiptir. Bununla beraber po-

pülasyon genetiğinde genotip sıklıklarını etkileyen en yaygın rasgele olmayan eşleşme formunun soy içi eşleşme (akraba eşleşmesi, inbreeding) olduğu belirlenmiştir.

Soy içi eşleşme popülasyonda rasgele seçilen iki bireye göre daha yakın akraba olan iki birey arasında meydana gelen eşleşmedir. Daha genel bir ifade ile akrabalar arasındaki eşleşmedir. Belli bir allel için soy içi eşleşme popülasyonda homozigotların oranını artırır, heterozigotların oranını azaltır. Tamamen soy içi eşleşmelerin gerçekleştiği bir popülasyon sadece homozigot genotipleri içerir. Yüksek seviyedeki soy içi eşleşme zararlı olabilir. Çünkü bu eşleşme şekli, popülasyon içinde zararlı ve/veya öldürücü alleller bakımından homozigot olan bireylerin sayısının artma ihtimalini yükseltir.

Soy içi eşleşmelerin (yakın akraba eşleşmelerinin) yıkıcı sonuçları olabilir. Nadir olarak temsil edilen öldürücü bir allel olan a 'nın homozigot durumda metabolik bir hastalığa neden olduğunu düşünelim. Populasyonda bu allelin sıklığı $1/1\ 000$ ise homozigotların sıklığı (a/a) $1/1\ 000\ 000$ olacaktır. Böyle bir popülasyonda kuzenler arası bir evlilikten olacak olan bir bireyin homozigot (a/a) genotipine sahip olma olasılığı popülasyonda rasgele eşleşmeler sonucu oluşacak bireylerde meydana gelme olasılığından çok daha yüksek olacaktır (Şekil 7.3) İki kuzen (III-2 ve III-3) arasındaki evlilikten olacak bir çocuğun (IV-1) taşıyıcı olan büyük-büyükannesinden (I-1) a allelini alma olasılığı hesaplanabilir. Bu bireyin anne tarafından büyük-büyükannesinin a allelini alma olasılığı $(1/2)^3$ ve baba tarafından alma olasılığı da aynı şekilde $(1/2)^3$ olacaktır. Sonuçta bu bireyin (IV-1) homozigot genotipe (a/a) sahip olma olasılığı $(1/2)^6 = 1/64$ olacaktır. Görüldüğü gibi büyük-büyük atalarından birinin taşıyıcı olduğu kuzenler arası bir eşleşmeden oluşacak bir bireyin homozigot (a/a) olma olasılığı $(1/64)$ bu popülasyonda rasgele eşleşmeler sonucu oluşacak bir bireyin homozigot (a/a) olma olasılığından $(1/1\ 000\ 000)$ çok daha yüksektir.



Şekil 7.3: İki kuzenin evliliği sonucu oluşacak bir çocuğun büyük-büyükannesinin a allellerinin her ikisini de taşıma olasılığını gösteren soyağacı.

7.4 Çalışma Soruları

1. PTC (feniltiyokarbamid) maddesinin tadını alma yeteneği baskın bir T alleli tarafından kontrol edilir. Çekinik t alleli bakımından homozigot olan bireyler ise bu maddenin tadını alamazlar. 125 öğrenciden oluşan bir sınıfta 88 öğrenci PTC'nin tadını alabiliyorken 37 öğrenci alamamaktadır. Bu popülasyondaki T ve t allel sıklıklarını ve genotip sıklıklarını belirleyiniz.
2. Eğer başlangıç popülasyonunda A/A genotip sıklığı 0.2, A/a genotip sıklığı 0.6 ve a/a genotip sıklığı 0.2 ise ve popülasyon denge halindeyse bir sonraki nesilde A/A , A/a ve a/a genotiplerinin sıklıklarını hesaplayınız.
3. Bir fare popülasyonunda A lokusunun A_1 ve A_2 şeklinde iki alleli mevcuttur. Bu popülasyona A_1/A_1 genotipine sahip farelerin sayısı 384, A_1/A_2 olanların sayısı 210 ve A_2/A_2 olanları sayısı da 260'tır. Bu popülasyondaki A_1 ve A_2 allellerini frekanslarını bulunuz.
4. İnsanda X-bağlatılı çekinik bir hastalığı oluşturan çekinik allelin popülasyondaki sıklığı 0.02 ise popülasyondaki hasta bireylerin oranı ne olur? Popülasyonda erkek:dişi oranının 50:50 olduğunu varsayınız.
5. Rasgele eşleşen büyük bir popülasyonda I^A , I^B ve i allellerinin sıklıkları sırasıyla 0.6, 0.3 ve 0.1'dir. Bu popülasyonda beklenen A, B, AB ve O kan gruplarının sıklıkları nedir?
6. Bir popülasyonda otozomal resesif bir mutasyonun neden olduğu nadir bir hastalık düşününüz. Aşağıda verilen popülasyonlardaki hastalık sıklıklarından faydalanarak heterozigot taşıyıcıların oranlarını hesaplayınız.
 - a. 0.0064
 - b. 0.000081
 - c. 0.09
 - d. 0.01
 - e. 0.10

8 KROMOZOM MUTASYONLARI, KROMOZOM SAYISI VE DÜZENLENMESİNDEKİ VARYASYONLAR

Kromozom prokaryotlarda genomu taşıyan çıplak ve genellikle halkasal bir moleküldür. Ökaryotlarda ise proteinlerle kompleks oluşturmuş genetik bilgiyi içeren doğrusal DNA molekülleridir. Yabani tip bir gende meydana gelen mutasyon/mutasyonlar sonucu aynı genin farklı allelleri meydana gelir ve bu alleller fenotipi etkiler. Bu allellerin yeni nesillere geçişi Mendel prensipleriyle ve diğer prensiplerle gerçekleşir. Kromozom seviyesindeki değişiklikler ise çok daha önemli sonuçlara neden olur.

Diploit türlerin bireyleri normalde iki haploit kromozom takımına sahiptir. Bu standart durumdan sapmalar da vardır. Bireysel olarak kromozom sayısındaki varyasyonlar ve kromozom içi veya kromozomlar arasındaki genetik materyalin yeniden düzenlenmesinden kaynaklanan modifikasyonlar bu sapmalara ilave edilebilir. Bu tür genetik değişimleri gen mutasyonlarından ayırmak için **kromozom mutasyonları** veya **kromozom kusurları** terimi kullanılır. Genler gibi Mendel kurallarına göre kalıtılmasa da, kromozom kusurları, tahmin edilebilir mekanizmalarla yavrulara geçer ve çok sayıda ilginç kalıtım ve fenotip örnekleri oluşturur.

Diploit organizmaların genetik varlığı, içerik ve genomdaki konum olarak ince bir şekilde ayarlanmıştır. İçerik veya lokasyondaki küçük değişiklikler bile bazı fenotipik varyasyonlara neden olabilir, daha büyük değişiklikler özellikle hayvan türlerinde (insan dahil) ölümcül sonuçlar oluşturabilir.

8.1 Kromozom Sayısındaki Varyasyonlar

Kromozom sayısındaki varyasyon bir veya daha fazla kromozomun eklenmesi veya kaybı ile bir veya daha fazla ilave haploit kromozom takımının kazanılması veya kaybedilmesiyle oluşur. Bir organizmanın bir veya daha fazla kromozom (kromozom takımı değil!) kazanması veya kaybetmesiyle **anöploidi** oluşur. **Öploidi** durumunda ise bir organizmada üç veya daha fazla haploit kromozom takımı mevcuttur. İki'den fazla kromozom takımına sahip organizmalar poliploit olarak adlandırılır. Tablo 8.1'de kromozom ve kromozom takımı varyasyonlarında kullanılan terminoloji özetlenmiştir.

8.1.1 Anöploidi

Diploit bir organizmanın kromozom kazanması veya kaybetmesi durumudur. $2n - 1$ (monosomi) durumu bir kromozom eksikliğini ifade eder $2n + 1$ durumu trisomi (bir kromozom eklenmesi), $2n + 2$ durumu tetrosomi ve $2n + 3$ durumu pentasomi olarak adlandırılır

Tablo 8.1: Kromozom sayısındaki varyasyonları ifade etmek üzere kullanılan terminoloji

Anöploidi	$2n+$ veya $2n$ kromozom
Monosomi	$2n-1$
Nullisomi	$2n-2^*$
Trisomi	$2n+1$
Tetrasomi, Pentasomi...	$2n+2, 2n+3...$
Öploidi (Euploidi)	n 'in katları
Monoploidi	n **
Diploidi	$2n$
Poliploidi	$3n, 4n, 5n...$
Triploidi	$3n$
Tetraploidi, Pentaploidi...	$4n, 5n...$
Otopoliploidi	Aynı genomun katları
Allopoliploidi	Farklı genomun katları

*Nullisomi durumunda kaybedilen kromozomlardan her ikisi de aynı homolog çiftinin üyeleridir. Yani organizma bir homolog kromozom çiftini kaybetmiştir.

**Monoplidide türün normal bireyleri diploit iken bazı bireyler tek kromozom takımına sahiptirler. Genelde yaygın olmayan bu durum özellikle yaban arıları ve bal arılarının erkeklerinde görülür. Bu bireyler döllenmemiş yumurtadan geliştiklerinden tek bir haploit kromozom takımına sahiptirler.

8.1.1.1 Monosomi

Eşey kromozomları monosomileri otozomal monosomilere göre oldukça yaygındır. *Drosophila*'da X0 durumu normal görünüşe sahip ancak steril erkeklerin oluşmasına neden olur. İnsanlarda ise X0 durumu kadınlarda görülür ve Turner sendromunu oluşturur.

Otozomlarda meydana gelecek monosomi özellikle hayvanlarda kolaylıkla tolere edilebilir değildir. *Drosophila*'da "kromozom 4 -" monosomik bireyler nadir de olsa yaşayabilmekte ancak 2.ve 3. kromozomların monosomi durumu öldürücüdür.

Otozomal monosominin öldürücülüğünün nedeni konusunda değişik spekülasyonlar vardır: Bu spekülasyonlardan birine göre, bir kromozomun eksik olduğu durumda diğer kromozom üzerinde tek kopya gen mevcuttur. Eğer bu gen resesif öldürücü ise bu durumda organizma ölecektir. Diğer açıklamaya göre ise erken gelişme evrelerinde genetik bilginin ekspresyonu çok hassas bir şekilde düzenlenir, bu hassasiyetin sağlanabilmesi için duyarlı bir gen ürünü dengesine ihtiyaç vardır. Monosomi de bu duyarlı gen ürünü dengesi sağlanamadığından ölüm gerçekleşir. Böyle sıkı bir dengeye bitkiler alanında ihtiyaç duyulmadığı anlaşılmaktadır. Çünkü bitkiler arasında monosomik bireyler hayvanlara göre çok daha fazladır.

