

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/338375427>

Genetik Danışmanlık

Chapter · October 2019

CITATIONS

0

READS

86

1 author:



İlhami Gök

Kafkas University

26 PUBLICATIONS 58 CITATIONS

SEE PROFILE

Genetik ve Biyoteknoloji

Editör: Doç. Dr. Arzu ÖNEL



Editör: Doç. Dr. Arzu ÖNEL

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ

ISBN 978-605-241-988-5

DOI 10.14527/9786052419885

Kitap içeriğinin tüm sorumluluğu yazarlarına aittir.

© 2019, PEGEM AKADEMİ

Bu kitabın basım, yayım ve satış hakları Pegem Akademi Yay. Eğt. Dan. Hizm. Tic. AŞ'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri, kapak tasarımı; mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ya da başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Bu kitap T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır. Okuyucularımızın bandrolü olmayan kitaplar hakkında yayınevimize bilgi vermesini ve bandrolsüz yayınları satın almamasını diliyoruz.

Pegem Akademi Yayıncılık, 1998 yılından bugüne uluslararası düzeyde düzenli faaliyet yürüten **uluslararası akademik bir yayınevidir**. Yayımladığı kitaplar; Yükseköğretim Kurulunca tanınan yükseköğretim kurumlarının kataloglarında yer almaktadır. Dünyadaki en büyük çevrimiçi kamu erişim kataloğu olan **WorldCat** ve ayrıca Türkiye'de kurulan **Turcademy.com** ve **Pegemindeks.net** tarafından yayınları taranmaktadır, indekslenmektedir. Aynı alanda farklı yazarlara ait 1000'in üzerinde yayını bulunmaktadır. Pegem Akademi Yayınları ile ilgili detaylı bilgilere <http://pegem.net> adresinden ulaşılabilir.

I. Baskı: Ekim 2019, Ankara

Yayın-Proje: Şehriban Türüldür
Dizgi-Grafik Tasarım: Ayşe Nur Yıldırım
Kapak Tasarım: Pegem Akademi

Baskı: Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık
Reklam San Tic. Ltd. Şti.
İstanbul Cad. İstanbul Çarşısı 48/48
İskitler - Ankara (0312 341 36 67)

Yayıncı Sertifika No: 36306
Matbaa Sertifika No: 25931

İletişim

Karanfil 2 Sokak No: 45 Kızılay / ANKARA
Yayınevi: 0312 430 67 50 - 430 67 51
Dağıtım: 0312 434 54 24 - 434 54 08
Hazırlık Kursları: 0312 419 05 60
İnternet: www.pegem.net
E-ileti: pegem@pegem.net
WhatsApp Hattı: 0538 594 92 40

ÖN SÖZ

Kalıtsallık, insanların tarih boyunca dikkatini çekmiş, yaklaşık 2500 yıl önce Pisagor, Empedocles ve Aristo tarafından üzerinde durulmuş ama anlaşılamamış bir konudur. Sonraki çağlarda da birçok bilim insanının ilgi odağında olmuş bu konu 1840-1850’li yıllarda bir manastırın bahçesinde Gregor Johann Mendel isimli bir keşişin uğraşlarıyla bilimsel olarak çözümlenmiştir. Bugün Çek Cumhuriyeti sınırları içerisinde yer alan o manastırın yemekhane penceresinin altındaki 7*35 metre ölçülerinde olan küçük bir bahçede yapılan o uğraşlar sonraki yıllarda Genetik biliminin doğmasına öncülük etmiştir.

Mendel’in çalışmalarından elde ettiği bulgular yaşadığı yıllarda değer görmemiş olsa da bugün evrensel olarak kabul gören bilimsel yasalara dönüşmüşlerdir. Özellikle genetik mühendisliği ve modern biyoteknoloji alanındaki çalışmalarla her geçen gün adeta yeni çıgırlar açılmaktadır. Ve dünyanın sırları ancak Mendel gibi düşünen ve bilim yapan insanlar sayesinde açığa çıkmaktadır.

Bu kitap, Genetik ve Biyoteknoloji konularının özellikle öğretmen ve öğretmen adayları tarafından anlaşılabilmesi amacıyla tasarlanmış ve kendine has örüntüsü ile de öykü tadında sunulmuştur. Kullanılan dil ve aktüel dokusuyla da ilgi duyan herkese faydalı olması umulur.

Doç. Dr. Arzu ÖNEL

BÖLÜMLER VE YAZARLARI

Editör: Doç. Dr. Arzu ÖNEL

1. BÖLÜM: GENETİK BİLİMİNE GİRİŞ

Doç. Dr. Arzu ÖNEL

Kafkas Üniversitesi

2. BÖLÜM: MENDELİZM (MENDELİAN KALITIM)

Doç. Dr. Arzu ÖNEL

Kafkas Üniversitesi

3. BÖLÜM: NON-MENDELİZM (MENDEL GENETİĞİNDEN SAPMALAR)

Doç. Dr. Arzu ÖNEL

Kafkas Üniversitesi

4. BÖLÜM: POPULASYON GENETİĞİ

Doç. Dr. Sibel GÜRBÜZOĞLU YALMANCI

Kafkas Üniversitesi

5. BÖLÜM: GENETİK VARYASYONLAR: MUTASYONLAR

Doç. Dr. Solmaz AYDIN

Kafkas Üniversitesi

6. BÖLÜM: GENETİK MÜHENDİSLİĞİ VE UYGULAMA ALANLARI

Dr. Serpil KALAYCI

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

7. BÖLÜM: MOLEKÜLER GENETİK VE REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

Dr. Serpil KALAYCI

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

8. BÖLÜM: BİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMA ALANLARI

Dr. Zeynep YÜCE

Kafkas Üniversitesi

9. BÖLÜM: BİYOETİK

Dr. Zeynep YÜCE

Kafkas Üniversitesi

10. BÖLÜM: EPİGENETİK

Doç. Dr. İlhami GÖK

Kafkas Üniversitesi

11. BÖLÜM: GENETİK DANIŞMANLIK

Doç. Dr. İlhami GÖK
Kafkas Üniversitesi

12. BÖLÜM: GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ

Doç. Dr. Sibel GÜRBÜZOĞLU YALMANCI
Kafkas Üniversitesi
Doç. Dr. Solmaz AYDIN
Kafkas Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Ön Söz.....	iii
Bölümler ve Yazarları.....	v

1. BÖLÜM GENETİK BİLİMİNE GİRİŞ

Genetik ile İlgili Bazı Terimler	1
Biyolojide Kullanılan Ölçü Birimleri ve Dönüşümleri.....	4
Kalıtsal Organizasyon	5
Genetik Problemlerde Kullanılan Bazı Semboller	6
Konu ile İlgili Bazı Bilimsel Hipotez, Teori ve Yasalar	6
Genetiğin Tarihçesi	9
Modern Genetik Bilimi	13
Çiçek Morfolojisi ve Anatomisi.....	14
Kaynaklar.....	15

2. BÖLÜM MENDELİZM (MENDELİAN KALITIM)

Mendel'in Hayatı	17
Mendel'in Kişisel Özellikleri.....	20
Mendel'in Çalışmaları.....	21
Mendel'in Başarı Sırları	22
Bazı Öğretmen, Arkadaş ve Öğrencilerinin Mendel Hakkındaki Görüşleri.....	24
Mendel'in Bezelye Bitkisini Seçme Nedenleri	25
Mendel'in Gözlem ve Bulguları	28
Mendel Yasaları-Kalıtım Prensipleri.....	30
KALITIM PRENSİPLERİ.....	31
ÖRNEK UYGULAMALAR	33
Gamet Çeşidinin Hesaplanması	34
HİBRİDİZASYON (melezleme) ÇALIŞMALARI	35
MONOHİBRİT ÇAPRAZLAMA	35
DİHİBRİT ÇAPRAZLAMA	36
TRİHİBRİT ÇAPRAZLAMA	37
GENOTİPİN ARAŞTIRILMASI	40
Kaynaklar.....	41

3. BÖLÜM

NON-MENDELİZM(MENDEL GENETİĞİNDEN SAPMALAR)

Ekivalentlik (Eksik Dominantlık=Yarı Baskınlık=Tam Olmayan Dominantlık)	44
Kodominantlık (Eş baskınlık= Intermediyer Kalıtım).....	45
Çok Alellik.....	46
Pleiotropizm	46
Letal Genler.....	47
Epistasi	48
Eşeye Bağlı Kalıtım (Cinsiyete bağlı genler).....	48
İnsanlarda Kan Grubu Sistemleri.....	49
Sitoplazmik Kalıtım	51
Kaynaklar.....	54

4. BÖLÜM

POPULASYON GENETİĞİ

Hardy-Weinberg Teorisi.....	57
Populasyonlarda Alel Frekanslarını Değiştiren Faktörler ve Değişim Miktarlarının Hesaplanması	65
Genetik Sürüklenme	65
Gen Akışı.....	67
Mutasyon	68
Doğal Seleksiyon (Doğal Seçilim)	69
Kaynaklar.....	73

5. BÖLÜM

GENETİK VARYASYONLAR: MUTASYONLAR

Gen (Nokta) Mutasyonları.....	75
Gen (Nokta) Mutasyonu Sonucu Ortaya Çıkan Bazı Hastalıklar	77
Orak Hücre Hastalığı (Orak Hücre Anemisi)	77
Frajil-X (Kırılgan-X) Sendromu	78
Kromozom Mutasyonları.....	78
Kromozom Sayısındaki Değişiklikler	78
Kromozom Yapısındaki Değişiklikler.....	80
Kromozom Mutasyonları Sonucunda Oluşan Bazı Hastalıklar	81

Mutasyon ve Kanser	84
Kaynaklar	85

6 . BÖLÜM

GENETİK MÜHENDİSLİĞİ VE UYGULAMA ALANLARI

Bakteri Transformasyonu ve Bakteriyel Füzyon Proteini Üretimi.....	87
Aşılar ve Monoklonal Antikorlar (MAbs).....	89
Gen Nakli.....	90
Gen Terapisi	92
Bir Canlıyı Klonlayabilme	92
Genetik Danışma	93
Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar (Transgenik Canlılar, GDO)	94
Transgenik Hayvan Üretimi.....	94
Transgenik Bitki Üretimi.....	95
Biyoremediyasyon	99
Kaynaklar.....	101

7. BÖLÜM

MOLEKÜLER GENETİK VE REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ	103
Rekombinant DNA Teknolojisinde Kullanılan Başlıca Enzimler	103
RESTRİKSİYON ENZİMLERİ	104
DNA LİGAZ ENZİMİ	106
KLONLAMA	107
Klonlamada Kullanılan Vektörler.....	107
Plazmidler	107
Kosmid vektörler	109
Bakteri yapay kromozomu (BAC).....	110
Maya yapay kromozomu (YAC)	111
Memeli yapay kromozomu.....	112
İnsan yapay kromozomu	112
İN-VİTRO KLONLAMA.....	113
Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR).....	113
REVERS TRANSKRİPTAZ PZR (RT-PZR)	114
DNA KİTAPLIĞI	114
Gen Kütüphanesi	114

cDNA Kütüphanesi	115
Restriksiyon Haritası.....	116
DİZİ ANALİZİ.....	116
Maxam-Gilbert Yöntemi	117
Sanger Dideoxy Yöntemi	117
Otomatik DNA Dizi Analizi	118
MOLEKÜLER SİSTEMATİKTE KULLANILAN TEKNİKLER	118
Kaynaklar.....	120

8. BÖLÜM

BİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMA ALANLARI

BİYOTEKNOLOJİ NEDİR?.....	123
GENETİK MÜHENDİSLİĞİ VE BİYOTEKNOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ	125
Biyoteknolojinin Uygulama Alanları.....	133
Klasik Biyoteknoloji Uygulamaları	133
Modern Biyoteknoloji Uygulamaları.....	133
Tıbbi ve Sağlık Hizmetleri	134
Biyoteknolojinin Bitkisel Üretimde ve Hayvancılıkta Kullanımı	136
Gıda Üretimi Biyoteknolojisi	138
Endüstriyel Biyoteknoloji.....	138
Çevresel Biyoteknoloji	138
Kaynaklar	140

9. BÖLÜM

BİYOETİK

POTANSİYEL RİSKLER VE BİYOETİK YAKLAŞIMLAR.....	141
Biyoteknoloji ve GDO'ların Potansiyel Riskleri	141
Biyoteknoloji ve GDO'ların Endişe Yaratan Geleceği	144
Etik Nedir?	144
Biyoetik Nedir?	145
Kaynaklar.....	148

10. BÖLÜM EPIGENETİK

EPIGENETİK KAVRAMI	149
Ne yiyorsan O'sun!	150
Epigenetiğin Yanıtlamaya Çalıştığı Sorular	150
Epigenetik Nedir?	151
Hücrede Epigenetik Mekanizmalar.....	151
DNA Metillenmesi	151
Histon Modifikasyonları	152
Kromatinin Yeniden Modellenmesi.....	154
RNA Epigenetiği.....	154
Epigenetik ve Hastalıklar.....	156
Epigenetik ve Kanser.....	156
Epigenetik ve Zihinsel Hastalıklar	157
Epigenetik Hastalıkların Tedavisine Kurgusal Yaklaşım.....	157
Kaynaklar.....	158

11. BÖLÜM: GENETİK DANIŞMANLIK

İnsan Genom Yapısı	159
Genetik Danışma Neleri İçine Alır?.....	160
Genetik Danışma.....	160
Genetik Danışman Kimdir?	162
Kimler Genetik Danışma Alabilir?	162
Hastaya özgü Genetik Danışmanlıkta Amaçlar Şöyle Sıralanabilir.....	163
Genetik Danışma İşleyiş Süreci ve Basamakları.....	163
Genetik Danışmada Uzmanın Dikkat Edeceği Hususlar	164
Genetik Testler	164
Sağlık Açısından Genetik Testlerin Önemi.....	164
Genetik Testler Amaçlarına Göre Aşağıdaki Şekilde Sınıflandırılması	166
Hastalık Bulguları Ortaya Çıkmadan Yapılan Testler	166
Hastalığa Yatkınlık Testi	166
Taşıyıcılık testleri.....	166
Genetik Testlerde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar.....	166
Genetik Testler İçin Örnek Alımında Uyulacak Kurallar	166
Genetik Danışmanlık Sürecinde Uygulamada Beklentiler Ne Olmalıdır?	167

Bazı Genetik Hastalıklar ve Kalıtım Özellikleri	168
Tanıları Yapılabilen Bazı Otozomal Resesif Hastalıklar	168
Tanısı Yapılabilen Bazı Otozomal Dominant Hastalıklar	168
Otozomal Kromozomlarda Ayrılmama Sebebiyle Oluşan Hastalıklar	169
X eşey kromozomuna bağlı bazı hastalıkları	169
Çok Genle Kalıtılan Hastalıklar.....	169
Genetik Danışmada Toplum Dinamiği	170
Kaynaklar.....	170

12. BÖLÜM

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ KONUSUNDA YAPILAN ÇALIŞMALAR NE GÖSTERMEKTEDİR?	171
GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ NASIL OLMALIDIR	174
ÖĞRETİM PROGRAMLARINDA GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİNİN YERİ	177
İlkokul ve Ortaokul Fen Bilimleri Dersi Öğretim Programında Genetik ve Biyoteknoloji	177
Ortaöğretim Biyoloji Dersi Öğretim Programında Genetik ve Biyoteknoloji	181
GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ	183
Genetik ve Biyoteknoloji Konusunda Yapılabilecek Deney Örnekleri.....	183
Mitoz Bölünme ve Kromozomlar	183
Deneyin yapılışı:	184
Bitkilerden DNA izolasyonu	185
Deneyde kullanılan malzemeler:.....	185
Deneyin yapılışı:	185
Genetik ve Biyoteknoloji Konularına Yönelik Öğretim Etkinlikleri.....	186
Örnek etkinlik: Klonlama prosedürü	189
Genetik ve Biyoteknoloji Konusunda Öğretmen ve Öğrencilerin Yararlanabilecekleri İnternet Sitelerinden Örnekler	192
Kaynaklar.....	196

1. BÖLÜM

GENETİK BİLİMİNE GİRİŞ

Doç. Dr. Arzu ÖNEL - Kafkas Üniversitesi

'Bilimsel bilgi dünyayı boş inançtan kurtaracaktır ve bilimsel bilginin gelişmesine katkıda bulunmak istiyorum.'

Gregor Johann Mendel

Genetik ile İlgili Bazı Terimler

Allel Gen	: Biri anneden biri babadan gelen ve aynı karakter üzerine etki eden gen çifti.
Azotlu baz	: Nükleotitlerin ve dolayısıyla kalıtsal materyalin yapısında bulunan organik maddelerdir. Adenin, timin, guanin, sitozin ve urasil olmak üzere çeşitleri vardır.
Bioinformatik	: Bilgisayar ve bilişim teknolojilerinin tıp ve biyoloji alanında uygulanmasıdır. Bilgi üretmek için algoritmalar, bilgi bankaları, internet teknolojileri, yapay zeka, yapısal biyoloji, veri madenciliği, görüntü işleme, modelleme, simülasyon, sistem teorileri ve istatistiği kullanır.
DNA	: Deoksiribonükleik asit. Bazı virüsler hariç bütün organizmalarda bulunan ve beslenme, solunum, üreme gibi tüm canlılık fonksiyonlarını yöneten nükleik asittir.
DNA replikasyonu	: DNA'nın tamamen kendi benzeri olan yeni bir molekül oluşturması yani kendini eşlemesidir.
Diploid	: Organizma ve/veya hücrenin $2n$ sayıda kromozom içermesi durumu.
Dominant Gen	: Bulundukları organizmada kendi özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olan baskın genlerdir.
Döllenme	: Erkek gamet olan haploid (n) sperm ile dişi gamet olan haploid (n) yumurtanın birleşerek diploid ($2n$) kromozomlu zigotu oluşturmasıdır. Döllenme aslında yumurtanın yolculuğudur. Erkek gametin genomunu alıp kendi genomu ile birleştirip yeni bir bireye dönüşme serüvenidir.
Embriyo	: Anne karnındaki yavruya gebeliğin üçüncü ayının başına kadarki dönemde verilen isimdir. Embriyonik dönemdeki dölüt.

Embriyonik dönem	: Gebeliğin üçüncü ayının başına kadarki dönem. Gebeliğin 0-8 haftalar arasını ifade eder.
Fetüs	: Anne karnındaki yavruya gebeliğin üçüncü ayından doğuma kadar olan dönemde verilen isimdir. Fetal dönemdeki dölüt.
Fetal dönem	: Gebeliğin üçüncü ayından doğuma kadar olan dönem. Gebeliğin 9-38 haftalar arasını ifade eder.
Epigenetik	: DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen kromatin düzeyindeki kalıtsal değişikliklerdir.
Fenotip	: Bir canlının dış görünüşüdür.
Gamet	: Olgunlaşmış eşey hücrelerine verilen isimdir.
Gametogenez	: Dişi ve erkek gametlerin oluşum sürecidir.
Gen	: DNA'nın yapısal en küçük parçası olup kalıtsal karakterlerin dölden döle geçmesini sağlayan birimdir.
Gen havuzu	: Bir toplumun sahip olduğu genetik bilgilerin ya da genlerin toplamıdır.
Gen lokusu	: Genlerin kromozom üzerinde bulunduğu yere verilen isimdir. Alel ise aynı lokusta bulunan genlerdir.
Genetik	: Canlılardaki kalıtsal karakterlerin nesilden nesile (dölden döle) nasıl geçtiğini, bunu sağlayan faktörün ne olduğunu inceleyen bilim dalıdır.
Genetik haritalama	: Genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu yerlerin haritalanmasıdır.
Genom	: Organizmanın kalıtsal bilgisinin tamamıdır.
Genotip	: Bir canlıda bulunan genlerin toplamıdır.
Gonozomal kromozom	: Eşeyssel yani cinsiyete dair özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genleri içeren kromozomlardır. Dişi ve erkekleri birbirinden ayıran eşeyssel özellikleri belirler. Sağlıklı bir insanda 1 çift otozomal kromozom bulunur. Dişide XX, erkekte XY şeklinde bulunur.
Haploid	: n sayıda kromozom içerme durumu.
Heterozigot Gen	: Bir karakterin ortaya çıkmasından sorumlu alel gen çiftlerinin birbirinden farklı olması durumudur. Örneğin Uu, Aa, Yy gibi.
Hibridizasyon	: Melezleme. Aynı türe ait olmalarına rağmen genetik yapıları birbirinden farklı olan varyetelerin çaprazlanmasıdır.
Hibrit	: Hibridizasyon sonucu oluşan döl. Melez.
Homolog kromozom	: Biri babadan biri anneden gelen, benzer şekil ve büyüklükte ve aynı karaktere etki eden kromozom çiftidir.
Homozigot Gen	: Bir karakterin ortaya çıkmasından sorumlu alel gen çiftlerinin birbirinin aynı olması durumudur. Örneğin UU, uu, AA, aa, YY, yy gibi.

Karakter	: Canlıda kalıtımın ve çevrenin etkisiyle ortaya çıkan özelliklerdir.
Karyotip	: Hücredeki kromozomların özdeş çiftler halinde eşlendikten sonra sıralanmış halidir.
Kromatid	: Sentromer ile birbirine tutunmuş DNA eş parçalarıdır. İki kromatid bir araya gelerek kromozomları oluşturur.
Kromatin	: DNA ve protein kombinasyonudur, nükleus içeriğini oluşturur.
Kromozom	: DNA'nın histon proteinleri etrafına sarılıp yoğunlaşmasıyla şekillenen kalıtsal birimdir.
Lokus	: Kromozomlar üzerinde genlerin bulundukları yerlere denir.
Maternal	: Anasal, anneye ait.
Mendelizm	: Gregor Johann Mendel tarafından 1865 yılında ortaya konulan ve kalıtsal materyalin dölden dölle aktarımını açıklayan kalıtım teorisi.
Microrna	: Vücuda giren mikroorganizmalar antibiyotiklerle öldürülse bile bunların genetik materyalinin bir kısmı vücutta kalmaktadır ki mikroorganizmalardan konak hücreye kalan bu kısma <i>microrna</i> denir. Buradan hareketle, bir canlı hücresi incelenerek o güne kadar geçirdiği enfeksiyon hastalıklar tespit edilebilmektedir.
Mitokondrial kalıtım	: Mitokondrinin kendi DNA'sının kalıtımı.
Modifikasyon	: Dış koşulların etkisiyle bütün canlılarda görülebilen, sınırlı, kalıtsal olmayan farklılaşmalardır.
Mutajen	: Mutasyona sebep olan fiziksel ve kimyasal ajanlardır.
Mutasyon	: Genlerde çeşitli mutajenlerin etkisine bağlı olarak gözlenen kalıtsal değişikliklerdir.
Nükleotit	: Azotlu bir baz, beş karbonlu bir şeker ve fosfat grubundan oluşan kalıtsal birimdir. İçerdiği azotlu bazın ismiyle adlandırılır. Adenin nükleotit, urasil nükleotit gibi.
Non-Mendelizm	: Mendel yasalarıyla açıklanamayan kalıtım durumlarıdır.
Oogenez	: Dişi gamet olan yumurtanın yumurtalıklardaki oluşma sürecine denir.
Otozomal kromozom	: Eşeyssel yani cinsiyete dair olmayan özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genleri içeren kromozomlardır. Hem dişi hem de erkek bireylerde genellikle benzerdir. Karaciğer, dalak, kemik vs gibi vücut özelliklerini belirler. Sağlıklı bir insanda 22 çift otozomal kromozom bulunur.
Paternal	: Babasal, babaya ait.
Penetrans	: Bir genin fenotipte görülme olasılığıdır.
Pleiotropi	: Bir genin birden çok fenotipik özellikten sorumlu olmasıdır.
Rekombinasyon	: Genetik materyal zincirlerinin ayrılması ve sonrasında her birinin farklı bir DNA molekülü ile birleşmesi ile oluşan süreçtir.

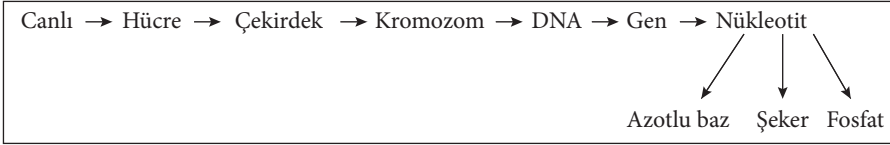
Rekombinant DNA	: Canlı organizmalardan elde edilen, birbirinden farklı DNA moleküllerinin genetik mühendislik teknolojisiyle birleştirilmesi işlemlerini içeren teknolojidir.
Rekombinat DNA çağı	: 1972 yılında, bakterilerin kendilerini viral enfeksiyonlardan korumak üzere viral DNA'yı özgül bölgelerden keserek enfeksiyonu sınırlayan ve önleyen enzimleri yaptığıının keşfedilmesiyle başlamıştır. Rekombinat DNA teknikleri, Amerikalı biyokimyacı PAUL BERG geliştirilmiştir ve biyoteknoloji endüstrisi için bir temel oluşturmuştur. İstenilen gen tasarımları yapmayı sağlamaktadır.
RNA	: Bir azotlu baz, beş karbonlu riboz şekeri ve fosfat gurubundan oluşan nükleik asit. Ribonükleik asit.
Resesif Gen	: Bir dominant gen ile birlikte bulunduğu zaman özelliğini gösteremeyen genlerdir. Genellikle F1'de kendini saklayıp, F2'de kendini gösteren ve daha az sıklıkla görünen çekinik gen çiftleridir.
Santral dogma	: Protein sentezi.
Segmentasyon	: Zigot oluşumundan sonra fallop tüpünde (döllenme borusunda) başlayan hızlı mitoz bölünmelere denir.
Sitogenetik	: Genetiğin hücresel düzeyde çalışmalar yapan bilim dalıdır.
Sitoplazmik kalıtım	: Sitoplazmik genlerle gerçekleşen kalıtım.
Spermatogenez	: Erkek gamet olan spermin testislerdeki oluşma sürecidir.
Translasyon	: mRNA kontrolünde protein sentezidir. Başlama, uzama ve sonlama olmak üzere üç ana basamakta gerçekleşir.
Traskripsiyon	: DNA molekülündeki bilginin RNA nükleotid dizisine dönüştürülmesidir. Böylece DNAdan RNA sentezlenir ve genetik bilgi akışı sağlanır.
Varyasyon	: Çeşitlenme anlamına gelir. Bir türün bireylerindeki aynı karakterin farklı şekilleridir.

Biyolojide Kullanılan Ölçü Birimleri ve Dönüşümleri

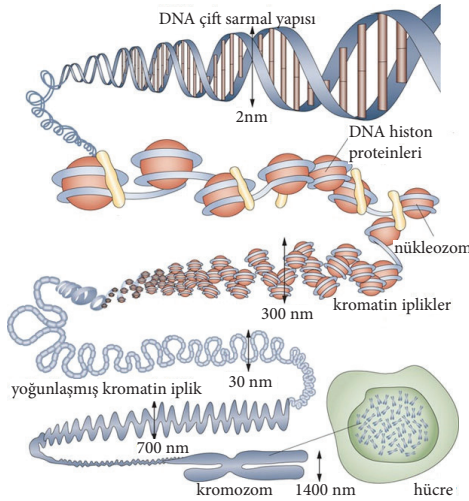
Metre	: 1 m	= 100 cm	= 1000 mm
Desimetre	: 1 dm	= 100 mm	= 10 ⁻¹ m
Santimetre	: 1 cm	= 10 mm	= 10 ⁻² m
Milimetre	: 1 mm	= 1000 µm	= 10 ⁻³ m
Mikrometre	: 1 µm	= 1000 nm	= 10 ⁻⁶ m
Nanometre	: 1 nm	= 1000 pm	= 10 ⁻⁹ m
Pikometre	: 1 pm	= 1000 fm	= 10 ⁻¹² m
Femtometre	: 1 fm	= 10 ⁻¹⁵ m	

Kalıtsal Organizasyon

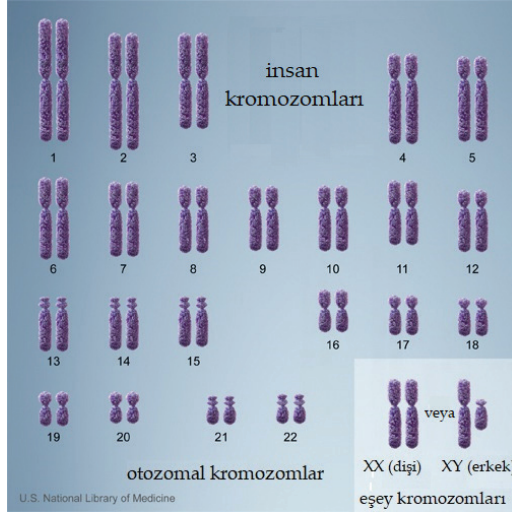
Tek hücreli canlılar adlarından da anlaşılacağı üzere bir tek hücreden ibaretler. Yine ismiyle müsemma çok hücreli canlılar çok sayıda hücrenin belirli bir organizasyon içerisinde bir arada bulunmalarıyla vücut kazanırlar. Tüm bu canlılar içerisinde nispeten ilkel olan prokaryotların genetik materyalleri ve organelleri belirli bir düzende olmayıp sitoplazma içerisine dağılmış durumdadır ancak ökaryotik hücrelerde hem hücre hem de organizma düzeyinde çok gelişmiş bir organizasyon vardır. Genetik materyal belirli bir zar ile çevrili olan çekirdek içerisinde sistematize olmuştur. Yani ökaryotlarda kalıtımla ilgili olan yapılar çekirdekte yer alır.