İnsanlarda doğum sonrası otozomal monosomi bilinmemektedir. Fakat kromozomun bir kısmının kaybedilmesiyle oluşan kısmi monosomi durumu vardır. Bir kromozomun bir parçasının kaybedilmesiyle oluşan bu durum segmental silinme olarak adlandırılır ve insanda cri-du-chat sendromu bu duruma tipik bir örnektir. 46,5p- olarak ifade edilir. Burada 5. kromozomlardan birinin kısa kolu kaybedilmiştir. İlgili bireyde

anatomik bozukluklar, mental gerilik görülür. Anormal glotis ve larinks gelişimi ve kedi miyavlamasına benzer şekilde ağlama tipik belirtilerdir.

8.1.1.2 Trisomi

$2n+1$ durumu (trisomi) $2n-1$ durumundan (monosomi) bir şekilde daha az zararlı etki eder. Birçok trisomik hayvan ve bitki türü yaşayabilmelidir. Eşey kromozomlarındaki trisomi otozomlardakine göre daha yaygındır. *Drosophila*'da $3X:2A$ oranına sahip dişiler $2X:2A$ oranına sahip dişilerden daha az yaşama şansına sahiptir. İnsanlarda da fazladan X veya Y kromozomuna sahip bireyler (47, XXY; 47, XYY ve 47, XXX) yaşayabilmelidir. Ancak her iki organizmada da diploit kromozomlara bir otozomun eklenmesi çok ağır etkilere neden olmakta ve genellikle gelişme sırasında ölüme neden olmaktadır.

Down sendromu (Trisomi 21): Trisomi 21 (47, 21+) şeklinde tanımlanır ve 21. kromozomun trisomik durumunu ifade eder ve 3/2000 oranında canlı doğumda görülür. Dış fiziksel yapı ve organların gelişmesi bakımından ve mental olarak geridirler. Çoğu doğum sonrası ilk yıl içinde ölürlere, elli yaşlarını çoğunlukla geçemezler. Down sendromu, gametler oluşurken 21. kromozomun ayrılmamasından (nondisjunction) kaynaklanır. Kesin bir sonuç olmamakla birlikte genellikle bu ayrılmamanın yumurta oluşumu sırasında (mayoz-anne) olduğu kabul edilir. Sperm oluşumu sırasında da trisomi 21 oluşma olasılığı mevcuttur. Anne hamilelik yaşıyla Down sendromu oranı arasında bir ilişki vardır.

Anne yaşı	Down sendromu oranı
30	1/1000
40	1/100
45	1/50

Kesinleşmiş olmasa da kadınlarda 35-40 yaş arasındaki artan oranda trisomi 21 oluşum nedeninin ovum yaşıyla ilgili olduğu tahmin edilmektedir. (30-40 yaş arasındaki bir kadında 10-20 yıl daha yaşlı ovumlar mayozu tamamlar!).

İstatistikler üreme yıllarının sonlarında hamile kalan kadınların önemli bir şekilde bu problemle karşılaşacaklarını göstermektedir. Hamileliğin başlarında iki amaç için genetik danışmanlık sağlanır. Birisi, ebeveynlerin çocuklarının Down sendromlu olabileceğini bilmelerini sağlamak ve onları buna hazırlamaktır. İkinci olarak da amniyosentez veya koryonik villus örnekleme gibi tanı yöntemleri tavsiye etmektir. Bu yöntemler uygulanarak sitogenetik analizlerle Down sendromu tanısı yapılır ve bir seçenek olarak kürtajın düşünülmesi önerilir.

Down sendromu kalıtsal değildir, ancak familial Down sendromu da denilen özel bir durumda trisomi 21, 21. kromozomda meydana gelen bir translokasyon ile ortaya çıkmakta ve ilgili ailelerde kalıtılmaktadır.

Patau sendromu (Trisomi 13): Trisomi 13 durumudur (47,13+). Bebeğe gelişme bozuklukları vardır. İlk beş ile altıncı haftadan sonra organ gelişme bozuklukları başlar. Ortalama bebeklik yaşları altı aydan azdır. Ebeveyn yaşı normal bebeklere sahip

ebeveylere yüksektir ancak Down sendromundaki kadar yüksek değildir. 32 ebeveyn yaşında Patau sendromu görülmüştür. Her iki ebeveynin etkisi eşittir.

Edwards sendromu (Trisomi 18): Trisomi 18 durumudur (47, 18+). Bu bireyler daha küçüktürler ve başları ön-arka yönünde uzamıştır. Diğer bazı anormallikler de mevcuttur. Trisomi 18 bir şekilde trisomi 13'den daha yaygındır ancak hayatta kalma süreleri benzerdir. Ölüm genellikle kalp hastalıkları ve zatüredendir. Ortalama ebeveyn yaşı 35 civarındadır. Sendromun en önemli özelliği %80 kız bebeklerde görülmesidir, görülme sıklığı 1/8000 canlı doğumdur.

İnsan Anöploidilerinde Hayatta Kalma

Monosomik ve trisomik bireylerin hayatta kalırlılığının sınırlı olması, belirlenenden daha fazla anoploidi şartlarının oluştuğunu gösterir. İstatistik analizler bütün hamileliklerin %15 ila %20'sinin (bazılarına göre daha çoğunun) kendiliğinden düşüklerle sonlandığını göstermektedir. Kendiliğinden düşüklerin %30'unun belli bir tip kromozomal anomali gösterdiği belirlenmiştir. Kromozomal anomalilerin %90'ı doğumdan önce, düşükle sonuçlanmaktadır.

Bu kromozom anomalisine bağlı kendiliğinden düşüklerin çoğu anöploidlerdir. Bunlar arasında en yaygını Turner sendromu denilen 45,X durumudur. İnsanda trisomik düşüklerin de yaygın olduğu bildirilmiştir. $2n+1$ trisomik durumunun görülmesi aynı zamanda $2n-1$ monosomisinin de mevcut olduğunu gösterir ancak bu durum trisomi kadar gözlenemez. Bunun nedeninin monosominin daha ağır bir vaka olduğu, monosomik spermilerin döllenmeye katılamadığı veya çok erken evrede embriyonun öldüğü şeklinde açıklanır. Çok sayıda poliploidi ve diğer kromozomal anomaliler de görülmektedir.

Bu gözlemler embriyonik gelişme sırasında genetik bilginin çok hassas bir denge içinde ekspresyonunun gerçekleşebilmesi için tam bir diploid kromozom takımının bulunması gerektiğini göstermektedir. Anöploidlerin çoğunun doğum öncesi ölümü genetik anomalilerin insan popülasyonunda yaygınlaşmasına karşı bir engel olarak iş görmektedir.

8.1.2 Poliploidi ve orijini

Poliploidi ikiden fazla haploid kromozom takımının bulunma durumunu ifade eder. Poliploidlerin isimlendirilmesi sahip oldukları kromozom takım sayısı ile ilgilidir. Triploid $3n$, tetraploid $4n$, pentaploid $5n$ kromozoma sahiptir. Bu durum (poliploidi) hayvan türlerinde nispeten yaygın değildir, ancak kertenkele, kurbağa ve balıklarda yaygın olarak bilinmektedir. Poliploidi bitki türlerinde daha yaygındır. Karmaşık sayıda kromozom takımlarını nesiller boyunca takip etmek mümkün olabilmektedir. Bunun nedeni tek sayılı kromozom takımına sahip bireylerin genellikle genetik olarak dengeli gametler üretmemesidir. Bu nedenle triploid, pentaploid gibi tek sayılı kromozom takımları eşeyli üreyen türlerde genellikle görülmez.

Poliploidi iki şekilde ortaya çıkabilir:1) Aynı türün haploit kromozom takımının ilavesiyle oluşan poliploidi otopoliploidi olarak adlandırılır. 2) Hibridizasyon (melezleşme) sonucu farklı türlerin kromozom takımlarının bir araya gelmesiyle oluşan poliploidi allopoliploidi olarak adlandırılır.

8.1.2.1 Endopoliploidi

Belli bir diploit organizmanın bütün hücrelerinde değil de belli hücrelerinde poliploidi gözlenebilmektedir. Bu olaya **endopoliploidi** denir. Bu durumda replikasyon ve kromozom ayrılması olur ancak çekirdek bölünmez. Endoploidiye neden olan süreç **endomitoz** olarak bilinir.

Omurgalıların karaciğer hücre çekirdekleri (insaninkiler de dâhil) $4n$, $8n$ veya $16n$ kromozom takımına sahiptir. Diğer organizmalarda da benzer durumlar vardır. Çiçekli bitkilerin apikal bölgelerinin gövde ve parankima hücreleri çoğu zaman endoploittir. Sivrisinek larvalarının sindirim yüzeyini kaplayan hücreleri $16n$ 'dir. Su yürüyücüsü *Geris*'de salgı bezi hücrelerinde her bir kromozomun 1024 ila 2048'e kadar çok sayıda kopyası vardır. Bu hayvanın 22 kromozomu olduğu düşünülürse bir hücre 40 000'in üzerinde kromozom taşımaktadır.

Endopoliploidinin rolü açık olmamakla beraber, gelişmenin belli bir evresinde veya belli organlarda belli gen ürünlerine duyulan ihtiyacın karşılanmasına yönelik olduğu tahmin edilmektedir. Esasında diploit organizmaların genomlarında bazı genler birden fazla kopya olarak bulunurlar. Yine bazı kromozomların belli bölgeleri belli gelişme evrelerinde çoğaltılmakta (DNA olarak) ve ilgili genlerin ürünlerinin arttırılması sağlanmaktadır. Endoploidi durumunda ise, muhtemelen bütün genlerin ürünlerine duyulan aşırı ihtiyaç karşılanmaktadır.

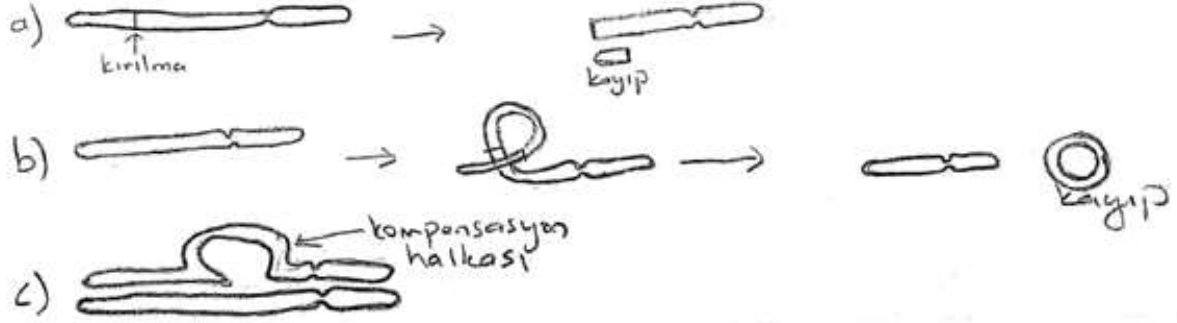
8.2 Kromozom Yapısı ve Düzenlenişindeki Varyasyonlar

İkinci tip kromozomal kusurlar bir veya daha fazla kromozomun önemli kısımlarının silinmesi, parça eklenmesi veya yeniden düzenlenmesiyle oluşan yapısal değişiklikleri kapsar. Bu katagoriye delesyonlar, duplikasyonlar ve yeniden düzenlenmeler dâhildir. Yeniden düzenlenmede bir kromozom parçası ya ters döner (inversiyon) ya aynı kromozom üzerinde yer değiştirir (translokasyon) ya da homolog olmayan kromozomlar arasında parça değişimi olur. Bu olaylar meydana gelirken kromozomlar boyunca rasgele kırılmalar olur, bu kırılma bölgeleri yapışkandır. Yapışkan bölgelerden parçalar birbirine bağlanır. Ancak bağlanma telomerlerden (kromozomların uç kısımları) gerçekleşmez. (Telomer bölgelerinin yapışkanlığı engellenmiştir). Bu yapışmalar orijinal bölgelerden olmazsa (parça orijinal yerine bağlanmadıysa) genetik düzenlenmede ve fenotipte değişiklikler olacaktır. Bu olay eşey hücrelerinde meydana gelmişse nesiller boyu kalıtılacaktır.

8.2.1 Delesyonlar (Silinmeler)

Bir kromozomdan bir parçanın kopup ayrılması delesyon olarak adlandırılır. Delesyon terminal veya interkalar (uçta veya iç kısımlarda) olabilir. İnterkalar bir delesyondan

sonra, mayoz sırasında ilgili iki kromozom eşleştğinde tam kromozomun eşleşemediği bölgede bir halka oluşur, bu halka kayıp halkası veya kompensasyon halkası olarak adlandırılır (Şekil 8.1'e bakınız). Eğer delesyon sonucu çok fazla bilgi kaybolduysa kusur öldürücü olur. Cri-du-chat sendromunda görüldüğü gibi kromozom 5'deki küçük bir kayıp bile büyük etkiye sahip olabilmektedir.

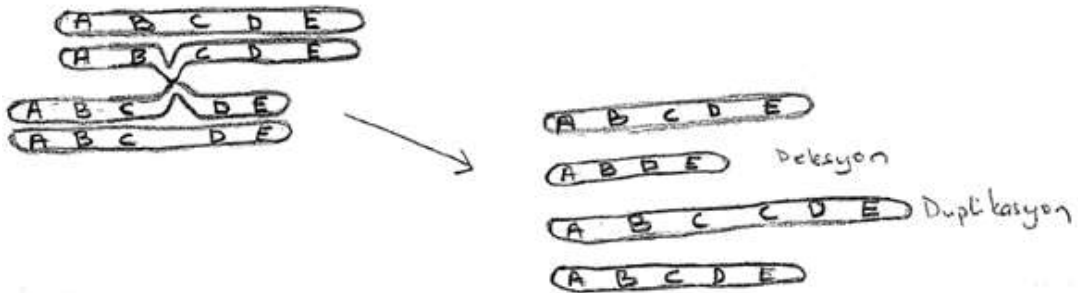


Şekil 8.1: Terminal ve interkalar delesyonlar, ve kompensasyon halkası oluşumu.

8.2.2 Duplikasyonlar

Genetik materyalin herhangi bir parçası, yani kromozomun tek bir lokusu veya daha büyük bir parçası genomda birden daha fazla defa temsil ediliyorsa bu olay duplikasyon olarak adlandırılır. Delesyonda olduğu gibi böyle bir kromozom homoloğu ile eşleştiğinde bir kompensasyon halkası oluşur. Duplikasyon iki şekilde gerçekleşebilir. Birinci şekilde dengesiz bir crossing over sırasında oluşabilir (Şekil 8.2'ye bakınız). Bu durumda eş kromozomlardan biri ilgili bölgede duplike olurken diğerinin ilgili bölgesi silinir (delesyon). İkinci durumda ise mayoz öncesi replikasyon hataları duplikasyona neden olur.

Bazı hücrelerde bütün genlere ihtiyaç duyulmaz, ancak diğer bazılarında çok daha fazla ihtiyaç duyulur. Buna tipik örnek rRNA genidir. Gelişme ve normal fonksiyon sırasında hücreler çok büyük miktarlarda protein sentezlemek zorundadırlar ve bunun için çok sayıda ribozoma ihtiyaç duyulur. Bu ihtiyaç tek bir RNA geni tarafından karşılanamaz. Bu nedenle çoğu organizmanın genomunda çok sayıda rRNA kodlayan DNA bölgesi vardır. Bu DNA bölgeleri **rDNA** olarak adlandırılır. Bu olay genel olarak gen fazlalığı olarak adlandırılır. *E. coli*'de genomun %0.4'ü rDNA'dır ve bu oran rRNA geninin 5-10 kopyasının mevcut olduğunu gösterir. *Drosophila melanogaster*'de haploit genomun %0.3'ü rDNA'dır ve bu bölgeler 130 rRNA geninden oluşur. Tek bir genin duplikasyonu sadece rRNA genine has olmayıp oldukça yaygın bir durumdur.

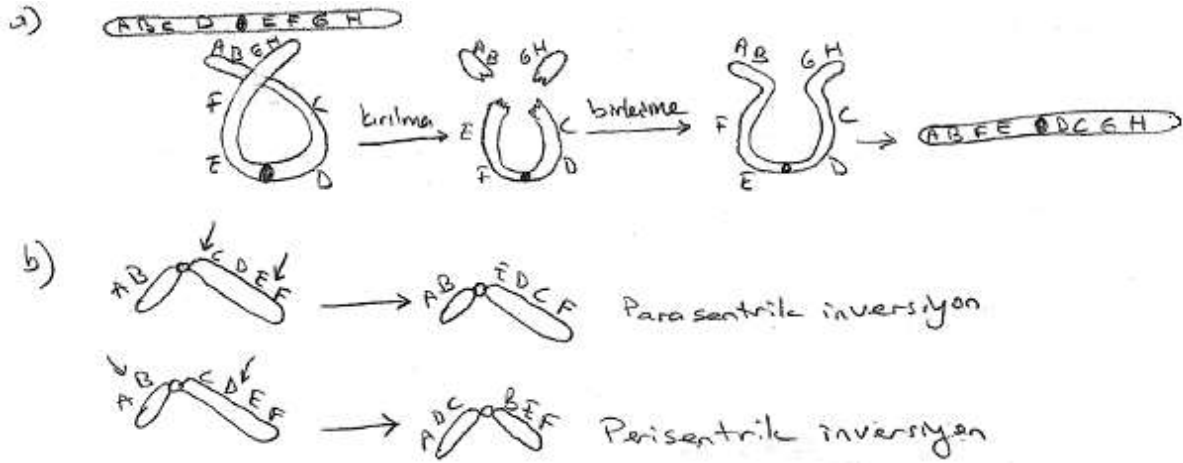


Şekil 8.2: Dengesiz crossing over sonucu duplikasyon ve delesyon oluşumu.

8.2.3 İnversiyon (Ters dönme)

İnversiyon bir kromozomun bir parçasının kromozom içinde 180 derece dönmesi olayıdır. Olayda bir genetik bilgi kaybı olmaz, sadece genetik bilginin yeniden düzenlenmesine neden olur. İnversiyonda bir kromozom üzerinde iki kırılma olur, kırılan parça ters dönerek (180°) tekrar bağlanır. Kırılan parça uzun veya kısa olabilir; sentromeri taşıyabilir veya taşıyamaz. Eğer sentromer yeniden düzenlenen kromozomun bir parçası değilse inversiyon parasentriktir, eğer ters dönen parça sentromeri de taşıyorsa bu perisentrik bir inversiyondur (Şekil 8.3).

Parasentrik inversiyonda gen sırası değişse de kol uzunluğunda değişiklik olmaz. Perisentrik inversiyonda ise kırılmanın konumuna bağlı olarak kromozom kollarının uzunluğu değişebilir. Bu değişiklik mitoz ve mayozun metafaz evresinde gözlemlenebilir.



Şekil 8.3: a) Perisentrik bir inversiyonun oluşum mekanizması, b) Perisentrik ve parasentrik inversiyonların kromozom kol uzunluğuna etki şekli.

8.2.4 Translokasyonlar

Translokasyon bir kromozomun bir parçasının genom içindeki yeni bir yere hareketidir. Bir translokasyon tek bir kromozom üzerinde meydana gelebileceği gibi homolog olmayan kromozomlar arasında da meydana gelebilir. Nonhomolog kromozomlar arasında parça değişimi çift yönlü translokasyon denilen bir yapısal varyasyon tipidir. Kromozom içi translokasyonlarda dört kırık meydana gelirken homolog olmayan kromozomlar arasındaki translokasyonlarda iki kırık oluşur.

İnversiyonlarda olduğu gibi translokasyonlarda da genetik bilgi kaybı ve kazancı olmaz. Translokasyon taşıyan bir bireyin hayatta kalması doğrudan etkilenmez. Bununla beraber çift yönlü translokasyon sonucu oluşan gen pozisyonlarındaki değişimler, mayoz sırasında gametlerin yarısında duplake ve eksik kopyaların oluşmasına neden olur. Bu da dengesiz gametlerin oluşması sonucunu doğurur. Dengesiz gametler genellikle ölümcül sonuçlar doğurur.

İnsanlarda Familial Down sendromunda kromozom 21 kromozom 14'e transloke olmuş durumdadır. Kromozom sayısı 46 olmasına rağmen, kromozom 14'e ekli diğer bir kromozom 21 mevcuttur. Bu durumdaki ebeveynin 46, 21+ durumunun tersine çocuklarında Down sendromu görülme olasılığı vardır.