Kalıtsal materyalin temelinde nükleotitler bulunur. Bir nükleotit; azotlu bir-baz, beş karbonlu bir şeker ve fosfat grubundan oluşur. Nükleotitler bir arada belirli bir sıralamada dizilerek genleri meydana getirir. Gen DNA'nın yapısal en küçük parçası olup kalıtsal karakterlerin döden dölle geçmesini sağlayan birimdir. Genler DNA üzerinde yer alır. DNA çift sarmalı histon proteinleriyle birlikte kromozomu oluşturur.



Şekil 1.1. Kalıtsal Organizasyon (<http://mrtbiologysmhs.weebly.com/home/dna-model-gene-of-histone-h31>)



Şekil 1.2. Sağlıklı İnsan Kromozomları (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutation-sanddisorders/chromosomalconditions>)

Genetik Problemlerde Kullanılan Bazı Semboller

♀	= Dişi
♂	= Erkek
G	= Gamet
P	= Parental, atasal
X	= Çaprazlama, tozlaşma, çiftleşme
F, F1, F2... Fn	= Yavru döl, oğul döl, nesil, soy. <i>Filial</i> Latince'de döl demektir ve bu kelimenin baş harfi olan "F" dölleri simgelemek üzere kullanılmaktadır.

Konu ile İlgili Bazı Bilimsel Hipotez, Teori ve Yasalar

Preformasyonizm (Ön-oluşumculuk)

Bu hipoteze göre eşey hücrelerinden birinde *homunculus* denilen minyatür bir insan figürü bulunur. Hiç kimse tarafından gözlenemediği ve bilimsel olarak ispatlanamadığı için geçerliliği uzun sürmemiştir.

Pangenezis

Lamarck ve Darwin tarafından savunulmuş bir görüştür. Pangenezis'e göre her bir vücut hücresi kana küçük bir pangenez (gemmula) vermekte ve bu pangenezler üreme hücrelerinde toplanarak yeni bir canlıyı meydana getirmektedirler. Bugünkü genetik bilimi verilerine göre bilimsel bir değeri kalmamıştır.

Lamarcksizm

İlk olarak Hipokrat ve Aristo tarafından öne sürülmüş, ardından Fransız tabiatçısı Jean Baptiste Lamarck 18. yy'da bu görüşü savunmuştur. Sonradan kazanılmış (edinilmiş) özelliklerin kalıtsal olduğu ve sonraki nesillere aktarıldığını öne sürer. Mendel ve Weissman'ın çalışmaları Lamarck'ın hipotezini çürütmüştür.

Abiyogenez (Kendiliğinden oluş)

Canlıların cansızlardan türediğini öne süren hipotezdir. 2000 yıl kadar önce Aristo öne sürmüştür. 17. yy'da ise Belçikalı hekim ve kimyager Jan Baptist Helmont yaptığı deneyler ile bu hipotezi sürdürmüştür. Helmont, kirli bir gömlek ile buğday tanelerini bir araya koymuş ve bir müddet sonra aynı ortamda farelerin görünmesi üzerine, farelerin kirli gömlek ve buğdaydan türediğine inanmıştır. Bugün mevcut bilimsel bilgiler ışığında abiyojeniz çürütülmüştür.

Biyogenez

17. yy'da İtalyan biyolog-fizikçi Francesco Redi ölmüş hayvanların üzerindeki kurtçukların (böcek larvalarının) kökenini araştırırken abiyojenizin geçersizliğini öne sürmüş, canlı varlıkların cansızlardan değil de başka canlılardan türediğini ifade etmiştir. Yani bu hipoteze göre her canlı başka bir canlıdan türer. Daha sonra deneysel olarak içine et parçaları koyduğu cam kavanozlardan bazılarının ağzını kapamış bazılarını açık bırakmıştır. Ağzı açık bırakılan kavanozlarda birkaç gün içerisinde kurtçuklar gözlenmiş, kapalı olanlarda görülmemiştir. Bu deney sonucunda Redi, eğer cansız olan maddelerden canlılar türemiş olsaydı 'kurtçukların tüm kavanozlarda belirmesi beklenirdi' şeklinde bir çıkarımda bulunmuş ve abiyojenizi çürütmüştür. Sadece ağzı açık kavanozlarda görülen kurtçukların dışarıdan kavanoza gelen yumurtaların eseri olduğu sonucuna varmıştır. Bu duruma göre, canlılar kendilerinden önce var olan başka canlılardan türer. Bu hipoteze biyojeniz denir.

Fransız Louis Pasteur de biyojenizi savunmuş ve abiyojenizi çürütmüştür. Mayalanma ve bulaşıcı hastalıklardan mikroorganizmaların sorumlu olduğunu kanıtlamıştır. Pasteur 'Omne vivum ex ovo (Her canlı bir yumurtadan doğar)' tanımını yapmış ve böylece genetik biliminde yeni bir kapı aralamış, devamında gamet hücreler bulunmuştur.

Hücre Teorisi

1838'de Alman botanikçi Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) bütün bitki dokularının, 1839'da ise Theodor Schwann'ın (1810-1882) hayvan dokularının da hücrelerden yapıldığını keşfetmesiyle şekillenen ve Schleiden ve Schwann ismiyle anılan teoridir. Hücre teorisine göre; 'Hücreler organizmalardır; hem hayvanlar hem bitkiler bu organizmaların belirli kanunlar altında bir arada toplanması ile teşekkül eder'.

Gen teorisi

Din adamı ve botanikçi olan Gregor Mendel'in (1822-1884), bezelye (*Pisum sativum*) bitkileri ile uzun yıllar yaptığı deneyler sonucu ulaştığı verilerle kurulmuş bir teoridir. Gen teorisi; diploid canlılarda gametogenez olayında alel genlerin ayrılarak farklı gametlere gittiğini ve her bir gametin alellerden sadece birini taşıdığını; gametlerin oluşumu sırasında farklı özellikleri simgeleyen genlerin dağılımının birbirinden bağımsız olduğunu; döllenme olayının haploid sperm ile haploid yumurtanın birleşmesi olduğunu ve böylece diploid zigotun meydana geldiğini; anne ve babanın genotipinde olan bazı karakterlerin fenotiplerinde görülmeyebileceğini yani bazı karakterlerin genotipte gizli kaldığını ve bu gizli (resesif) karakterlerin sonraki nesillerde açığa çıktığını; farklı fenotiplerdeki iki arı dölden oluşan tüm oğul döllerin fenotip ve genotiplerinin aynı olduğunu ve bu durumda tüm oğul döllerin melez olduğunu açıklar.

Germ teorisi

Geronimo Fracastorio (1484-1553) tarafından kurulmuş bir teoridir. Fracastorio, enfeksiyon hastalıklarının mikroorganizmalardan bulaşmasının ilk bilimsel açıklamasını yapmıştır. Bu teoriye göre hastalıklar, temas yoluyla geçen ve mikroorganizmalar gibi ara ajanlarla bulaşan hastalıklar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Viyanalı doktor Marcus Antonius von Plenciz ise 1792'de, 'Hastalıklarda Jerm Teorisi' adlı bir eser yayımlamış ve her hastalığın kendine özgü ve görülmeyen bir nedeni olduğunu belirtmiştir.

19. yüzyılın sonlarına doğru Weismann, pangenezis kuramı üzerine bazı çalışmalar yapmış ve *germ-plazma teorisini* ortaya atmıştır. Bu teori ile sonradan edinilmiş özelliklerin kalıtıldığı varsayımı tümüyle çürütülmüştür.

Evrin Teorisi

19. yüzyılda Charles Robert Darwin (12 Şubat 1809-19 Nisan 1882) tarafından geliştirilmiş teoridir. Canlı türlerinin milyonlarca yıllık süreçte geçirdikleri değişim ve dönüşüm mekanizmalarını açıklamaktadır. Darwin çocukluğundan itibaren yaptığı gözlemlerine özellikle beş yıl süren dünya gezisinde yaptığı göz-

lemeleri de ekleyince bugün bilimsel olarak tüm dünyada geçerli olan teorisi şekillenmiştir. Bugün tüm dünyada bilimsel olarak kabul gören bu teoriye göre canlılık yaklaşık 3,8 milyar yıl önce uygun şartların şekillenmesiyle oluşan ilkin hücrelerden türemiştir, yani tüm canlılar ortak atadan gelmektedir.

Mutasyonizm

Hugo De Vries (1848-1935), aniden ortaya çıkan değişik türlerin nedenini *mutasyon* olarak açıklamıştır. Yaptığı deneylerle saf varyeteler elde etmiş ve Mendel'in de bezelyelerde aynı durumu fark etmiş olduğunu görmüştür. Çalışmalarını 1900 yılında Mendel'in bulgularıyla birlikte yayımlamış ve kalıtsal birimlerin değişebileceğine dair olan görüşünü kabul ettirmiştir. Böylece moden genetik biliminin temeli atılmıştır.

Olasılık Yasası

Olasılık, herhangi bir olayın tüm olaylar içerisindeki meydana gelme ihtimalidir. Örneğin metal bir parayı havaya attığımızda yazı ya da tura gelme olasılığı 50:50 ya da 1/1'dir. Oyun zarı atıldığında zarın her bir yüzünün üste gelme olasılığı 1/6'dır ve zar 600 defa havaya atıldığında ise zarın 6 yüzünden her birinin üste gelme olasılığı 100:600'dür. Bu örnekler olasılık ya da şans temel yasanını açıklamaktadır. Bu oranlar çok sayıdaki denemelerde kendini daha çok gösterir.

Bağımsız Olayların İhtimali (Çarpım Kuralı)

İki bağımsız olayın birlikte olma ihtimali, ihtimallerin çarpımına eşittir.

Genetiğin Tarihçesi

Dişi üreme hücresine *yumurta*, erkek üreme hücresine ise *sperm* adı verilir. Eşeyli üremede sperm ve yumurta birleşir (sperm yumurtayı döller). Böylece döllenmiş olan yumurtaya *zigot* adı verilir ve embriyonik dönemde gerçekleşen segmentasyon olayları ile zigottan yeni bir birey gelişir. Böylece bugünkü bilimsel bilgiler ışığında biliyoruz ki her birey, yarısı anneden yarısı babadan gelen iki ayrı kalıtsal materyalin birleşmesi ile oluşur. Bu sebeple bireyler birçok yönleriyle anne ve babasına benzer.

İnsan, hayvan ve bitkiler başta olmak üzere tüm canlıların atalarına benzerliği muhtemelen tarih boyunca insanların dikkatini çekmiştir. Bu durumun bir rastlantı olamayacağı üzerinde düşünceler de süregelmiştir. Çok eski çağlarda bile yakın akrabalar arasındaki evlenmeler yasaklanmıştır. Arzu edilen özellikleri taşıyan hayvanlar damızlık olarak seçilmek suretiyle çoğaltılmıştır. En iyi ve iri bitki tohumları genellikle sonraki yıllarda kullanılmak üzere tohumluk olarak seçilmiştir. Özellikle bu şekilde yapay seçme yoluyla üretimlerin yapılmış olması, eski

çağlardan beri insanların kalıtsal özelliklerin farkında olduğunu göstermektedir. Tarihsel sıralama ile bu alandaki gelişmeler genel hatlarıyla şöyledir:

Pisagor (MÖ 580-MÖ 500), erkekten dişiye tohumun iletildiğini, tohumun vajinada katılışp döl yatağında büyüdüğünü ifade etmiştir. Pisagor'a göre anne embriyoyu beslemekle görevlidir ve çocuğun annesine benzemesi sadece anne vücudunda büyümesinden kaynaklanır.

Empedokles (MÖ 494-MÖ 434)'e göre; çiftleşme ile anneden ve babadan gelen sıvı embriyoyu oluşturur.

Aristo (MÖ 384-MÖ 322), kanın organları yeniden yapabilme gücü olduğuna inanmıştır. Çiftleşme sırasında tohumların birleşerek embriyo haline geldiğini savunmuştur.

William Harvey (1578-1657), İngiliz fizyolog ve tıp doktorudur. 1620 yılında deneyleri çiftleştirdikten öldürmüş, rahimlerini incelemiş ve embriyo hakkında varsayımlarda bulunmuştur.

Költreuter, 1760 yılında ilk melezleme çalışmalarını yapmıştır. Aynı türden olan iki bitkiden birinin polenini alarak diğerrinin tepeciğine taşımak suretiyle deneysel melez dölü oluşturmuştur.

Gregor Johann Mendel (1822-1884), Avusturyalı keşiş ve bilim insanı. Bezelyelerle yaptığı deney ve gözlemler ile bugün hala geçerli olan modern genetik biliminin temelini kurmuştur.

Friedrich Miescher (1844-1895), İsviçreli biyolog ve hekim. 1869'da nükleus ve kromatin yapısını keşfetmiştir.

Walther Flemming (1843-1905), Alman biyolog. Sitogenetik biliminin kurucusu olarak kabul edilir. Kromatini keşfetmiştir.

Oskar Hertwig (1849-1922), Alman zooloji profesörü. Kardeşi Richard Hertwig ile birlikte çalışmalar yürütmüştür. Döllenme mekanizmasını aydınlatmıştır. Mayoz bölünme sırasında kromozom sayısındaki azalmayı keşfetmiştir. Kurbağa yumurtalarında yaptığı incelemeler ile hücrenin uzun eksen boyunca bölündüğünü keşfetmiş ve 'uzun eksen kuralını' ortaya koymuştur. Nükleik asitlerin kalıtsal özelliklerin aktarılmasından sorumlu olduğunu açıklamıştır.

Eduard Strasburger (1844-1912), Alman sitoloji profesörü. Döllenmenin sperm ile yumurtanın birleşmesi olduğunu keşfetmiştir.

Hugo De Vries (1848-1935), Hollandalı botanikçi. 1901'de mutasyonu ilk keşfeden kişidir. Genlerin değişebileceğini keşfetmiştir. Bilim dünyasına 'gemma'ı kazandırmıştır.

August Weismann (1834-1914). Alman biyolog. Farelerle yaptığı deneylerle Lamarck'ın evrim görüşünü çürütmüştür.

Theodor Boveri (1862-1915), Alman biyolog. Walter Sutton ile birlikte genetikte kromozomlarla ilgili mekanizmayı keşfetmiştir. Bu çalışmaları 'Boveri-Sutton kromozom teorisi' olarak bilinmektedir.

Walter Sutton (1877-1916). Amerikalı tıp doktoru. Theodor Boveri ile birlikte genetikte kromozomlarla ilgili mekanizmayı keşfetmiştir. Bu çalışmaları 'Boveri-Sutton kromozom teorisi' olarak bilinmektedir.

William Bateson (1861-1926), İngiliz biyolog. Kalıtım ve çeşitliliği inceleyen bilim dalı için ilk olarak 'genetik' adını kullandı.

Wilhelm Johannsen (1857-1927), Danimarkalı biyolog. Kalıtılan faktörler için 'gen' ifadesinin kullanılmasını önerdi.

Thomas Morgan (1856-1945), Amerikalı zoolog ve genetikçi. 1933 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır. Meyve sineği (*Drosophila melanogaster*) üzerinde yaptığı çalışmalar ile genetiğin 1910 yılında bağımsız bir bilim dalı olmasını sağlamıştır.

Alfred Sturtevant (1891-1970), Amerikalı genetikçi. Thomas Morgan ile birlikte meyve sinekleri üzerinde araştırmalar yürütmüştür. 1911 yılında kromozomun ilk genetik haritasını çıkarmıştır. 1967'de Sturtevant Ulusal Bilim Madalyası almıştır. Kendisinin şerefine embriyonik bir birime 'sturt' adı verilmiştir.

Hermann Muller (1890-1967), Amerikalı genetikçi. Radyasyonun fizyolojik ve genetik etkileri olduğunu öne sürmüş ve nükleer savaş ile nükleer testler konusunda uyarılarda bulunmuştur. 1946 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü almıştır.

Frederick Griffith (1879-1941), İngiliz doktor ve genetikçi. 1928'de Griffith olarak bilinen deneyi ile DNA'yı keşfetmiş, böylece modern moleküler biyoloji biliminin temelini atmıştır.

George Beadle (1903-1989), Amerikalı genetikçi. 1958 yılı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü Edward Tatum ile birlikte, hücrelerdeki biyokimyasal olayların düzenlenmesinde genlerin rolünü keşfettikleri için almışlardır. Merkezi dogma (santral dogma) diye tanımlanan bilgi akışının DNA'dan RNA'ya ve proteine doğru ilerlediğini tanımlamışlardır.

Edward Tatum (1909-1975), Amerikalı genetikçi. 1958 yılı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü George Beadle ile birlikte, hücrelerdeki biyokimyasal olayların düzenlenmesinde genlerin rolünü keşfettikleri için almışlardır.

William Astbury (1898-1961), İngiliz fizikçi ve biyolog. DNA'nın yapısını açıklamıştır.

Archibald Garrod (1857-1936), İngiliz, hekim. Kalıtsal metabolik hastalıklarla ilgili keşiflerde bulunmuştur. Albinizm, alkaptonüri, sistinüri ve pentozüri has-

talıklarının kongenital (doğumsal) otozomal resesif geçişli olduğunu bulmuştur. Garrod, insanlarda hastalığa neden olmayan fakat genetik temele dayanan biyokimyasal farklılıklar olduğunu ilk kez açıklayan bilim insanıdır.

Calvin Bridges (1889-1938), Amerikalı genetikçidir. Sirke sineğinin kromozom haritasını çıkarmış ve genlerin 'ayrılmama' olgusunu açıklamıştır. 1933'de Nobel tıp ödülü aldı.

Barbara McClintock (1902-1992), Amerikalı fizyolog. Dünyanın en önemli sitogenetikçileri arasındadır. 1983'de Nobel tıp ödülü aldı.

Alfred Hershey (1908-1997), Amerikalı biyolog. Martha Chase ile birlikte bakteriyofajlar üzerinde çalışmalar yürütmüş ve kalıtsal bilginin DNA'da kayıtlı olduğunu açıklamışlardır.

Martha Chase (1927-2003), Amerikalı genetikçi. Alfred Hershey ile birlikte DNA'nın yaşamsal genetik materyal olduğunu deneysel olarak göstermiştir.

Maurice Wilkins (1916-2004), İngiliz fizikçi. DNA yapısı üzerine yaptığı çalışmalarıyla James Watson ve Francis Crick ile birlikte 1962 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür.

Rosalind Franklin (1902-1958), İngiliz kimyager. DNA, RNA ve virüs yapılarının anlaşılmasında büyük katkı sağlamıştır.

James Dewey Watson (1928-...), Amerikalı genetikçi. 1954 yılında DNA'nın çift sarmal yapısını keşfetmiş ve Francis Crick ile birlikte 1962'de Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır.

Francis Crick (1916-2004), İngiliz fizikçi. DNA molekülünün yapısını açıklığa kavuşturmuştur. 1954 yılında James Dewey Watson ile birlikte 1962'de Nobel Tıp Ödülü'nü paylaşmıştır.

Joe Hin Tjio (1919-2001), Endonezyalı sitogenetikçi. İnsan kromozom sayısının 46 olduğunu keşfetmiştir.

Arthur Kornberg (1918-2007). Amerikalı biyokimyacı. DNA'nın biyolojik sentez mekanizmalarını keşfi nedeniyle Severo Ochoa ile birlikte 1959 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır.

Godfrey Hardy (1877-1949). İngiliz matematikçi. Alman hekim Weinberg ile birlikte Mendelyan kalıtımın popülasyon kalıtımını da açıkladığını keşfettiler.

Wilhelm Weinberg (1862-1937). Alman hekim. Godfrey Hardy ile birlikte tam adı 'Hardy-Weinberg denge prensibi' olan durumu açıklayarak popülasyon genetiğinin ilkelerini keşfetmişlerdir.

Modern Genetik Bilimi

Modern genetik biliminin Mendel ile doğduğu kabul edilir ve bu sebeple Mendel, genetiğin babası olarak bilinir. Çünkü Mendel o güne kadar kabul gören karışım kalıtımı anlayışının yanlış olduğunu ortaya atmış ve yerine yenisini önermiştir. Karışım Kalıtımı (Blending Inheritance)'na göre iki gamet birleştiğinde, kalıtım materyali akışkan bir madde olarak birbirine karışır ve böylece yavru anne ve babasına benzer. Mendel gözlemlerine dayanarak, kalıtım faktörlerinin (genlerin) birbirine karışmayıp bağımsız olarak sonraki kuşaklara aktarıldığına inanmış ve görüşlerini bilim dünyasına önermiştir. 18.yy'da mikroskobun bulunmasıyla da üreme hücrelerinin varlığı ispatlanınca erkekte spermin, dişide yumurtanın olduğu, çiftleşme sırasında bu iki eşey hücresinin birleşmesi ile yeni bir yaşam ve dolayısıyla yeni bir kalıtsal kombinasyonun ortaya çıktığı anlaşılmış oldu.

Lamarck ve Darwin, her vücut hücresinin kana bir gemmula (pangenez) verdiğini ve bu pangenezlerin üreme hücresinde toplandığını iddia eden pangenezi savunmuştur. 19.yy'da bir Alman Biyoloğu olan Weisman, o çok bilinen deneyi ile Pangenezise karşı çıkmıştır. 22 döl boyunca farelerin kuyruklarını kesmesine rağmen 23. dölde yine kuyruklu fareler doğunca, pangenezis doğru olsaydı kuyruksuz olan fareden kuyruk pangenezi gelemeyecek ve yavru fare kuyruksuz doğacaktı diyerek pangenezi çürütmüştür.

1900'lü yılların başında New York Colombia Üniversitesi Profesörlerinden Thomas Hunt Morgan, meyve sineği ya da sirke sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* üzerinde çalışarak eşeye bağlı kalıtım hakkında bulgulara ulaşmıştır. Böylece genlerin kromozomlar üzerinde olduğu anlaşılmış ve Mendel'in bahsettiği parçacıklar bulunmuştur. Ayrıca Morgan bağlı (bağlantılı) genleri de keşfetmiştir. 1902 yılından itibaren Mendelyan kalıtım sistematik olarak bitki, hayvan ve insanda incelenmiş ve bu doğrultuda yapılan çalışmalar ile bazı hastalıkların kalıtsal olduğu anlaşılmıştır.

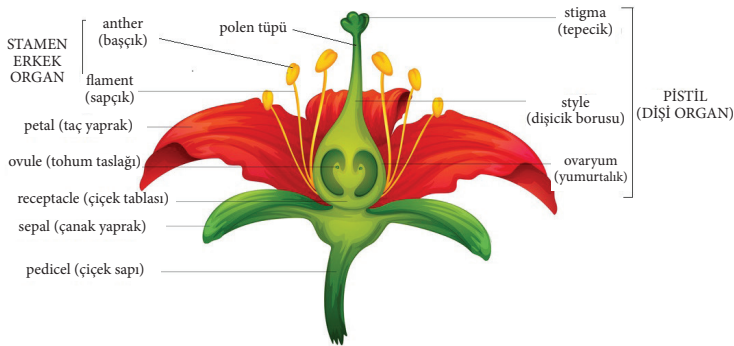
Friedrich Miescher adlı bir Alman Biyokimyacı hücrelerin çekirdeklerinde bulunan bir madde keşfetmiş ve bu maddeye *nükleik asit* adını vermiştir. Daha sonraları bu nükleik asitlerin kalıtımda rol oynadığı ve riboz/deoksiriboz şekeri taşıyan iki ayrı türü olduğu anlaşılmıştır. Riboz şekeri taşıyan nükleik aside *ribo-nükleik asit (RNA)*, deoksiriboz şekeri taşıyan nükleik aside ise *deksiribonükleik asit (DNA)* adı verildi. 1953 yılında Amerikalı biyolog James Watson ile fizikçi Francis Crick DNA'nın çift sarmal yapısını keşfetmişler, ardından A,T,G,C olarak simgelenen azotlu bazlar bulunmuştur. Böylece genetik bilginin dili çözülmüş oldu: *Bu dil dört harflik bir alfabenin üçer harflik kelimelerinden oluşmaktadır.*

Diğer Keşifler:

- 1957 DNA ikileşme mekanizması bulundu,
- 1958 21. kromozom çiftinde fazladan bir kromozom görüldü,
- 1968 Fransız araştırmacılar biyolog François Jacob ve biyokimyacı Jacques Monod genetik kodun çözümlemesini başarıp ve Nobel Ödülü aldılar,
- 1975 Virüslerin işleyiş mekanizması keşfedildi,
- 1977 DNA'nın nükleotit dizilimi belirlendi,
- 1983 Kary Banks Mullis tarafından keşfedilen polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA'nın istenen bölgelerinin çoğaltılması sağlandı,
- 1983 İlk genetik hastalık olan Huntington hastalığı haritalandı,
- 1994 İlk GDO'lu besin olarak domates elde edildi,
- 1997 *Escherichia coli* bakterisinin genomu dizilendi,
- 2003 (4 Nisan) İnsan genom projesinin tamamlanmış olduğu açıklandı.

Çiçek Morfolojisi ve Anatomisi

Genetik bilgiler, çaprazlamalar ve Mendel çalışmalarının anlaşılabilmesi için öncelikle çiçek morfoloji ve anatomisini bilmek gerekir çünkü çiçekli bitkilerin üreme organları çiçek üzerinde bulunur. Tohumlu bitkilerde jeneratif yani üreme organı çiçektir ve tohumlu bitkilerin üremesi tozlaşma yoluyla spermi taşıyan polenlerin, içerisinde yumurta bulunan dişi organa ulaşması ile gerçekleşir. Bu kavuşma dolayısıyla döllenmeden sonra çiçek, tohum barındıran meyveye dönüşür. Aşağıda sembolik bir çiçeğin kısımları ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 1.3. Çiçek Morfoloji ve Anatomisi

Yukarıdaki şekilde *hermafrodit* (iki eşeyli) yani biseksüel bir çiçek görülmektedir. Bu resme göre: Çiçekle sonlanan eksene *pedisel* (çiçek sapı), pediselin içinden çiçek çıkan uç kısmına *receptacle* (çiçek tablası) adı verilir. Çiçekte en dış organ *sepallerdir* (çanak yaprak). Sepaller genellikle yeşildir ve sepallerin oluştuğu topluluğa *kaliks* denir. Bunların iç kısmında genelde farklı renklerde olan *petaller* (taç yaprak) bulunur. Petallerin tümüne birden *korolla* denir. Petaller tozlaşmanın sağlanabilmesi için genellikle böcek ve kuşları cezbetmekle görevlidir. Nihayetinde tüm canlılar gibi çiçekli bitkilerin de hayatta kalmaktan sonraki en büyük çabası neslin devamını sağlamaktır ki bu da tozlaşma ile gerçekleşir. Sepal ve petallerin tümü birden ise *periant* adını alır.

Periantın içinde erkek ve dişi üreme organları yer alır. Erkek organlar *stamen*lerdir ve stamenlerin tümüne birden *andrekeum* denir. Stamenin bir sap kısmı (*filament*), bir de baş kısmı (*anter*) vardır. Anterin iki loblu yapısı içerisinde *polen keseleri* yer alır. Polenler olgunlaşınca bu keseler açılır ve polenler serbest kalır. Polen ana hücreleri mayoz ile haploid kromozomlu olan hücrelere bölünür.

En içte ise dişi organ olan *pistil* (ginekeum) bulunur. Pistil en içte bir *yumurtalık*, yumurtalığa uzanan bir *dişicik borusu* (*stilus*) ve dişicik borusunun uç kısmında ise bir *tepecikten* (*stigma*) oluşur. Stigmaya gelen polenler dişicik borusundan yumurtalığa ulaşır ve yumurtayı döller. Döllenmiş yumurtadan meyve gelişir.

Kaynaklar

- Akman, Y. (1993). Bitki Biyolojisine Giriş, Botanik (5.Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Başaran, N. (1996). *Tıbbi Genetik*. Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi.
- Bozcuk, A.N. (2000). Genetik. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Erensayın, C. (2002). Genetik Terimleri Sözlüğü. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Geoffrey M. Cooper, Robert E. Hausman (2006). Hücre, Moleküler Yaklaşım. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Meral Sakızlı, Prof. Dr. Neşe Atabey. 3. Baskı. İzmir Tıp Kitabevi,
- Hartl, D.L., Freifelder, D. & Synder, L.A. (1988). *Basic Genetics*. USA: Jones and Bartlett Publishers.
- Nussbaum R.L., McInnes R.R. and Willard H.F., Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th edition, W.B.Saunders Company, 2001.
- Passarge E (2000). *Color Atlas of Genetics*. (Çev. G. Lüleci, M. Sakızlı, Ö. Alper). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Şahin, Y. (2007). Biyolojide Geçmişe Yolculuk. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Türk Hematoloji Derneği (2013). *Genetik Terimler Sözlüğü*. Ankara.
- Toker, M.C. (2004). Bitki Morfolojisi. Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü.
- William S. Klug, Michael R. Cummings. Genetik Kavramlar. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Cihan Öner. 6. Baskı. Palme Yayıncılık, 2003.