9 BAKTERİLER VE BAKTERİ VİRÜSLERİNİN GENETİĞİ

Geçmişteki genetik araştırmaların ve bu günkü moleküler genetik çalışmaların büyük kısmı bakteriler ve onların virüsleri ile ilgilidir. Bakteriler, genetik bilgiyi taşıyan ve ökaryotlarınkine yapısal olarak benzemeyen bir “kromozom” a sahiptirler. Prokaryotlar olarak bilinen zarla çevrili bir çekirdeğe sahip olmayan organizmalar içinde yer alırlar.

Virüsler organizmalardan oldukça farklıdırlar. Bazı özellikler bakımından (genetik materyal taşımaları) canlılara benzer olsalar da bağımsız olarak çoğalamamalarından dolayı çoğu yaşambilimci tarafından cansız olarak kabul edilirler. Virüsler çoğalabilmek için diğer hücrelerde parazitleşmek zorundadırlar. Bakteri paraziti olan virüslere **bakteriyofajlar** veya kısaca **fajlar** denilmektedir.

Bakteri ve virüslerin kalıtım özellikleri ökaryotlarınkinden oldukça farklılık gösterebilmektedir. Bakteriler hücrenin büyümesi ve bölünmesi şeklinde gerçekleşen eşeyli olmayan (aseksüel) üreme sekline sahiptirler, bir hücre ikiye bölünerek çoğalır. Buna rağmen eşeyli üremeye benzeyen, yani farklı kaynaklardan gelen genetik bilginin karışımını sağlayan mekanizmalar da vardır. Dolayısıyla bakteri ve bakteriyofajlar farklı tip gen aktarım mekanizmalarına sahiptirler.

Bakterilerde ancak DNA'nın hücre içine iletilmesi durumunda rekombinasyonun olduğu bilinmektedir. Hücre içine DNA iletimi temelde üç farklı şekilde gerçekleştirilir: i) **transformasyon**, sadece çıplak DNA'nın hücreye alınması, ii) **konjugasyon**, plazmit denilen bir kromozom dışı genetik elementin transferi veya bu elementin yardımıyla kromozomun bir parçasının transferi, iii) **transdüksiyon**, bir virüs aracılığıyla DNA transferi. Herhengi bir şekilde transfer edilen DNA molekülleri hücresel genomla integre olabilir veya otonom elementler olarak sitoplazmada varlığını sürdürebilir.

9.1 Mikroorganizmalarla Çalışma

Bakteriler hızla bölünürler ve küçük alanları işgal ederler. Bu nedenle genetik model organizmalar olarak çok kullanışlıdırlar. Hücre ikiye bölünerek çoğalır ve sayıları logaritmik olarak artar (1→2→4→8→16→32...). Çoğu bakteri hareketsizdir ve bir katı besiyerinin yüzeyine ekildiğinde hücre sayıları 10⁷'ye ulaşana kadar çıplak gözle gözlenemezler. Çıplak gözle gözlenebilen bu hücre yığını **koloni** olarak adlandırılır. Her koloni tek bir atasal hücreden köken aldığından bir koloninin üyeleri **klon** (klon hücre) olarak bilinir.

Yabani tip bakteriler **prototrof** olarak bilinir, yani minimal besiyerinde temel bir karbon kaynağını kullanarak ihtiyaç duydukları tüm yapıtaşlarını ve enerjiyi sağlayarak üreyebilirler. Bir veya daha fazla hücresel yapıtaşını sentezleyemeyen bakteri hücresi **oksotrof mutant** olarak bilinir. Sözelimi *met* mutantları metionin sentezleyemezler, dışardan hazır olarak almak zorundadırlar. Diğer bir mutant şekli belli bir enerji kaynağının kullanımı yeteneği ile ilgilidir. Bazı yabani tipler belli bir enerji kaynağını kullanabiliyorken mutantlar kullanamazlar (laktoz⁺, laktoz⁻). Diğer bir mutant kategorisinde yabani tipler bir gelişme baskılayıcısı (antibiyotik, ağır metal gibi) varlığında üreyemez-

ken mutant hücreler üreyebilirler, bu tip mutantlara **direnç mutantları** denir. Bütün bu mutant tipleri genetikçinin farklı suşları ayırt etmesine izin verir. Ayrıca deneylerde kullanılan genom ve hücrelerin (bakteri) takibini mümkün kılan **genetik işaretleyiciler** (genetik marker = genetik belirteç) olarak iş görürler. Bakteri genetiğinde kullanılan bazı genetik simgeler Tablo 9.1’de verilmektedir.

Tablo 9.1: Bakteri genetiğinde kullanılan bazı genetik simgeler.

Simge	Simge ile bağlantılı karakter veya fenotip
<i>bio</i> ⁻	Minimal besiyerine biotin ilavesi zorunluluğu
<i>arg</i> ⁻	Minimal besiyerine arjinin ilavesi zorunluluğu
<i>met</i> ⁻	Minimal besiyerine metionin ilavesi zorunluluğu
<i>lac</i> ⁻	Karbon kaynağı olarak laktozu kullanamaz
<i>gal</i> ⁻	Karbon kaynağı olarak galaktozu kullanamaz
<i>str</i> ^r	Streptomisine dirençli
<i>str</i> ^s	Streptomisine duyarlı

9.2 Bakteriyel Konjugasyon

Bakteriler eşeyli üreme ve rekombinasyona benzer her hangi bir sürece sahip midir? 1946 yılında J. Lederberg ve E. Tatum tarafından zekice tasarlanmış ve bakterilerde eşey benzeri bir sürecin varlığını gösteren deneyler yapılmıştır. Bu araştırmacılar iki *Escherichia coli* suşuyla çalıştılar. Suş A minimal besiyerine eğer metionin ve biotin eklenirse, suş B’de treonin, lösin ve tiamin eklenirse üreyebilirler:

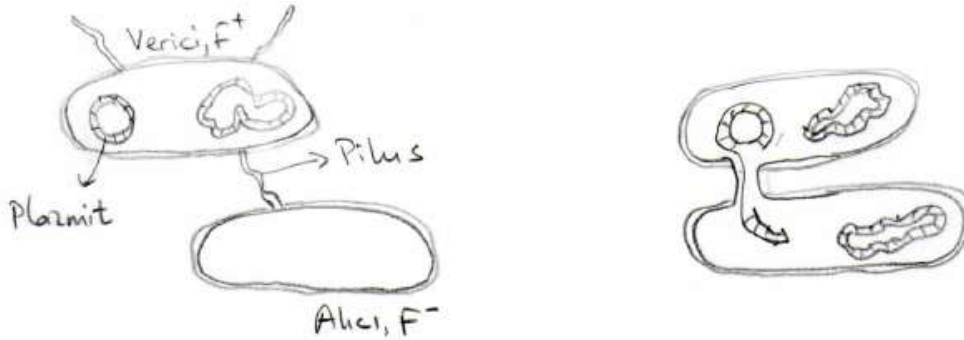
Suş A: *met*⁻ *bio*⁻ *thr*⁺ *leu*⁺ *thi*⁺

Suş B: *met*⁺ *bio*⁺ *thr*⁻ *leu*⁻ *thi*⁻

Suş A ve suş B bir temel karbon kaynağı içeren minimal besiyerine ayrı ayrı ekildiklerinde, her ikisi de oksotrof mutant olduklarından koloni oluşturamamışlardır. Bu iki suş birbiriyle karıştırılıp kısa bir süre bekletildikten sonra minimal besiyerine ekildiklerinde az sayıda ($1/10^7$) koloni üreyebilmiş yani prototrofik özellik göstermiştir. Dolayısıyla minimal besiyerinde üreyebildiklerine göre bunlar yabancı tip olmalıydılar. Bu sonuç iki oksotrofun genomları arasında rekombinasyon meydana geldiğini, böylece prototrofların meydana geldiğini göstermektedir.

Prototrofluğun her iki suş tarafından ayrı ayrı sentezlenen bileşiklerin yardımıyla oluştuğu görüşüne karşı daha sonraları bir deney ile cevap verilmiştir. Hücrelerin doğrudan temas edemediği ancak besiyerinin geçebildiği bir U borusu düzeneğinde iki mutant suş üretilmiş ve suşların hiç birinin prototrofluğa geçiş yapamadıkları belirlenmiştir. Dolayısıyla oksotrof hücrelerin prototrof hale gelebilmeleri için hücrelerin fiziksel temasının olmasının gerektiği ortaya çıkmış, prototrofiye geçişte bir çeşit genom birleşmesinin gerçekleştiği yani rekombinasyonun oluştuğu anlaşılmıştır. Bakteri hücrelerinin, DNA transferi için fiziksel olarak birleştikleri bu olay **konjugasyon** olarak adlandırılmaktadır.

1953 yılında W. Hayes yukarıda söz edilen “çaprazlama”da eşlerden sadece birinin genomunun bir kısmını veya tamamını diğer hücreye transfer ettiğini belirledi. Bu durumda hücrelerden birinin **verici** (donor) diğerinin de **alıcı** (receptient) olarak iş gördüğü anlaşılmıştır. Bu durum eşlerin eşit şekilde katkıda bulunduğu ökaryotik çaprazlamalardan oldukça farklıdır. Yapılan deneylerde DNA transfer etme yeteneğinin kaybedilip tekrar kazanılabildiği ve transferin hızla gerçekleştirilebildiği belirlendi. Bu durum, bazı faktörlerin bakteri hücrelerine bulaşıcı bir şekilde transferinin gerçekleştirildiğini düşündürdü. Sonuçta vericilik yeteneğinin bir fertilitite (F) faktörü (üretkenlik faktörü) tarafından gerçekleştirilen kalıtsal bir durum olduğu ileri sürülmüştür. F faktörünü taşıyan suşlar transfer gerçekleştirebilirler ve **F⁺** olarak adlandırılırlar (Şekil 9.1).