2. BÖLÜM

MENDELİZM (MENDELİAN KALITIM)

Doç. Dr. Arzu ÖNEL - Kafkas Üniversitesi

‘Yaşamım süresince birçok sıkıntı verici durumla karşılaşmış olmama rağmen şükranla itiraf etmeliyim ki hep iyi ve güzel galip geldi. Bilimsel çalışmalarım bana büyük doyum sağladı. Bunların kısa zamanda tüm dünyada kabul göreceğinden eminim.’

Gregor Johann Mendel

Deneye dayalı ve gerçek anlamda bilimsel olan genetik çalışmalar Gregor Johann Mendel ile başlamıştır. Mendel’in ulaştığı sonuçlar bugün tüm dünyada bilimsel olarak geçerliliğini korumakta ve bu sonuçların bir kısmı bilimsel yasa olarak kabul edilmektedir. Mendel’in hala geçerli olan bu keşifleri bugün *Mendelizm* olarak anılmaktadır. Mendelizm ifadesi, 1900 yılında birbirlerinden habersiz olarak üç ayrı bilim insanının (Amsterdam Üniversitesinden Hugo de Vries, Tübingen Üniversitesinden Carl Erich Correns, Viyana Toprak İlimleri Yüksek Okulundan Erich von Tschermak) Mendel kurallarını yeniden ortaya koyan çalışmalarından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Mendelizm deyimini ilk kullanan bilim insanı ise İngiliz genetikçi Bateson olmuştur.

Mendelizm; diploid organizmaların otozomal kromozomlarındaki bağımsız genlerin nesilden nesile geçişini ve oluşan döllerde bu özellikler bakımından görülen fenotip oranlarının genetik mekanizmalarını açıklamaktadır. Otozomal kromozomlarla olan kalıtımı açıklar çünkü Mendel deneylerinde cinsiyete yani eşeye bağlı kalıtıma dair önermelerde bulunmamıştır. Bu nedenle Mendelizm gonozomal değil de sadece otozomal kalıtımı ifade eder.

Mendel’in Hayatı

22 Temmuz 1822’de o dönem Avusturya-Macaristan sınırları içerisinde olan ve bugün Çek Cumhuriyeti’ne bağlı Silezya/Heinzendorf’da köylü ve çiftçi bir ailenin çocuğu olarak köyde dünyaya gelmiştir. Bir kız kardeşi erken yaşlarda ölünce

geriye kalan iki kız kardeşi Veronika ve Terasa ile birlikte her köylü çocuk gibi köy işlerine yardım ederek büyümüştür.

İlköğrenimini kendi köyünde, orta ve lise düzeyindeki öğrenimlerini ise köyünden 25-36 km uzaklıklardaki yatılı okullarda tamamlamıştır. Okulda sınıf atlayacak başarılar göstermiş, hep sınıf birincisi olmuş ve sınıfın gözbebeği olarak tanınmıştır. Yaşadığı maddi sıkıntılardan dolayı başarılı bir öğrenci olarak arkadaşlarına özel dersler vermek suretiyle harçlığını kazanmak konusunda gayretler göstermiştir. 1840 yılında liseyi bitirmiş, altı yıllık bu öğrenim sürecinin ardından üniversiteye geçiş için zorunlu olan iki yıllık bir felsefe eğitimi almıştır. Öğrenimini sürdürmek için gerekli finansmanı sağlayamamış, umutlarının kırılmasına bağlı olarak üzüntü ve karamsarlık yaşamış ve temelde maddi sıkıntılardan dolayı olduğu tahmin edilen ruhsal sorunlar yaşamıştır. Ancak kız kardeşi kendi çeyizi için ayrılan parayı kardeşinin öğrenimi için vermiş, Mendel de bunun karşılığı olarak kız kardeşinin üç oğlunun öğrenimlerini hayatları boyunca finanse etmiştir.

Üniversitede felsefe, ahlak, matematik ve fizik dersleri almıştır. Üniversiteden sonra sadece geçimini sağlamak amacıyla Brno'da Augustinuscu Aziz Thomas Manastırına başvurmuş, rahip adayı olarak 21 yaşındayken manastıra kabul edilmiş ve manastır geleneği gereğince *Gregor* adını almıştır.

Okuduğu lise edebiyata yönlendirmiş, Goethe'den etkilenmiş ve şiir yazmaya başlamıştır. Fizik hocası Friedrich Franz'dan deneysel çalışmayı öğrenmiş, atmosfer basıncını ölçmeye başlamış ve teleskoplarla gözlemler yapmıştır. Fotografik görüntüleme tekniği henüz çok ilkel ve yeni olsa da hocası sayesinde bu teknik ile tanışmıştır. Bugün Mendel'in de bu teknikle çekilmiş fotoğrafları mevcuttur. Fizik Profesörü Christian Doppler ile tanışmış ve ondan matematiksel analizleri yapmayı; bitkilerin permütasyonuyla yeni kombinasyonların ortaya çıktığına inanan bitki fizyolojisi uzmanı Franz Unger'den ise bitki melezleme çalışmaları yapmayı öğrenmiştir. Mendel ayrıca olasılık kuramı üzerine okumalar yapmış ve bu okumaları ilerleyen dönemlerde bitki çalışmalarının temelini oluşturmuştur.

Manastır yılları süresince ara ara orta ve lise dengi bazı okullarda Latince, Yunanca, matematik, doğa tarihi ve fizik öğretmenlikleri yapmıştır. 1851 yılında girdiği Viyana Üniversitesi'nde zooloji, botanik, morfoloji, sistematik, tıbbi kimya, farmasötik kimya, analitik kimya, sitoloji, logaritma, trigonometri, tasarım mühendisliğinin temelleri, fizik aletlerinin kullanılması, ileri matematiksel fizik, paleontoloji, böcek bilimi gibi farklı bilim alanlarından çok sayıda ders almış, hocalarının takdirini kazanmış, daha öğrenci iken Viyana'nın tüm ünlü bilim insanlarının toplandığı Viyana Zooloji ve Botanik Derneği'nin üyeliğine seçilmiştir. İki

yıllık üniversite öğreniminin ardından 1853 yılında din adamı olarak görev yaptığı manastıra, Brünne geri dönmüştür.

O dönemlerde kültür merkezi özelliği de bulunan manastırda hem din adamı olarak çalışmış hem de doğa bilimi ve fizik dersleri vermiştir. Aynı zamanda manastırın bahçesinde yetiştirdiği bezelyelerle kontrollü deneyler ve gözlemler yapmıştır. İlk çaprazlama çalışmasını 1856'da yapmış, 1865'de çalışmalarını yazılı hale getirmiştir.

Aziz Thomas Manastırı

O dönem Avrupa'da sanayi ve bilim ilerlemeye başlamıştı. Demiryolları inşa edilmeye başlamış, telgraf ile haberleşme yayılmış, Ohm yasası ve hücre teorisi açıklığa kavuşmuş, Louis Pastör bulgularını açıklamış, Charles Darwin'in yazıları yayımlanmaya başlamıştı. Roma kiliseleri, konumlarını güçlendirmek için dünyevi ilimler alanında donanımlı din adamlarını tercih etmeye başlamıştı. Bu din adamlarının Almanca, Latince, Yunanca, Fransızca, edebiyat, tarih, matematik, fizik, kimya, mineraloji, zooloji ve botanigi de öğrenmeleri gerekiyordu. Aziz Thomas Manastırının keşişleri de filolog, botanikçi, müzisyen ve matematikçilerden oluşuyordu çünkü görevleri tanrıya hizmet etmek olsa da aynı zamanda Morovya liselerinde öğretmenlik yapıyorlardı. Bir manastırdaki herkesin fizik bilmesi gerekiyordu. Rahip Mendel din işleri dışındaki tüm zamanlarında klasik dersleri okumuş ve doğa bilimlerine gittikçe derinleşen bir ilgi duymaya başlamıştı. Aramice ve Arapça öğrenmiştir. Nitekim bulunduğu manastır imkânları geniş, büyük bir kütüphanesi olan, ihtiyaç duydukları kitapları sipariş edebildikleri entelektüel bir merkez statüsünde olduğundan burada kendini gönüllüce geliştirme fırsatı bulmuştur. Doğa bilimlerine oldukça meraklı olan Mendel'in Aziz Thomas Manastırını seçmiş olmasının nedeni bu manastırın botanik müzesi, bahçe bitkileri ve geniş kütüphaneleri ile ünlü olmasıydı.

Manastır yıllarının başlarında meyve yetiştiriciliği dersleri sonraki yıllarda ise meteorolojinin istatistiksel ilkeleri, permütasyon ve kombinasyon analizi dersleri almıştır. Sadece böylesi bir eğitim-öğretim süreci bile bir öğrencinin bilim insanı olarak şekillenmesi için fazlasıyla yeterli olsa gerek...

Aziz Thomas Manastırı halka bile yemek yapmayı öğreten ünlü bir mutfakçı sahipti ve Mendel zamanla manastır mutfağından sorumlu şef olmuştu. Onun yemeklerinden yeme fırsatı bulanlar yıllar sonra dahi kendisinden övgüyle bahsetmişlerdir. Ancak mutfak şefliği döneminde daha fazladan almaya başladığı kilolar sebebiyle ömrünün sonuna kadar oldukça şişman olarak yaşamıştır.

Mendel'in Kişisel Özellikleri

Mendel orta boylu, geniş omuzlu, biraz kilolu, başı büyükçe, alını geniş, mavi gözlü, kumral saçlı, gözlüklü, inşafı, güler yüzlü, sevecen, kibar, adil ve iyi bir öğretmen olarak tarif edilmiştir. Anlayışlı ve sabırlı bir öğretmen olduğu, kolay anlaşılır bir üsluba sahip olduğu ve düşük not alan öğrencilerine yeni şanslar tanıdığı bilinmektedir. İlerleyen yaşlarında yine kalıtsal olsa gerek aile fertleri gibi oldukça şişman birine dönüşmüştür. Şişman oluşunda manastır mutfağında şef oluşunun da etkisi olmuştur. İyi bir yurttaş olduğu kadar iyi bir akrabaydı. Kız kardeşinin üç oğlunu okutabilmek için çok büyük maddi zorluklara katlandığı bilinmektedir. Muhafazakar olmayan bir din adamı ve hayırsever bir insan olarak tanınmıştır. Muhtemelen babasından aldığı genetik miras ile asi bir insan olarak Manastır menfaatleri konusunda dönemin yöneticileri ile ters düşmüş ve siyasi ün kazanmıştır.



Şekil 2.1. Gregor Johann Mendel

- 1822 Mendel doğdu
- 1840 Opava Gymnasium'dan (lise dengi bir okul) mezun oldu
- 1843 Felsefe Enstitüsü'nden mezun oldu
- 1843 Aziz Thomas manastırına girdi
- 1851 Doğa tarihi öğrenimi için Viyana Üniver-sitesi'ne girdi
- 1853 Bitkilerde kalıtım çalışmalarına başladı
- 1862 Hava ile ilgili meteorolojik gözlemlerini yayımladı
- 1865 Bitki melezleme makalesini yayımladı
- 1868 Başrahip seçildi
- 1884 Mendel öldü

Yaşadığı böbrek iltihabı nedeniyle son zamanlarında oldukça zor durumlar yaşamıştır. Ayakları genelde şiş, ayaklarındaki çatlaklarından ise iltihap sızıntıları olmuştur. O en hasta dönemlerinde bile hep sabırlı davranmış ve asla şikâyet etmediği nakledilmiştir. 6 Ocak 1884 tarihinde böbrek iltihabı rahatsızlığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Mezarı Merkez Brunn Mezarlığındadır.

Yaşadığı dönemde gen, kromozom, mitoz, mayoz, yumurta, sperm kavramları bugünkü anlamıyla tam olarak bilinmediği için Mendel'in çalışmaları tam olarak anlaşılamamış, yayınları bilim adamlarının dikkatini çekmemiş ve Mendel kendi

çalışmalarının bilimsel değerini göremeden ölmüştür. Bilim insanı olarak olmasa da başpiskopos olarak büyük bir törenle son yolculuğuna uğurlanmış ve gazeteler Mendel'in ölümüne geniş yer vermiştir. Resmi olarak dergilerde yayımlanan makalelerinin dışındaki tüm not ve kaynakları daha sonra manastır sobalarında yakılmıştır. Bu durum bile özgün bir bilim insanı olan Mendel'in yaptığı bilimsel çalışmaların kıymetinin o dönemlerde anlaşılmadığının önemli bir göstergesidir.

Yaşadığı dönemde öğretmenlik başvurularında kendisinin yazdığı özgeçmişleri hayatına dair en büyük yazılı referans kaynaklar olmuştur. Ölümünden uzun yıllar sonra Hugo Iltis (1882-1952), Mendel hakkında en kapsamlı araştırmaları yapmış, Mendel'i uzaktan yakından tanıyan herkesten bilgi toplamış ve olabilecek tüm arşivlerin altını üstüne getirerek O'na dair mevcut tüm belgelere ulaşmaya çalışmıştır. Bugün Mendel hakkında bilinen hemen her şey Iltis'in bu çabalarının ürünüdür. Onun hakkındaki ilk temel biyografi 1924 yılında yayımlanmıştır. 1950'li yıllarda Mendel hakkında çok kapsamlı bir araştırma daha yapılarak ünlü Mendel Müzesi kurulmuştur.



Şekil 2.2. Gregor Mendel Müzesinin de Bulunduğu St. Thomas Manastırı/Brno-Çek Cumhuriyeti (<https://powerzeka.com/bilime-yon-veren/gregor-mendel-kimdir>)

Mendel'in Çalışmaları

O dönemlerde henüz çok yeni olan bir bilgi Mendel'in dikkatini çekmişti, o da çiçeklerin cinsiyetinin oluşuydu. Çiçekli bitkilerde üreme organları çiçek üzerinde bulunduğundan Mendel'in çalışmaları çiçek üzerinde yoğunlaşmıştı.

Mendel başta *Phaseolus*, *Hiercium*, *küpe çiçeği* cinslerine ait türler olmak üzere birçok bitki türü ile toplamda yaklaşık 24.000 kadar bitki yetiştirmiştir.

Pisum cinsi ile yaptığı çalışmaları bilimsel dergilerde yayımlamış, diğer bitkilerle yaptığı çalışmaları ancak yazdığı bazı mektuplardan anlaşılmıştır.

Mendel her bir çaprazlamanın sonucunda oluşan tohumları tek tek toplamış, onları toprağa ekmek suretiyle ikinci jenerasyon dölleri elde etmiştir. Sonuçları özenle kaydetmiş ve matematiksel analizlerini yapmıştır.

Arıcılık ile uğraşmış ve daha iyi bir bal arısı varyetesi elde etmek amacıyla melezleme çalışmaları yapmıştır. Örneğin istediği sonuca ulaşamamış olsa da çok çalışkan bir arı ırkı olan Alman balarısı (*Apis mellifera carbonica*) ile güzel ve çok uysal olan İtalyan ırkı bal arısı (*Apis mellifera ligustica*)'nı çaprazlamıştır. Arıların petek yapmaları, üremeleri, çaprazlanmaları ve bal verimini artırma konusunda yazdığı makaleler zooloji dergilerinde yayımlanmıştır.

Hava olaylarını gözlemleyerek önemli bulgulara ulaşmış ve bu konu ile ilgili olarak çeşitli makaleler yayımlamıştır. İstatistik ilkelerini meteorolojiye ilk uyarlayan bilim insanı olmuştur.

Gökbilim meraklısıydı ve meteorolojik olaylar ile gökbilim arasında ilişki olabileceğine inanarak çeşitli kayıtlar tutmuştur.

Bölgesinde sık sık çıkan yangınlarla mücadele edilebilmesi için bir itfaiye birliğinin kurulmasına öncülük etmiş ve bu birliğin onursal üyeliğini yürütmüştür.

Bazı salgın hastalıklar ile yeraltı sularının düzeyi arasında bağlantı olabileceğini düşünerek, 1865-1881 yılları arasında çalıştığı manastırın su kuyusunun su seviyesini sistematik olarak kontrol etmiştir.

Mendel bezelye deneylerinde gözlemlediği özelliklerden tohum renginde sarı, tohum şeklinde ise yuvarlak (düz) karakterin dominant olduğunu keşfetmiştir.

Mendel'in Başarı Sırları

Mendel'in başarısının temelinde her şeyden önce ailesi vardı. O dönemin oldukça zor olan siyasi ve ekonomik yaşantısına rağmen ailesi tek erkek çocukları olan Johann'ı okutma kararı alarak O'nun geleceğine en büyük yatırımı yapmışlardır.

Sabırlı, meraklı ve azimli olmasının yanında matematik kullanması Mendel'i başarılı kılan en büyük unsur olmuştur. Bilim insanlarında olması gereken merak, sebat ve sabır Mendel'de bir arada bulunmaktaydı. Mücadeleci ve pes etmeyen kişiliği sebebiyle kendisine 'inatçı rahip' denmişti.

Kendinden emindi. Yayınlarının hiç fark edilmemesine rağmen 'bir gün beni anlayacaklar' demiş ve hayal kırıklığına uğramamıştır.

Bir yandan manastırda din işlerini yürütürken bir yandan öğretmenlik yapıyor, aynı zamanda araştırmalarına devam ediyor ve bir takım sınavlar için sürekli hazırlanıyordu.

Aile mesleği olan meyve yetiştiriciliği ve arıcılık küçük Johann'ın geleceğinin şekillenmesinde büyük rol oynamıştır. Sadece görev yaptığı manastırın bahçesinde 500'den fazla elma, armut ve kayısı fidanı, serada ise ananas yetiştirmiştir.

Mendel Henzendorf köy okulunda öğrenim hayatına başlamıştı. O dönem, o bölgede okula giden çocuklar bir yandan öğrenim görürken diğer yandan da okulun giderlerini karşılamak üzere bazı işlerde çalışıyorlardı. Mendel bu amaçla okulunda meyve ağaçlarının tohumlarını toplayıp onlardan yeni fidanlar yetiştirmekle görevliydi. Zamanla bu iş Mendel'in en sevdiği işi oldu ve kendisi farkında olmasa da hem kendi hayatına yön verdi hem de henüz adı konulmamış yepyeni bir bilim dalının doğmasına temel teşkil etti.

Sadece ilkokul değil genel eğitim-öğretim sisteminin çok yönlü yetiştirici olması da Mendel'in diğer birçok Avrupalı bilim insanında olduğu gibi başarılarını hazırlamıştı. Öyle ki felsefe, ahlak, matematik, fizik, istatistik, doğa bilimleri eğitimi almıştır.

Aynı anda birçok şeye ilgi duyması, çevresine, toplumsal olaylara ve doğa olaylarına ilgisi O'nun çok yönlü başarılarını katmerli bir şekilde artırmıştır. Bir bilim dalında öğrendiklerini başka bir bilim dalında başka bir konuya uygulaması bilim dünyasına yaptığı çok sayıda başarıyı beraberinde getirmiştir. Örneğin din adamı olarak ziyaret ettiği hastanelerde otopsilere katılmış ve insan vücudunun anatomisini öğrenmeye çalışmıştır.

Pek alışılmadık bir yaklaşımla süreklilik testleri yapmış, bulgularından emin olmak için çalışmalarını en az iki yıl üst üste denemiştir. Bu süreklilik testleri Mendel'i diğer botanikçilerden ayıran önemli bir durumdur. Öyle ki bazı durumlarda gözlemlerini dört-altı kuşak boyunca sürdürdüğü bilinmektedir.

Mendel bezelyelerle yaptığı deneylerinde duyu organları ile makroskobik olarak gözlemlenebilen ve çelişkiye ihtimal bırakmayan belirgin özellikleri seçmiştir. Bu durum gözlem yapmayı kolaylaştırmış ve gözlem güvenilirliğini artırmıştır.

Özellikle bezelye deneylerinde en az yedi özelliği gözlemleyip araştırmıştır. Bitkinin boyu, çiçeklerin bitki gövdesinde yerleşimi, kılıf (kapsül) rengi, kılıf (kapsül) şekli, tohum şekli, tohum rengi ve çiçek renginin sonraki nesillere aktarımını gözlemlemiş böylece aynı olayı yedi farklı özellikte test etmiştir.

Çok sayıda bitki üzerinde çalışması sonuçlarını genelleyebilmesi açısından önemli bir durumdur. Bir hesaba göre Mendel sadece bezelye deneylerinde yirmi-dörtbin (24.000)'e yakın bitki yetiştirmiştir.

Kalıtım ile ilgilenen diğer bilim adamlarının çalışmaları ile karşılaştırıldığında Mendel'in başarısı nicel yaklaşım sergilemesine de dayanır. Mendel sadece bitki

yetiştirip ürünleri nitel gözlemek ile kalmamış bulgularının matematiksel ve istatistiksel analizlerini de yapmıştır.

Bilime verdiği önemin büyük bir göstergesi de ölümünden sonra kendisine otopsi yapılmasını istemesidir. Ölümcül hastalığının sebebi bilinse de hastalığın iç yüzünün aydınlatılabilmesi için cenazesini tıp bilimine teslim etmiştir.

Fizik Profesörü Christian Doppler ve bitki fizyolojisi uzmanı Franz Unger ile tanışması ve onlarla yakın arkadaş olması doğa olaylarının matematiksel analizlerini yapabilmesine kapı açmıştır. Dünyada sitoloji ile ilgilenen ilk bilim insanlarından biri olan Unger'den ders almıştır. Unger'in laboratuvarında mikroskop kullanmayı ve preparat boyamayı öğrenmiştir.

Manastır'daki dairesinde adeta küçük bir hayvanat bahçesi kurmuş; maymun, tilki ve kirpi beslemiştir. Hatta melezlediği beyaz ve boz fareleri uzun süre beslemiş fakat üst makamların emriyle fareler daireden çıkarılmıştır.

Meraklı oluşu başarılarını artırmıştır nitekim merak duygusu bilim adamlarında olmazsa olmaz özelliklerdendir. Ailesinin bostanında görülen bir hastalığın nedenini araştırırken toprağı adeta cımbızla kazmış, ürünlerin köklerinde bulunan tırtıllara rastlamış, bu tırtıllardan birkaçını içini deldiği turpların içinde Viyana'ya götürerek aylarca beslemiş ve bostan hastalığına dair yorumlar geliştirmiştir.

Kalıtım yoluyla ne geçer ve bu nasıl olur? sorusu Mendel'in araştırma sorusuydu. Tüm çalışmalarını bu soruya cevap bulmak amacıyla yürütmüştür. Bu durum bile Mendel'in bilimsel yöntemi takip ettiğinin önemli bir göstergesidir.

Avusturyalı rahip ve botanik bilgini olan Gregor Johann Mendel (1822-1884) '*kalıtımın babası*' olarak anılır ve genetik biliminin öncüsü kabul edilir. Mendel tarafından ortaya konulan bulgular bugün halâ dünyanın her yerinde bilimsel olarak geçerlidir ve Mendel yasaları olarak ifade edilir. Bu yasalar tümünden *Mendelizm* olarak adlandırılır.

'Bir gün beni anlayacaklar...'/ Gregor Johann Mendel

Bazı Öğretmen, Arkadaş ve Öğrencilerinin Mendel Hakkındaki Görüşleri

'Mendel'in keşfettiği olguların özünü kavrayabilmek biyolojinin düşünce yapısında öylesine köklü bir değişiklik gerektiriyordu ki, bu ancak Newton mekaniğinden günümüzün kuantum fiziğine geçişle kıyaslanabilir.' B.L. Astaurov.

'Mendel ağırbaşlı bir insandı. Düşünceleri genellikle somut verilerle ilgiliydi ve hayatında duygusallığa pek yer yoktu.' Akt. E. Edelson.

'... kendisi oldukça sağlam bir karaktere sahiptir ve Felsefe Okulu'ndaki iki eğitim yılı boyunca hemen hemen tüm notları baştan sona pekiyi olmuştur.'

‘Canlı ve kolay anlaşılır öğretim yöntemi ile iyi bir öğretmendir’ Okul Müdürü.

‘... Kendisi doğa bilimleri alanında zihinsel yeteneğe sahip ve dikkat çekici düzeyde çalışandır.’ Başrahip Napp.

‘O’nu içten sesi, adaletli, vicdan sahibi, nezaketli oluşu ve gülümseyişi ile hatırlıyorum.’ Öğrencisi.

‘Öğretim şeklini çok beğenirdik. Berrak ve açık anlatırdı. Öğretmenlikten büyük zevk alırdı. Derslerini iple çekerdik...’ Öğrencisi.

‘... Mendel Altın Tüy Nişanından daha üst bir nişan olan Leopold nişanına layıktır.’ Başpapaz.















Mendel’in Bezelye Bitkisini Seçme Nedenleri

Mendel genel anlamda arı, fare, hasekiküpesi, bataklık otu, aslanağzı, akşamsefası, bakla, fasulye, beşparmak otu, menekşe, sığırkuyruğu, mısır gibi birçok canlı türü üzerinde çalışmalar yürütmüştür. Manastır yıllarının başında hızlı üremeleri nedeniyle tavşanlar üzerinde çalışmalarına devam etmiş, bu duruma manastır yönetiminin itiraz etmesi üzerine tavşanlarla çalışmaya son vermiştir. İncelediği türler içerisinde özel çiçek yapıları nedeniyle Fabacea (Leguminosae) familyası üyelerine yoğunlaşmış, deneyler ilerledikçe Pisum cinsine mensup türlerin daha elverişli olduğunu görmüş ve çalışmalarına bezelye bitkisi ile devam etmiştir. Toplamda otuz dört kadar bezelye çeşidi ile çalışmalarına başlamış ve yirmi iki çeşit ile devam etmiştir.

Bir yazısında: *‘Tartışmalı sonuçlara varma tehlikesini önlemek istiyorsak bu çeşit deneylerde kullanacağımız bitki grubunu çok dikkatli seçmeliyiz’* demiştir. Bezelye bitkisi, Mendel’in yapmayı planladığı çalışmalar için aynı anda birçok kolaylık sağladığı için kusursuz bir seçim olmuştur çünkü bezelye:

- yetiştirilmesi kolaydır,
- hem açık alanda hem de saksıda yetiştirilebilir,
- yapay olarak döllendirilmesi kolaydır,
- tek mevsimde ürün verir,
- yılda birden çok döl verebilir,
- maliyeti düşüktür,
- sap uzunluğu ve rengi, yaprak boyutu ve şekli, çiçek pozisyonu, çiçek rengi, çiçek büyüklüğü, çiçek sapı uzunluğu, tohum rengi, tohum şekli ve tohum boyutu gibi birden çok özelliği gözlemlemeye imkan verir,

- aynı özelliğin birbirine zıt birden fazla karakterini taşır; tohumları sarı veya yeşil renkli, düzgün veya buruşuk biçimli, çiçekleri beyaz ya da mor renkli olabilmektedir,
- bezelye çiçeğinde; taç yapraklar dişi ve erkek organları tümüyle kapattığından, anterler tomurcuk içerisinde patladığından ve çiçek açılmadan stigma polen ile kaplandığından dolayı yabancı polenler tarafından döllenme ihtimali düşüktür. Yani bezelye çiçek morfolojisi dışarıdan polen girişine izin vermez. Bu sebeple sadece kendi kendini döller. Bu özelliği sayesinde karakterlerin dölden dölle nasıl aktarıldığının izlenmesine imkân tanır. Ancak Mendel özellikle melezleme çalışmaları olmak üzere, polenler olgunlaşmadan erkek organları çiçekten uzaklaştırmış ve başka bir çiçekten aldığı polenleri bu çiçeğin tepeciğine taşıyarak kendi istediği gibi yapay çaprazlamalar yapmıştır. Kendinden tozlaşmasını istediği bitkileri ise doğasıyla baş başa bırakmıştır.

	baskı	çekinik
çiçek rengi	mor 	beyaz 
çiçek durumu	yanda 	uçta 
tohum rengi	sarı 	yeşil 
tohum şekli	düz 	buruşuk 
meyve şekli	yassı 	kıvrık 
meyve rengi	yeşil 	sarı 
bitki boyu	uzun 	kısa 

Şekil 2.3. Bezelyenin Birbirine Zıt Bazı Karakterleri (<https://powerzeka.com>)

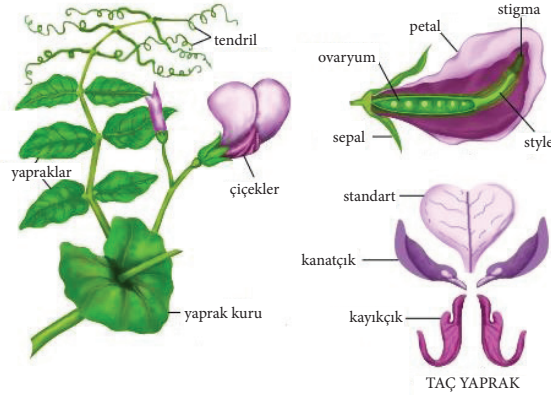
Bezelye: Baklagiller ailesinden, ayrı taç yapraklı, iki çenekli, tek yıllık bir bitkidir. Sülük yapraklara sahiptir ve bu özelliği ile tırmanıcı olan bir bitkidir. 14 kromozomlu, diploid ve kendi döllektir (hermafrodit). Tohumları bir kılıf (kapsül) içerisinde dizilidir. XI. yüzyılda İngiltere’de geniş ölçüde tarımı yapılmaya başlanmıştır. Kurutulmuş tohumları ekilerek üretimi yapılır. Çiçekleri küçük kelekleri andırır.