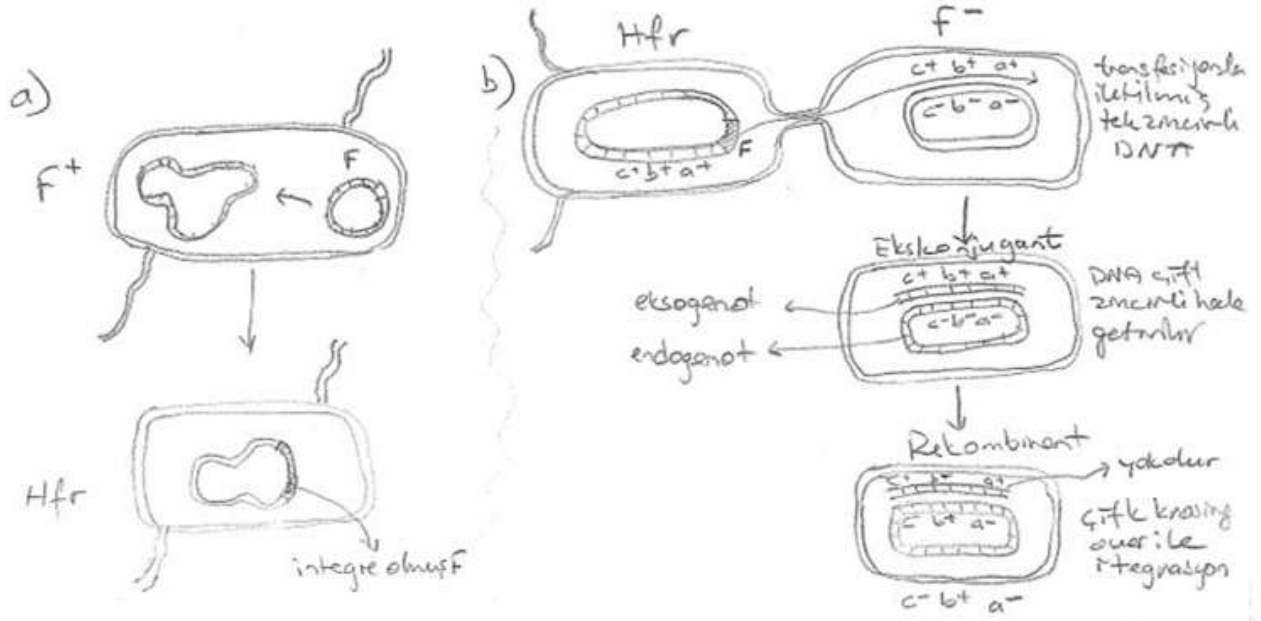


Şekil 9.1: Konjugasyon. Pilus iki bakteriyi çekerek yaklaştırır, sonra iki hücre arasında bir köprü oluşur ve bu köprünün açıklığından tek zincirli DNA alıcı hücreye geçer.

Bugün bir F faktörünün bakteri hücrelerinde bulunan otonom olarak çoğalan halkasal DNA molekülleri olan **plazmit**lerin bir çeşidi olduğunu biliyoruz. Plazmitler sitoplazmada kromozomdan bağımsız olarak replike olurlar. F plazmiti F pilusu sentezini gerçekleştirir. F pilusları alıcı hücreyle teması sağlayan hücre yüzey uzantılarıdır. Verici hücre F piluslarıyla alıcı hücreye bağlanıp iki hücreyi birbirine yaklaştırır (Şekil 9.1). F plazmiti üzerinde transfer orijini denilen belli bir noktadan DNA zincirlerinin biri kopar ve **dönen halka replikasyonu** denen bir mekanizma ile sağlam halka dönerken kırılan zincir alıcı hücreye geçer. Alıcı hücreye geçen ve verici hücrede kalan tek zincirler çift zincirli hale getirilir. Böylece eşleşen her iki hücre de F plazmitine sahip olur, F⁻ alıcı hücre de F⁺ verici hale geçer.

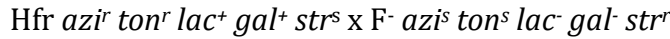
F⁺ suşlarından bazılarının normal F⁺ suşlarından daha sıklıkla rekombinasyona neden olduğu da bilinmektedir. **Hfr** (High frequency of recombination) olarak isimlendirilen bu suşlar F plazmitinin hücre genomuna integrasyonu ile oluşan suşlardır (Şekil 9.2a). F⁺ x F⁻ çaprazlarında F⁻ ataların çok büyük bir çoğunluğunun F⁺'ya dönüşmesine rağmen Hfr x F⁻ çaprazlarında F⁻ suşlar ne F⁺ suşa ne de Hfr suşa dönüşmemektedir. Hfr suşlarda F DNA'sının orijin kısmından zincirlerden biri koparak hücreler arası temas bölgesinden F⁻ hücreye geçer. Tam bir F DNA'sının alıcı hücreye geçebilmesi için bütün kromozomun alıcı hücreye transfer edilmesi gerekir ki bu normal şartlarda gerçekleşmez. Dolayısıyla tam bir F plazmit DNA'sı alıcı hücreye transfer edilemez. Verici durumdaki Hfr suş kromozomundaki tek zincirli bölgeler çift zincirli hale getirilir ve hücre Hfr olarak kalır (Şekil 9.2b). Alıcı hücreye transfer edilen tek zincirli DNA çift zincirli hale getirilir. Transfer edilen bu DNA ile homolog olan alıcı genom bölgesi arasında rekombi-

nasyon gerçekleşebilir. Rekombinasyonun gerçekleşmemesi durumunda transfer edilen DNA zamanla yok olacaktır.

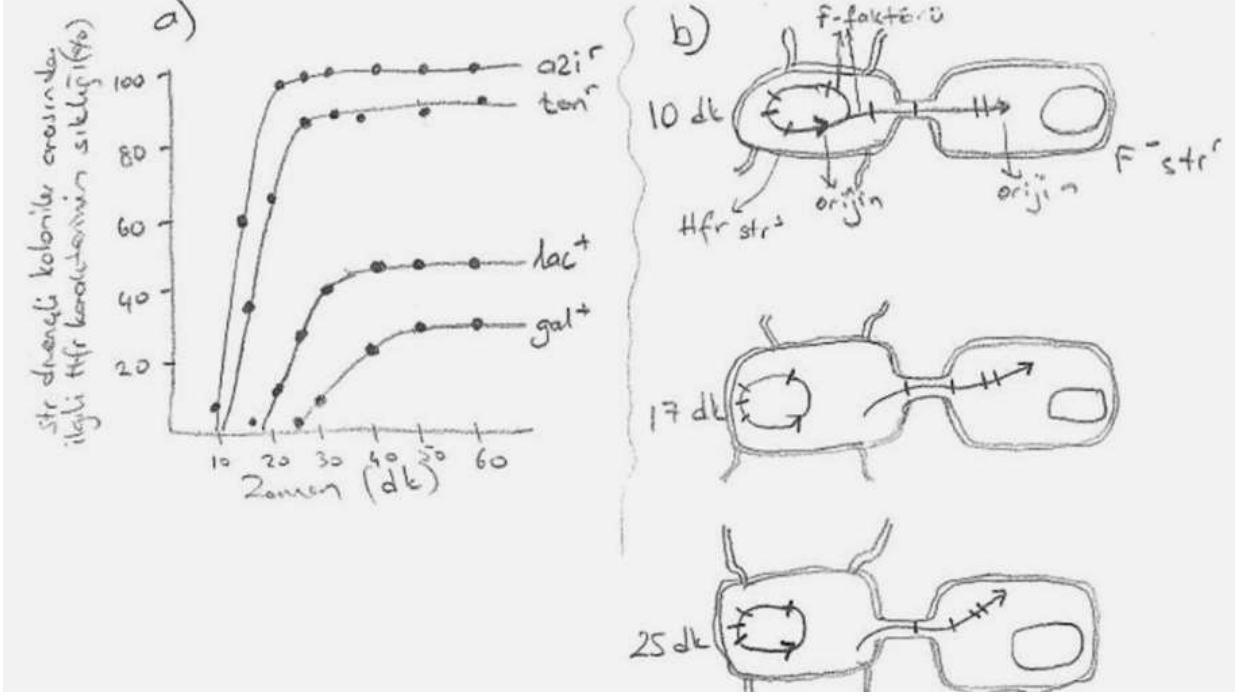


Şekil 9.2: a) Hfr oluşumu. Bir F faktörü nadir olarak *E. coli* genomuna integre olur ve Hfr suşu oluşur. b) Bakteriyel konjugasyon sonrası rekombinasyon. Verici kromozomunun tek zincirli parçasının alıcıya transferi ve alıcı kromozomuyla rekombinasyonu.

Hfr hücrenin genleri transfer orijininin den itibaren kromozom üzerindeki konumlarına göre sırasıyla alıcı hücreye geçerler: Önce orijine yakın gen sonra sıra ile daha uzak olanlar. Konjugasyon sırasında belli aralıklarla konjugasyon karışımından örnekler alınarak blenderle karıştırılırsa hücrelerin bağlantısı kopar ve transfer durur. Bu olay **durdurulmuş eşleşme** olarak adlandırılır. Sonra alınan örnekler katı besiyerine ekilir ve genetik işaretleyici karakterler aranır. Aranan genetik işaretleyicileri taşıyan hücreler **ekskonjugant** olarak adlandırılır:



Bu çaprazlamada ekskonjugantlar streptomisin içeren besiyerlerinde geliştirilerek hangi tip işaretleyicileri taşıdıkları analiz edilir. Her bir allel F^- alıcı hücrelerde eşleşme başladıktan belli bir süre sonra görülür. Verici allelleri alıcı hücrelere orijinden itibaren sırayla taşıdığına göre bir ekskonjugant popülasyonunda allellerin alıcı hücrelerde görülme sıklığı orijinden uzaklıklarıyla doğru orantılı olarak azalacaktır (Şekil 9.3).



Şekil 9.3: Durdurulmuş eşleşme konjugasyon deneyi. a) Eşleşme sonrasında ekskonjugantlar arasında verici allellerinin zamana bağlı sıklığını gösteren grafik. b) Zamana bağlı olarak genetik işaretleyicilerin şematik görünümü.

Hfr allellerinin alıcı hücrelerde sıralı olarak görülmesi ve zamana bağlı olarak görülmeleri sıklıklarındaki farktan faydalanılarak bakteriyel genlerin haritalanması mümkündür (Şekil 9.3'ü inceleyiniz). Bakteri kromozomu üzerinde F plazmitlerinin farklı bölgelere integre olmasıyla oluşmuş farklı tip Hfr suşları kullanılarak farklı kromozom bölgelerinin haritalanması mümkündür.