Şekil 2.4. Bezelye Çiçeği (<https://awaytogarden.com>)

Bezelye sistematığı:

Alem	:Plantae (Bitkiler)
Bölüm	:Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
Sınıf	:Magnoliopsida (İki çenekliler)
Takım	:Fabales
Familya	:Fabaceae = Leguminosae (Baklagiller)
Cins	: <i>Pisum</i>
Tür	: <i>Pisum sativum</i> (Bezelye)



Şekil 2.5. Bezelye Bitkisinin Kısımları (<https://thescienceinfo.com>)

Mendel'in Gözlem ve Bulguları

Mendel 1856'dan 1865 yılına kadar oldukça küçük sayılabilecek 7*35 metre ölçülerindeki manastır bahçesinde deneylerini yürütmüş, titizliği ve düzenli oluşu sayesinde önemli kayıtlar tutmuştur. Çalışmalarına en uygun bitki olan bezelyeyi seçmesi başarılarını artırmıştır. Yaklaşık 8 yıl boyunca yaptığı gözlemler şu şekilde sıralanabilir:

Hibrit Formların Birinci Jenerasyonunda (F1 dölünde)

- Hibritlerin çaprazlanması sonucu $\frac{3}{4}$ oranında dominant, $\frac{1}{4}$ oranında ise resesif karakter görmüştür. *Bu oranları (3:1) incelenen tüm karakterlerde istisnasız olarak gözlemlenmiştir.* Örneğin;
 - 253 hibrit tohumdan ikinci yılda 7324 tohum elde etmiş, bunların da 5474 tanesi yuvarlak, 1850 tanesi buruşuk çıkmıştır (yaklaşık oran 3:1),
 - Tohum rengi açısından ise elde ettiği 8023 tohumun 6022 tanesi sarı, 2001 tanesi yeşil çıkmıştır (yaklaşık oran 3:1),
 - Çiçek rengi açısından 929 çiçekten 705'i menekşe kırmızısı, 224 tanesi beyaz olmuştur (yaklaşık oran 3:1),
 - Kapsül rengi açısından 929 bitkinin 705 tanesi kahverengi, 224 tanesi beyaz olmuştur (yaklaşık oran 3:1),
 - Kapsül şekli açısından 1181 kapsülün 882'sinin şişkin, 299'unun dar olduğu gözlenmiştir (yaklaşık oran 3:1),
 - Olgunlaşmamış kapsül rengi açısından 580 kapsülün 428'i yeşil, 152'si sarı çıkmıştır (yaklaşık oran 3:1),

- Dal üzerinde çiçek dizilimi açısından 858 çiçeğin 651'i eksenel, 207'sinin uçta olduğunu gözlemlemiştir (yaklaşık oran 3:1),
 - Kök uzunluğu açısından 1064 bitkinin 787'si uzun, 277'si kısa görülmüştür (yaklaşık oran 3:1).
2. Herhangi bir geçiş formuna rastlamamıştır. Bu sebeple bu oranlar Mendel'in yaptığı tüm deneyler için geçerlidir.
 3. Her bir kapsül içerisinde ortalama 6-9 adet tohum gözlenmiştir.

Hibrit Formların İkinci Jenerasyonunda (F2 dölünde)

1. Birinci jenerasyonda resesif olanlar ikinci jenerasyonda değişmeden resesif olarak kalırlar.
2. Melezlerin oranı 1/2'dir.
3. İkinci jenerasyon deneyleri ile birinci jenerasyonda baskın karaktere sahip bezelyelerin 2/3'ünün melez, 1/3'ünün ise baskın olduğu anlaşılmıştır.
4. Deneylerini 4-6 jenerasyon boyunca sürdürmüş ve dağılım oranlarının değişmediğini gözlemlemiştir.
5. A dominant, a resesif, Aa ise melez olanları ifade etmek üzere dağılım oranlarını $A+2Aa+a$ şeklinde ifade etmiştir.
6. Melez ebeveynlerin dölllerinde 1:2:1 oranı değişmemiştir.

Mendel döneminde henüz gen ve kromozomlar bilinmese de Mendel deney sonuçlarına dayanarak özelliklerin dölden dölle geçtiğini ifade etmiştir. Gen kavramını kullanmasa da, Mendel *kalıtım faktörü* ifadesiyle gen'i ilk işaret eden insan olmuştur.

Genetikte genler genellikle harflerle, dolayısıyla gen çiftleri de harf çiftleri ile ifade edilir. Dominant özellik için büyük harf, resesif özellik için ise küçük harf kullanılır. Bu sebeple bu kitapta da örnekler rastgele seçilmiş harfler ile sembolize edilmiştir.

Mendel ulaştığı bulgularını 1865 yılında *Versuche über Pflanzenhybriden/ Experiments on Hybrid Plants/Melez Bitkiler Üzerinde Denemeler* başlığı ile Brno Doğa Tarihi Dergisi'nde (*Berichte der Naturgeschichtlichen Vereinigung von Brünn*) yayımlamıştır. Yazısını o dönemin ünlü biyologlarına göndermiş ancak hiçbirinin ilgisini çekmeyi başaramamıştır.

Mendel'in en önemli bulgularından birisi yavruların iki ebeveyn arasında intermedier bir özellik göstermediği ve ebeveynlerinden birisine benzediğidir. Bu

durumu baskın ve çekinik kavramları ile ifade etmiştir. Bu kavramlar günümüzde evrensel olarak dominant ve resesif olarak kullanılmaktadır. Mendel öncesi dönemde anne babadan gelen özelliklerin yavruda karıştığına inanılırdı ve bu duruma karmaşık kalıtım (*blending inheritance*) adı verilirdi. Mendel bu bilgiye inanmıyor ve aksini düşünüyordu. Çalışmaları ile de bu durumu ispatlamıştır. Mendel'in çalışmaları kendisinden sonra, 1900'lü yıllardan günümüze kadar sayısız deney ile doğrulanmıştır ve dünyanın dört bir yanında bilim adamlarınca halen çalışmalar yürütülmektedir.

Mendel Yasaları-Kalıtım Prensipleri

Mendel birkaç kuşak boyunca hep aynı karakterde döller veren bitkileri o karakter bakımından saf kabul etmiş ve çalışmalarında genellikle saf döllerini tercih etmiştir. Belirli bir karakter bakımından birbirine zıt olan saf ana ve babanın dölüne *melez* (=hibrit) demiştir. Melez bireylerin fenotipinde kendini gösteren geni *baskın* (*dominant*), gizli kalan geni ise *çekinik* (*resesif*) olarak tanımlamıştır.

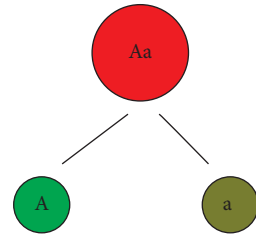
Mendel, özellikle saf soy (arı ırk) elde etmek amacıyla 30.000'e yakın bitkiyi ayrıntılı olarak incelemiştir. Oldukça hassas kayıtlar tutmuştur. Saf soy özelliklerinin sonraki döllerde ne oranlarda açığa çıktığını matematiksel temelde açıklamıştır.

Kaynaklar tarandığında Mendel kanunları konusunda birlik olmadığı görülür çünkü Mendel'in kendi orijinal çalışmalarında konular doğal olarak sadece bilimsel bulgu, sonuç ve önerme şeklinde yer alır. Ancak zaman içerisinde başka bilim adamlarınca da belki sayısız denemeler yapılmış ve bazı önermeler yasa olarak kabul edilmiştir. Bazı kaynaklar bu yasalardan sadece iki tanesini, bazıları üç tanesini veya daha fazlasını Mendel yasaları olarak sunmaktadır.

Bu kitap için özellikle uluslararası literatüre bakılmış ve genellikle aşağıda açıklanan iki durum Mendel yasaları olarak ele alınmıştır. Tüm dünyada bilimsel geçerliliği olan diğer üç konu ise *kalıtım prensipleri başlığı altında toplanmıştır*.

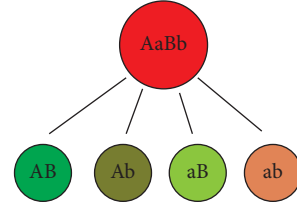
Mendel'in 1. Yasası

AYRILMA (SEGREGATION): Her canlı her bir özelliği için iki kalıtım faktörü yani iki gen taşır. Bu gen çiftine alel denmektedir. Diploid canlılarda gametogenez (oogenez & spermatogenez) sırasında gametler (yumurta & sperm) oluşurken alel genler ayrılarak farklı gametlere gider ve her bir gamet alellerden sadece birini taşır. Böylece haploid kromozomlu eşey hücreleri oluşur.



Mendel'in 2. Yasası

BAĞIMSIZ DAĞILIM (INDEPENDENT ASSORTMENT): Gametlerin oluşumu sırasında farklı özellikleri simgeleyen genlerin dağılımı birbirinden bağımsız davranır. Örneğin tohum şekli ve tohum rengi genlerinin gametlere dağılımı birbirinden bağımsızdır. Benzer şekilde insanda saç rengi ve göz rengi genleri de birbirinden bağımsız olarak gametlere gider. Bu durum, biyoçeşitliliğin de esas sebeplerindendir.



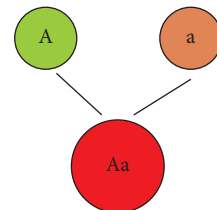
Not: Mendel tesadüfen farklı kromozomlar üzerinde bulunan veya aynı kromozomda birbirinden uzak olan, dolayısıyla da bağlantılı olmayan genler üzerinde çalışmıştı. Bu sebeple de bağımsız dağılımı genelleyebildi çünkü Mendel'in bu yasası bağlantılı genler (linkaj) için geçerli değildir. Bağlantılı genleri 20. yüzyılda Thomas Hunt Morgan keşfetmiştir. Bu keşfe göre, söz konusu iki ayrı özellik geni aynı kromozom üzerinde yani bağlantılı ise bunlar gametlere bağımsız olarak gidemez. Bağlantı, aynı kromozom üzerinde bulunmaları nedeniyle iki ya da daha fazla genin birlikte kalıtılmalarıdır. Böylesi genlerin gametlere gidişleri de birbirine bağlıdır yani bağımsız değildirler. Kromozom üzerindeki yerleri (lokusları) birbirine ne kadar yakın ise birlikte kalıtılma ihtimalleri de o ölçüde artar.

Bugün Mendel yasaları olarak bilinen bu durumları, çalışmaları sonucunda Mendel önermiştir. 1900 yılında üç ayrı araştırmacı (De Vries, Correns, Tschermak) tarafından tekrar çalışılarak test edilmiştir. Ardından birçok araştırmacı tarafından ise farklı ökaryotik organizmalarda denenmiş ve bunların evrensel olarak geçerli olabileceği anlaşılmıştır. Sonuç olarak bugün yasa olarak kabul edilen Mendel kuralları sadece bezelye için değil, bütün ökaryotik organizmalar için geçerlidir. Sonraki araştırmalarda Mendel yasalarının geçerliliği teyit edilmiş, ayrıca Mendel kurallarına uymayan bazı durumlar da gözlenmiştir. Bu durumlar non-mendelizm bölümünde açıklanmıştır (Bkz. 3.Bölüm. Non-Mendelizm).

KALITIM PRENSİPLERİ

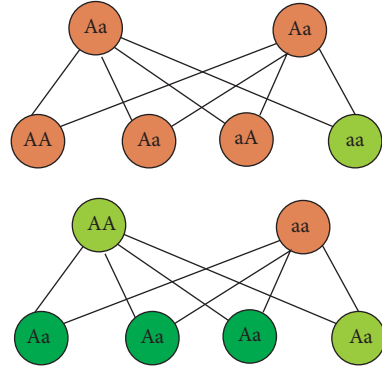
Bazı kaynaklarda Mendel Yasaları arasında anılmasa da aşağıdaki dört prensip kalıtımın esaslarındandır.

1. **Birleşme:** Döllenme haploid sperm ile haploid yumurtanın birleşmesi olayıdır. Böylece diploid zigot oluşur. Bu prensip zigot oluşumunu açıklar. Bu prensip aynı zamanda Mendel'in önermelerinden biridir. Mendel, kalıtsal karakterlerin biri

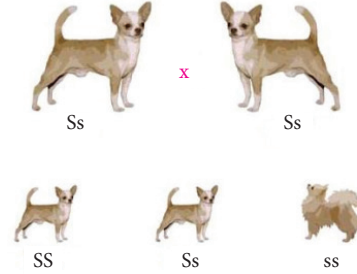


anneden biri babadan gelmek suretiyle çiftler halinde bulunduğunu belirtmiştir.

2. **Gizli Kalma:** Anne ve babanın genotipinde olan bazı karakterler fenotiplerinde görülmeyebilir. Resesif olan bu karakterler homozigot olmaları durumunda yavruların fenotipinde ortaya çıkabilirler.
3. **Benzerlik (İzotipi):** Farklı fenotiplerdeki iki arı dölden oluşan tüm oğul döllerin fenotip ve genotipleri aynı olur. Bu durumda tüm oğul döl-ler melez olur.



4. **Tam Dominantlık [(Baskınlık ilkesi), ($A > a$)]:** Genotipte bir araya geldiklerinde fenotipte etkisini gösteren alele *dominant gen*, gösteremeyene ise *resesif gen* adı verilir. Tam dominantlık ilişkisinin görüldüğü durumlarda karakterlerin dölden döl-geçiş Mendel kurallarına uygun bir dağılım gösterir. Nitekim bu prensip de Mendel önermeleri arasındadır. Örneğin; insanlardaki albino alel (mutant veya resesif alel) fonksiyonel gen ürünü meydana getirmez ve bir birey bu alel bakımından homozigot olduğunda melanin pigmentinin biyokimyasal yolu engellenir. Ancak heterozigot yapıdaki normal tip alelin bir kopyası melanin pigmentinin yeteri derecede meydana gelmesini sağlayarak normal renk oluşumunu sağlayabilir.



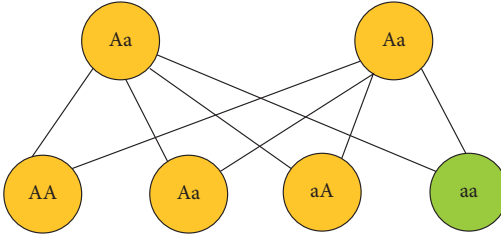
(S: kısa tüy, s: uzun tüy geni).

Bu konuda diğer bir örnek olarak *Chihuahua* ırkı köpek verilebilir. Chihuahua ırkında tüy uzunluğu bakımından kısa tüy geni dominant, uzun tüy geni ise resesiftir.