Bakterilerdeki rekombinasyon olayı ökaryotlardaki gibi tam bir kromozomal eşleşmeyle gerçekleşmez. Alıcı hücrenin (F⁻) kromozomu rekombinasyona katılır ve **endogenot** olarak adlandırılır. Hfr vericiden sağlanan tam olmayan kromozom parçası ise **eksogenot** olarak adlandırılır. DNA eşleşmesi ve rekombinasyon tam bir kromozom olan endogenot ile başka bir kromozomun parçası olan eksogenot arasında gerçekleşir. Bu durumda hücre (eksogenot bölgesi bakımından) kısmi olarak diploittir yani **merozigottur**. (Herhangi bir şekilde genomun belli bölgesinin iki kopyasını taşıyan bakteri hücreleri de merozigot olarak adlandırılır).

Bazı Hfr suşlarında F plazmiti kromozomdan ayrılabilen ve integrasyon öncesindeki otonom haline dönmektedir. Bu ayrılma bazen tam doğrulukta olmamakta, plazmitin yapısına bir miktar genomik DNA da katılmaktadır. Yapısında genomik DNA da taşıyan bu F plazmitlerine **F' plazmitleri** denmektedir.

9.2.1 R Plazmitleri (Direnç plazmitleri)

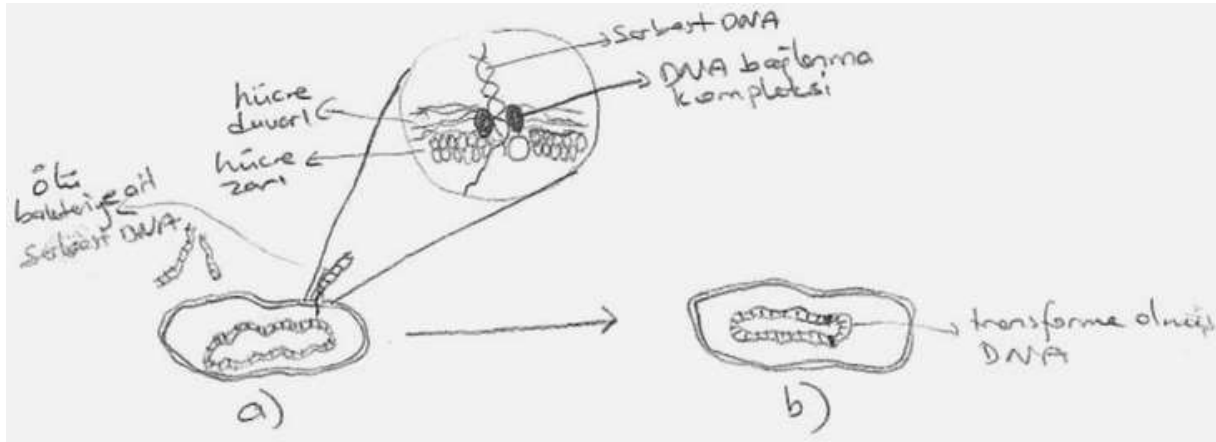
İlk defa 1950'de, dizanteriye neden olan *Shigella* bakterisinin hastalarda hızla penisilin, tetrasiklin, sulfonik asit, streptomisin ve kloramfenikole direnç kazandığı ve bu direncin bulaşıcı bir şekilde duyarlı bakteriler arasında hızla yayıldığı belirlenmiştir. Bu direncin sitoplazmada bulunan konjugatif plazmitlerden kaynaklandığı ve sadece *Shigel-*

İntegre olan bu DNA parçasının genotipi alıcı kromozomunun ilgili bölgesinden farklı ise integrasyon sonrasında alıcı hücrenin genotipi kalıcı olarak değişir. Bu olay **transformasyon** olarak bilinir. (Not: Transformasyon terimi ileri ökaryotlarda kanserleşme sürecini ifade etmek üzere kullanılır. Bu organizmalarda dışardan gelen DNA parçalarının genoma integrasyonu ise transfeksiyon olarak adlandırılır. Halbuki transfeksiyon terimi prokaryotlarda bir viral DNA ile transformasyonu ifade etmek için kullanılır).

Bakteriyel transformasyonla ilgili tarihi deneyler 1928 yılında Griffith ve 1944 yılında Avery ve MacLeod tarafından gerçekleştirilmiş olup bu deneyler sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak incelenecektir.

Transformasyonu sağlayan DNA molekülü alıcı hücre kromozomuna konjugasyondaki Hfr x F⁻ çaprazlamasındaki gibi bir süreçle integre olur (Şekil 9.5). Bununla beraber konjugasyonda DNA transferi canlı bir hücreden canlı bir hücreye doğru gerçekleşirken, transformasyonda belli bir harici DNA molekülü alıcı hücrenin hücre duvarı ve plazma zarından hücre içine alınmaktadır.

Transformasyon bakteriyel araştırmalarda çok farklı amaçlar için gerçekleştirilen DNA transferinde kullanılmaktadır. Birçok bakteri manupile edilmiş DNA'nın transformasyonuna izin vermektedir. Bu kolay yöntem bugün ökaryotik hücrelerde de DNA nakli için yaygın olarak kullanılmaktadır.



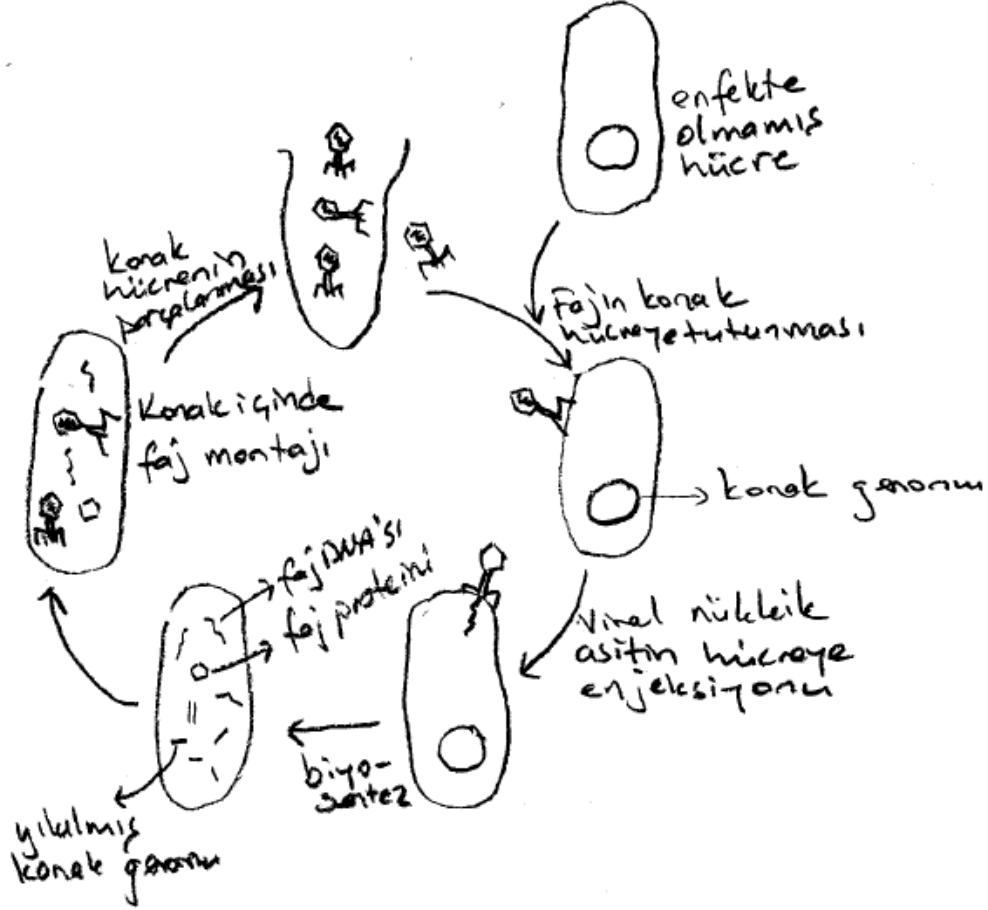
Şekil 9.5: Transformasyon. a) Bakteri ölü bir hücreden bırakılmış serbest DNA'yı alır, b) bu DNA alıcı hücre genomuna integre olur.

9.4 Bakteriyofaj Genetiği

Bakteriyofajlar (bakteri yiyen) bakterileri enfekte eden virüslerdir. Bakteri virüsleri üzerine yapılan çalışmalar, hayvan ve bitki virüslerinin araştırılmasında model sistem olarak kullanılır. Bakterilerin çoğu bakteriyofaj saldırısına açıktır. Bir faj parçacığı protein yapısında bir örtü ile çevrelenmiş nükleik asit (DNA veya RNA) "kromozom"dan meydana gelmiştir. Bakteri virüsleri cins isimleri yerine simgelerle gösterilir: Faj T4, faj λ, faj P1, faj P22 gibi.

Viral enfeksiyon sırasında virüs bakteriye tutunur ve genetik materyalini hücre içine enjekte eder. Faj genetik bilgisi hücresel genomu parçalayarak yıkar ve hücresel mekanizmaları kontrol altına alır. Hücresel mekanizmaların yardımıyla yeni viral genomlar, örtü proteinleri, kuyruk yapıları ve diğer gerekli viral yapıtaşları ve enzimler sentezlenir. Kullanılan genetik bilgi virüs genomundan sağlanır. Sentezlenen yeni virüs

yapıtaşları ve genomlar yeni virüs parçacıkları şeklinde monte edilir, bakteri hücresi (konak=konukçu) parçalanır (lizis) ve yeni virüs parçacıkları serbest kalır (Şekil 9.6). Bu tip enfeksiyon oluşturan virüslere **virü lent virüsler**, bu tip viral enfeksiyona da **litik enfeksiyon döngüsü** denir. Serbest kalan bu virüs parçacıkları çevredeki diğer bakteri hücrelerini enfekte eder ve olaylar bu şekilde peş peşe devam eder.



Şekil 9.6: Genel bir bakteriyofaj litik döngüsü.

Katı besiyerinin yüzeyine yayma ekim yöntemiyle bakteri ekimi yapılırsa yüzey bir bakteri tabakasıyla kaplanacaktır. Bu yapıya **bakteri çayırı** (lawn) denmektedir. Bir bakteri çayırı virüslerle enfekte edildiğinde çayır içinde belli bir noktadaki bir bakteri hücresinde viral enfeksiyon başlar. Sonra enfeksiyon komşu hücrelere yayılır ve enfeksiyon noktasında görülebilir büyüklükte parçalanmış hücrelerin bulunduğu bir bölge şeffaf olarak görülür. Bu bölgeler **plak** (plaq) olarak adlandırılır. Böyle bir plak virüsün genotipine göre büyük veya küçük, açık veya donuk olabilmektedir. Dolayısıyla plak morfolojisi bir faj karakteridir ve genetik seviyede analiz edilebilir. Diğer bir faj karakteri konak (konukçu) aralığıdır; fajlar enfekte edebildikleri bakteriyel suşlara göre de farklılık gösterirler.

İki fajın genotipi (farklı genotiplere sahip iki faj!) çaprazlanabilir. Orijinal olarak A. Hershey tarafından gerçekleştirilen iki T2 faj genotipi çaprazlamasını inceleyelim:

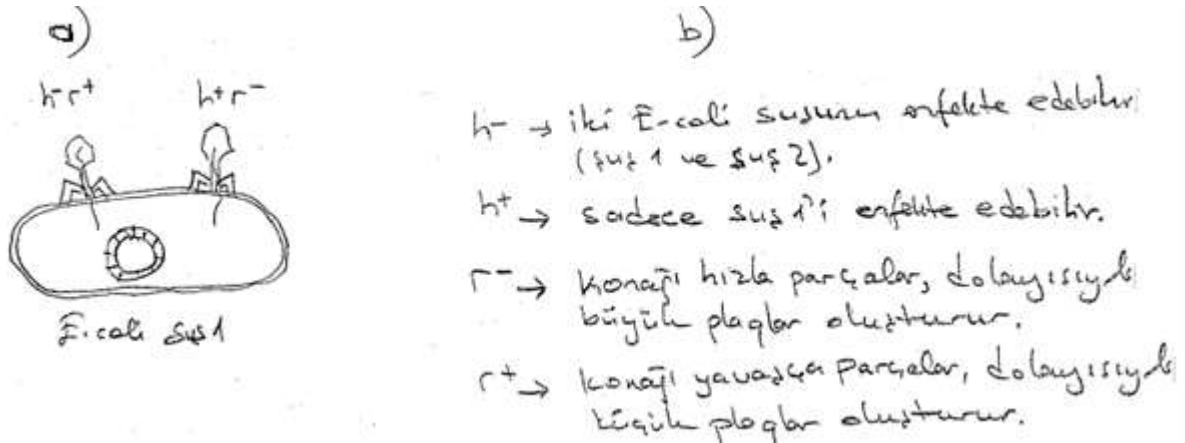
$$h^{-}r^{+} \times h^{+}r^{-}$$

- h^- iki farklı *E. coli* suşunu (suş 1 ve suş 2 diyelim) enfekte edebilir,
- h^+ sadece suş 1'i enfekte edebilir,
- r^- hücreleri hızla parçalar, dolayısıyla büyük plaqlar oluşturur,
- r^+ hücreleri yavaşça parçalar, küçük plaqlar oluşturur.

Böyle bir çaprazlama her iki virüsü de aynı hücreye enfekte etme esasına dayandığından **karışık enfeksiyon** veya **çiftli enfeksiyon** olarak adlandırılır. Çaprazlamayı gerçekleştirmek üzere her iki atasal faj suş 1'e enfekte edilir. Belli bir süre sonra yeni oluşan virüsler karışık olarak izole edilerek suş 1 ve suş 2'nin birlikte bulunduğu bir bakteri çayırına enfekte edilir. Bu enfeksiyon sonrasında dört farklı fenotip elde edilir ve her plaq tipinin sayısı belirlenir: atasal plaqlar h^-r^- ve h^+r^- , rekombinant plaqlar h^-r^+ ve h^+r^+ (Şekil 1.7). Rekombinantların sıklığı (RS) aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

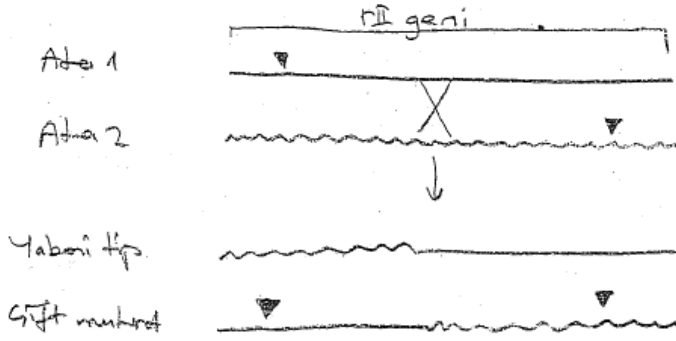
$$RS = \frac{(h^-r^+) + (h^+r^-)}{\text{Toplam plak}}$$

Faj kromozomunun doğrusal olduğunu varsayarsak tek crossing over ile rekombinantlar oluşur. Faj çaprazlamaları bazı genetik karışıklıklar gösterse de sonuçta RS hesaplaması geçerli bir harita uzaklığı değeri verir.



Şekil 1.7: a) İki faj tarafından bir *E. coli* hücresinin çiftli enfeksiyonu. b) $h^-r^+ \times h^+r^-$ çaprazlaması sonucu oluşan plaq fenotipleri.

Astronomik sayıda fajın rekombinasyon analizlerinde kullanılabilmesinden dolayı nadiren meydana gelen (bir birine çok yakın iki nokta arasında) rekombinasyon olaylarının da gözlenebilmesi mümkündür. 1950'lerde S. Benzer T4 fajının *rII* geni içindeki mutant bölgelerin haritasını yapmıştır. Farklı *rII* mutant alleller kendiliğinden oluşmakta ve mutant bölgeler gen içinde farklı pozisyonlarda bulunabilmektedir. İki farklı *rII* mutantı ($rII^- \times rII^-$) çaprazlandığında mutant bölgeler arasında nadiren crossing over oluşur ve yabancı tip fenotipe sahip rekombinantlar oluşur (Şekil 9.8).



Şekil 9.8: *rII* gen içi mutantların rekombinasyonu sonucu yabani tip *rII*⁺ geninin oluşumu.

rII⁺ rekombinantların sayısı mutasyon pozisyonları arasındaki uzaklıkla doğru orantılı olacaktır. Benzer, bu nadir rekombinantları astronomik sayıdaki yavru fajlar arasından zekice bir yolla ayırt etmiştir. *rII* mutantları *E. coli* suş K içinde enfeksiyon gerçekleştiremez. Diğer suşta (*E. coli* suş B) çiftli çaprazlamayı yapıp astronomik sayıda yavru virüs elde ettikten sonra, bu virüsleri K suşuna enfekte etti. K suşunda sadece nadir rekombinasyonlar sonucu oluşan *rII*⁺ fajlar enfeksiyon yapabilir. Belirlenen plak sayısı, rekombinasyon sıklığının hesabedilmesinde kullanılabilir. Benzerin uyguladığı, aynı gen içinde meydana gelen mutasyonların pozisyonlarının belirlenmesi (haritalanması) yöntemi, herhangi bir gen için uygulanabilir. Ancak bu gün için DNA dizileme teknikleriyle mutant bölgeler daha hızlı ve etkili bir şekilde belirlenebilmektedir.

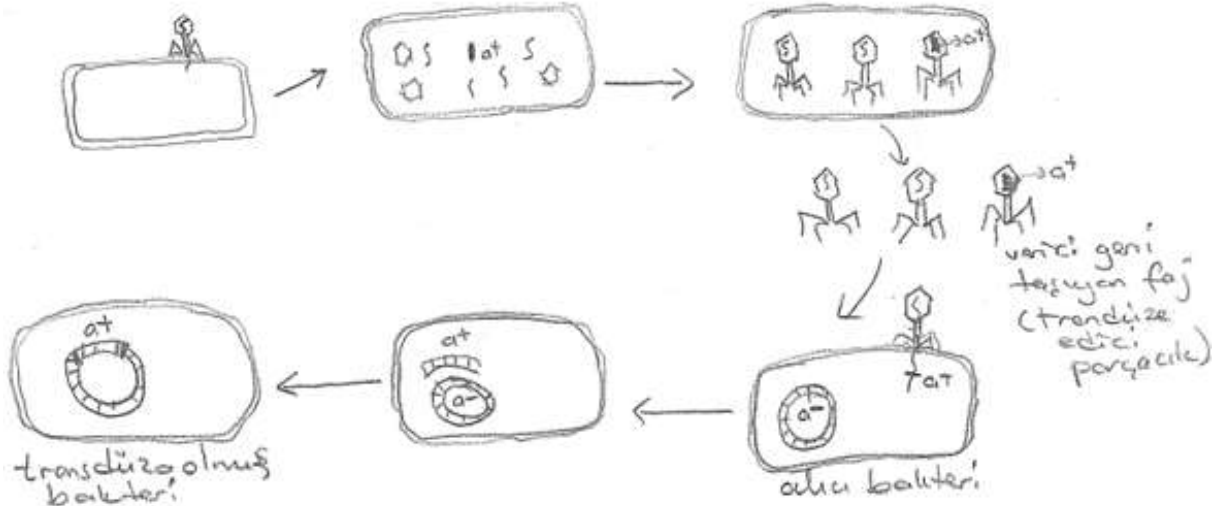
9.5 Transdüksiyon

Bazı fajlar bakteriyel genleri alarak bunları diğer bir bakteriye taşıyabilirler. Bu olay **transdüksiyon** olarak isimlendirilir. Transdüksiyon Hfr kromozom transferi, F' plazmit transferi ve transformasyon gibi bakteriler arasında genomik DNA transferinin diğer bir şeklidir. Transdüksiyon, 1951 yılında J. Lederberg ve N. Zinder tarafından *Salmonella typhimurium* bakterisinde rekombinasyon araştırılırken, P22 fajı aracılığı ile genomik DNA aktarımının gerçekleştiği gösterilerek keşfedilmiştir.

Transdüksiyon olayını anlayabilmek için iki tip faj döngüsünü tanımak gerekir. **Virüsent fajlar** konak hücreyi hızla parçalayan ve öldüren fajlardır. **İlımlı fajlar** ise konak hücre içinde onu öldürmeden belli bir süre kalabilen fajlardır. Bu sırada ılımlı fajlar DNA'larını ya genoma integre ederler ya da plazmitler gibi sitoplazmada otonom olarak kalırlar. Bakteri genomuna integre olmuş bir ılımlı virüs genomu **profaj** olarak adlandırılır. Bu şekilde sessiz (enfeksiyon süreçleri devam etmeyen) bir fajı taşıyan bakteri hücresi ise **lizojen**, bu tip enfeksiyon da **lizojenik enfeksiyon** olarak adlandırılır. Sadece ılımlı fajlar transdüksiyon yapabilirler. İki tip transdüksiyon vardır: genel transdüksiyon ve özelleşmiş transdüksiyon. Genel transdüksiyonda bakteri genomunun herhangi bir bölgesi transdüze edilirken (virüs aracılığıyla transfer edilirken) özelleşmiş transdüksiyonda genomun özgül bir parçası transdüze edilir.

Genel transdüksiyonda bir seri olay gerçekleşir. Buna tipik örnek P1 fajıdır. Litik döngü sırasında bakteriyel genom parçalara ayrılır. Enfeksiyonun sonuna doğru, yeni virüs parçacıkları oluşturulurken, nadiren virüs parçacığı içine yanlışlıkla viral DNA değil hücresel genomik DNA paketlenir. Bu olay transdüksiyon yapıcı parçacığın kaynağını oluşturur. Transdüksiyon yapıcı bu faj parçacığı (genomik DNA'yı taşıyan faj) yeni bir

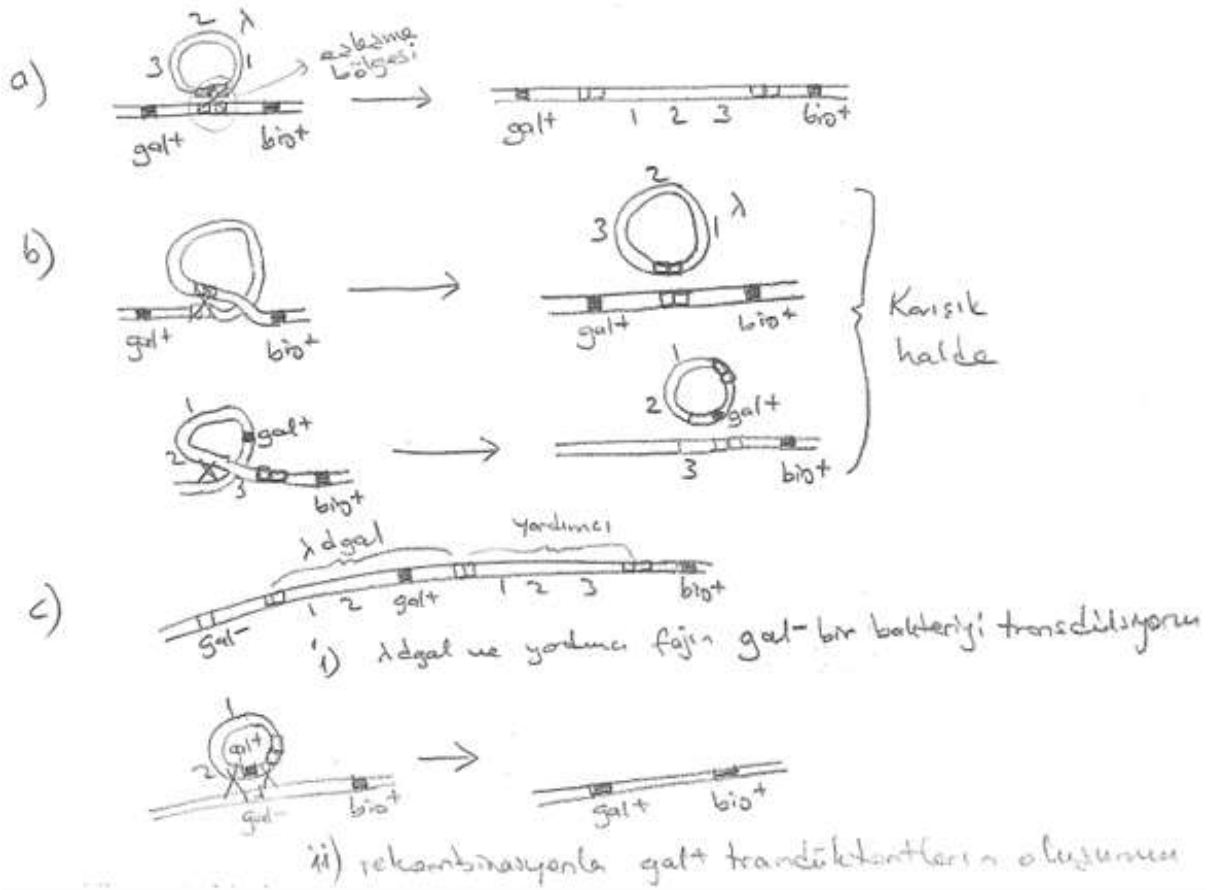
hücreyi enfekte ettiğinde taşıdığı DNA alıcı hücrenin genomu ile integre olur ve böylece transdüksiyon gerçekleşir (Şekil 9.9). Gerçekte çok küçük sayıda faj parçacığı (1/10 000) verici hücre genlerini taşır. Genel transdüksiyon birbirine yakın genlerin bağlantı analizleri ve kromozom haritalama amacıyla da kullanılabilir.



Şekil 9.9: Genel transdüksiyon mekanizması. Gerçekte çok küçük sayıda (1/10 000) yavru faj verici hücre DNA'sı taşır.

Özelleşmiş transdüksiyonda bakteriyel genoma integre olmuş virüsler aracılığı ile transdüksiyon gerçekleştirilir. *E. coli* λ fajı buna tipik örnektir. Bu virüsler *E. coli* genomunun özgül bölgelerine integre olur. Profaj genomdan ayrılırken bazen tam doğru bölgeden ayrılmaz, hücresel genomun bir parçasını da alarak ayrılırlar. (Hücresel genomdan aldığı DNA bölgesi kadar kendi genomundan kaybeder). Hücresel genomdan virüsün yapısına katılan DNA bölgesindeki genler (verici genleri) sonraki enfekte edilen hücreye (alıcı hücre) taşınır. Verici DNA'sı ile homolog olan alıcı genomu arasında rekombinasyon gerçekleşir.

λ kromozomu ve bakteriyel kromozom (her ikisi de halkasal!) tek crossing over ile integre olur. Bu integrasyon noktası hücresel genomda λ **eklenme bölgesi** denilen bir bölgeden gerçekleşir. *E. coli* genomunda λ eklenme bölgesi *gal* ve *bio* genleri arasındaki bölgededir. İntegrasyondan sonra ayrılma halkası oluşurken ya tam doğrulukta bir ayrılma halkası oluşur, λ genomu tam olarak ayrılır. Ya da hatalı bir halka oluşur *gal* geni de (veya *bio* geni de) ayrılarak yeni virüs parçacığı içinde yer alır. Bu durumda normal λ parçaları ve *dgal* λ (defektif virüs= transdüksiyon oluşturucu parçacık) oluşur. (Bazen defektif virüs parçacığı λ *dgal* olarak da simgelenir). *dgal* λ yardımcı virüs denilen normal λ fajlarının varlığında bir alıcı hücreyi enfekte eder. Alıcı hücre *gal*⁻ ise *dgal* λ ile taşınan *gal*⁺ DNA bölgesiyle rekombinasyon gerçekleşir ve alıcı hücre transdüksiyonuna uğrar (Şekil 9.10).



Şekil 9.10: λ fajında özelleşmiş transdüksiyon mekanizması. a) Lizojen oluşumu, b) Profajın genomdan ayrılması, normal ve yanlış ayrılma, c) Genomdan ayrılan defektif virüsün alıcı bir hücreyi (sonraki enfekte edilen hücre) transdüksiyona uğratması.

9.6 Bağlantı Haritası ve Fiziksel Harita

Durdurulmuş eşleşme, rekombinasyon haritalama, transformasyon ve transdüksiyon haritalama tekniklerinin birlikte değerlendirilmesiyle çok ayrıntılı bakteri kromozom haritaları oluşturulmuştur. 1963 yılında 100 *E. coli* geni haritalanmıştır (Şekil 9.11). 1991'e gelindiğinde 1400 gen haritaya yerleştirilmiştir. Kromozomun ilk 5 dakika bölgesindeki genler Şekil 9.12a'da gösterilmiştir. 1997'ye gelindiğinde *E. coli* genomunun tamamının nükleotit dizisi belirlenerek genlerin kromozom üzerindeki konumları fiziksel olarak belirlenmiştir. Şekil 9.12b'de genomun 60 dakika civarındaki bölgesinin fiziksel ve genetik haritaları karşılaştırılmıştır. Şüphesiz bir şekilde genetik harita ve fiziksel harita arasındaki eşleşme oldukça yakındır.

Şekil 1.11: *E. coli* kromozom haritası. a) 1963 yılında yapılmış 100 genin yerleştirildiği genetik harita. Halkaların iç kısımlarındaki rakamlar dakika olarak harita birimini ifade eder.

Şekil 1.12: *E. coli* kromozom haritası. a) 1990 yılında yapılmış 100 dakikadan oluşmuş *E. coli* kromozom haritasının 5 dakikalık biriminin bağlantı haritası. b) Genomun 60-61 dakika bölgesinin genetik ve fiziksel haritalarının ilişkisi. 1990 bağlantı haritası ile 1997 fiziksel harita karşılaştırılmıştır.

10 KAYNAKLAR

1. **Concepts of Genetics.** W.S. Klug, M.R. Cummings. Macmillan 1991, New York.
2. **Genetics.** P.J. Russel Fourth Edition. Harper Collins College Publishers 1996, New York.
3. **Genetik Analize Giriş.** A.J.F. Griffiths, S.R. Wessler, S.B. Carroll, J. Doebley. Onuncu baskıdan çeviri. Çev. ed. E.D. Özsoy. Palme Yayıncılık 2014, Ankara.
4. **Genetik Kavramlar.** W.S. Klug, M.R. Cummings. Sekzinci baskıdan çeviri. Çev. ed. C. Öner. Palme Yayıncılık 2009, Ankara
5. **Human Genetics. The Molecular Revolution.** E.H. McConkey. Jones and Bartlett Publishers 1993, Boston.
6. **Introduction to Genetic Analysis.** A.J.F. Griffiths, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, D.T. Suzuki, J.H. Miller. Eighth Edition. W.H. Freeman and Company 2004, New York.
7. **Modern Genetics.** F.J. Ayala, J.A. Kiger Jr. Second Edition. The Benjamin/Comings Company 1984, Menlo Park, California.
8. **Genetics Problem Solving Guide.** W.R. Wellnitz. WCB Publishers 1995, Dubuque.
9. **Genetics: Questions and Problems.** J. Cuspira, G. W. Walker. McGraw-Hill Book Company 1973, New York.