Şekil 2.6. Tam dominantlık
(<https://acikders.ankara.edu.tr>)

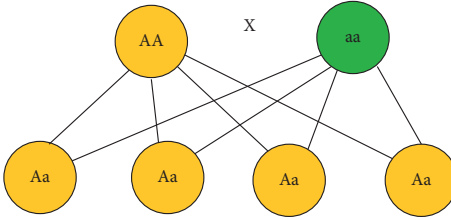
ÖRNEK UYGULAMALAR

ÖRNEK 1. Heterozigot sarı renkli iki bezelyenin çaprazlanması durumunda yeşil renkli bir bezelyenin olma ihtimali nedir? [sarı tohum: baskın (A), yeşil tohum: çekinik (a)].



1/4 yani %25'tir.

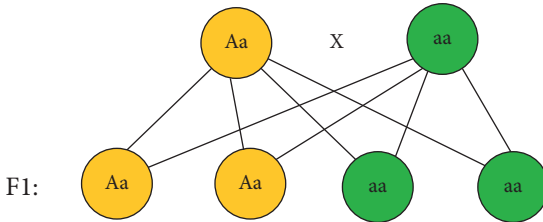
ÖRNEK 2. Homozigot sarı renkli bir bezelye ile yeşil renkli bir bezelye çaprazlandığında oluşacak oğul döllerin fenotip ve genotip oranları ne olur? [sarı tohum: baskın (A), yeşil tohum: çekinik (a)].



Fenotip oranı: sarı (% 100)

Genotip oranı: Aa (%100)

ÖRNEK 3. Heterozigot düzgün bir bezelye tohumu ile buruşuk tohumlu bir bezelye çaprazlandığında oluşacak yavru döllerin fenotip ve genotip oranları ne olur? [heterozigot düzgün: (Aa), buruşuk: (aa)]

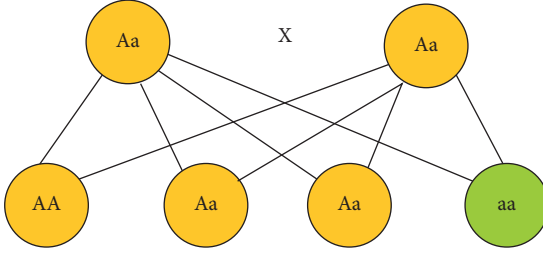


F1:

Fenotip oranı: %50 düzgün tohum, %50 buruşuk tohum

Genotip oranı: %50 Aa, %50 aa

ÖRNEK 4. Her ikisi de heterozigot düzgün tohumlu olan bezelyeler çaprazlandığında oluşacak oğul döllerin fenotip ve genotip oranları ne olur?



Fenotip oranı: % 75 düzgün tohumlu, %25 buruşuk tohumlu bezelye

Genotip oranı: %25 AA, %50 Aa, %25 aa

Gamet Çeşidinin Hesaplanması

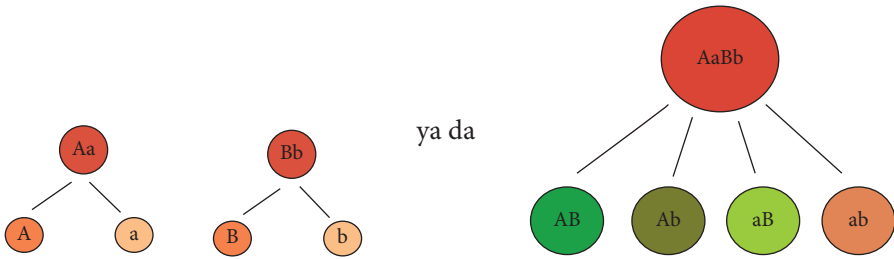
Farklı kromozomlar üzerinde bulunan genler yani bağımsız genlerin çeşidi n =heterozigot karakter sayısı olmak üzere 2^n formülü ile hesaplanır.

ÖRNEK 5: AaBb genotipine sahip bir organizmanın oluşturacağı gamet çeşidini hesaplayınız.

$2^2 = 4$ çeşit gamet oluşur.

Ayrılma yasasına göre;

Aa genotipinden **A ve a** olmak üzere 2; Bb genotipinden **B ve b** olmak üzere 2 çeşit gamet oluşur. Olasılık yasasına göre, birbirinden bağımsız olayların birlikte gerçekleşme ihtimali, *ikisinin çarpımına* eşittir. Böylece **AaBb** genotipli bireyden $2 \times 2 = 4$ çeşit gamet oluşur.



ÖRNEK 6: BbccDDee genotipli bireyin oluşturabileceği gamet çeşidini hesaplayınız?

$2^1 = 2$ çeşit gamet oluşur.

Ayrılma yasasına göre; BbccDDee $2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 2$ çeşit gamet (BcDe, bcDe)

ÖRNEK 7: PPrrSSttUUvvyv genotipli bireyin oluşturabileceği gamet çeşidini hesaplayınız?

$2^0 = 1$ çeşit gamet oluşur (heterozigot karakter olmadığı için).

Ayrılma yasasına göre; PPrrSSttUUvvyv 1.1.1.1.1.1.1=1 çeşit gamet (PrStUvy)

ÖRNEK 8: XXYyZzQqRR genotipli birey kaç çeşit gamet oluşturabilir?

$2^3 = 8$ çeşit gamet oluşur (çünkü 3 adet heterozigot gen bulunmakta)

Ayrılma yasasına göre; XXYyZzQqRR 1.2.2.2.1=8 çeşit gamet oluşur

ve bu 8 çeşit gamet şu şekildedir:

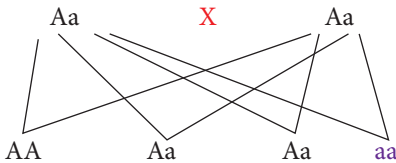
XYZQR, XYZqR, XYzQR, XYzqR, XyZQR, XyZqR, XyzQR, XyzqR

HİBRİDİZASYON (melezleme) ÇALIŞMALARI

Mendel genel olarak aynı özellik açısından birbirinin zıddı olan iki saf dölü çaprazlamak suretiyle melezleme çalışmaları yapmıştır. Yani Mendel'in en önemli çalışmaları hibridizasyon üzerinedir. Bu çalışmalar sonucu oluşan hibrit dölleri, genotiplerinde bulunan heterozigot gen çifti sayısına göre adlandırılırlar. Yalnız bir gen çifti bakımından heterozigot olan hibritlere *monohibrit* (Aa); iki gen çifti bakımından heterozigot olan hibritlere *dihibrit* (AaBb); üç gen çifti bakımından heterozigot olan hibritlere ise *trihibrit* (AaBbCc) denir. Bu adlandırma *tetrahibrit*, *pentahibrit*, *hegzahibrit*... diye devam eder. Dört ve daha fazla sayıda heterozigot gen çiftine sahip hibritlere ise genel anlamda *polihibrit* denmektedir.

MONOHİBRİT ÇAPRAZLAMA

Yalnız bir gen çifti bakımından heterozigot olan hibritlere *monohibrit* denir. Monohibrit çaprazlamalar sadece bir karakter üzerinde yapılır. Nitekim Mendel'in en temel çalışmaları da sadece bir çift zıt karakterle ilgiliydi. Homozigot uzun ve kısa gövdeli bezelyelerin kendi aralarında çaprazlanması monohibrit çaprazlamaya örnek olduğu gibi yine homozigot beyaz ve mor çiçekli bezelyelerin çaprazlanması da bu konuya örnektir.



1. Yol:

Fenotip oranı: 3 : 1

Genotip oranı: 1 : 2 : 1

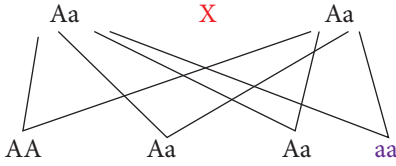
2. yol:

Aa	Aa	A	a
A	AA	Aa	
a	Aa	aa	

Punnet karesi ile devam edilir. Punnet karesi sütunlara erkek gametler, satırların her birine ise dişi gametler (ya da tam tersi) yazılarak oluşturulan bir tablodur. Tablonun içindeki her bir kutucuk, kendisine denk gelen bir erkek ve bir de dişi gametin olası birleşmelerini temsil eder.

Öncelikle ebeveynlerin oluşturabileceği gamet çeşitleri punnet karesine yazılır ve ilgili satır ve sütun eşleştirilerek çaprazlama yapılır.

ÖRNEK 9: Her ikisi de heterozigot uzun boylu olan anne ve babanın olması muhtemel çocuklarının fenotip ve genotip oranlarını hesaplayınız? [uzun boy: (A), kısa boy: (a)]



Fenotip oranı: 3:1(%75 uzun boylu, %25 kısa boylu)

Genotip oranı: 1:2:1(%25 AA, %50 Aa, %25 aa)

DİHİBRİT ÇAPRAZLAMA

İki karakter bakımından heterozigot bireylerin çaprazlanmasıdır. Parentallerin F1'de gizli kalan özellikleri yeni kombinasyonlar yaparak F2'de ortaya çıkar. Örneğin $AaBb \times AaBb$ bireyleri çaprazlandığında;

- 9 birey :AB fenotipli
- 3 birey :Ab fenotipli
- 3 birey :aB fenotipi
- 1 birey :aa fenotipli olacaktır

Fenotip oranı : 9:3:3:1

AaBb	AB	Ab	aB	ab
AaBb	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

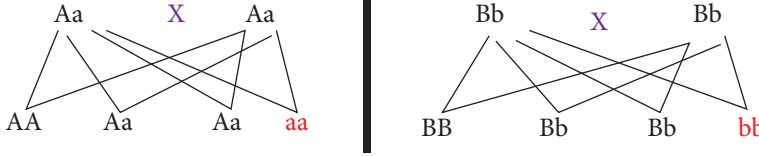
Punnet karesi ile dihibrit çaprazlama:

Öncelikle anne ve babanın oluşturabilecekleri gamet çeşitleri punnet karesinde yerlerine yazılır ve ilgili satır ve sütun eşleştirilerek çaprazlama yapılır.

ÖRNEK 10: Her ikisi de heterozigot sarı ve düzgün tohumlu bezelyelerin F1 döllerinin fenotip oranları ne olur? [sarı (A), düzgün (B); yeşil (a), buruşuk (b)].

AaBb x AaBb

1) Her bir karakter kendi arasında çaprazlanır.



2) İki karakterin aynı anda gelme olasılığı hesaplanır. İki bağımsız olayın birlikte olma ihtimali, ihtimallerin çarpımına eşit olduğundan dihibrit bir çaprazlamada her iki karakterin ayrı ayrı gelme ihtimalleri çarpılarak sonuç bulunur.

sarı (A) ve düzgün (B) tohumların oranı : $3/4 \times 3/4 = 9/16$

sarı (A) ve buruşuk (b) tohumların oranı : $3/4 \times 1/4 = 3/16$

yeşil (a) ve düzgün (B) tohumların oranı : $1/4 \times 3/4 = 3/16$

yeşil (a) ve buruşuk (b) tohumların oranı : $1/4 \times 1/4 = 1/16$

TRİHİBRİT ÇAPRAZLAMA

Üç karakter bakımından **heterozigot** olan bireylerin çaprazlanmasıdır.

AaBbCc x AaBbCc (Fenotip oranı: 27:9:9:9:3:3:3:1)

27 birey : ABC

9 birey : ABc

9 birey : AbC

9 birey : aBC

3 birey : Abc

3 birey : aBc

3 birey : abC

1 birey : abc

Punnet karesi ile trihibrit çaprazlama:

Ebeveynlerin oluşturabilecekleri gametler punnet karesinde ilgili satır ve sütun hücrelerine yazılır ve ilgili satır ve sütun eşleştirilerek çaprazlama yapılır.

♀ \ ♂	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
ABC	AABBCC	AABBCc	AABbCC	AaBBCC	AABbCc	AaBBCc	AaBbCC	AaBbCc
ABc	AABBCc	AABBcc	AABbCc	AaBBCc	AaBbcc	AaBBcc	AaBbCc	AaBbcc
AbC	AABbCC	AABbCc	AAbbCC	AaBbCC	AAbbCc	AaBbCc	AabbCC	AabbCc
aBC	AaBBCC	AaBBCc	AaBbCC	aaBBCC	AaBbCc	aaBBCc	aaBbCC	aaBbCc
Abc	AABbCc	AABbcc	AAbbCc	AaBbCc	AAbbcc	AaBbcc	AabbCc	Aabbcc
aBc	AaBBCc	AaBBcc	AaBbCc	aaBBCc	AaBbcc	aaBBcc	aaBbCc	aaBbcc
abC	AaBbCC	AaBbCc	AabbCC	aaBbCC	AabbCc	aaBbCc	aabbCC	aabbCc
abc	AaBbCc	AaBbcc	AabbCc	AaBbCc	Aabbcc	aaBbcc	aabbCc	aabbcc

ÖRNEK 11: Her ikisi de uzun boy, kahverengi göz ve siyah saç özellikleri açısından heterozigot olan anne ile babanın olası çocuklarının fenotip oranları ne olur?

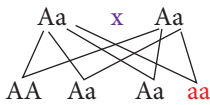
[uzun boy (**A**), kahverengi göz (**B**), siyah saç (**C**); kısa boy (**a**), mavi göz (**b**) ve sarı saç (**c**)]

Kare biçimindeki tablolar olan punnett kareleri uzun hesaplamalar için kullanışlı değildir çünkü hem fazla zaman gerektirir, hem kağıt üzerine 64, 128 veya 256... kareden oluşan bir tablo sığdırmak zordur, hem de yanlışlık yapma ihtimali fazladır. Bu sebeple alternatif yöntem olarak çarpma ve toplama ihtimal kuralları uygulanır. Her bir genotipteki aynı özellikten sorumlu genler kendi aralarında çarpılır ve elde edilen oranlar çarpılarak hesaplama yapılır.

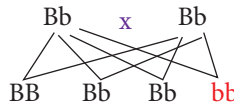
AaBbCc x AaBbCc

1) Karakterler kendi içinde çaprazlanır.

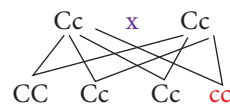
Boy uzunluğu



Göz rengi



Saç rengi



2) Sonra, her üç karakterin aynı anda gelme olasılığı hesaplanır.

Uzun boylu (**A**), kahverengi gözlü (**B**) ve siyah saçlı (**C**) bireylerin oranı : $3/4 \times 3/4 \times 3/4 = 27/64$

Uzun boylu (**A**), kahverengi gözlü (**B**) ve sarı saçlı (**cc**) bireylerin oranı : $3/4 \times 3/4 \times 1/4 = 9/64$

Uzun boylu (**A**), mavi gözlü (**bb**) ve siyah saçlı (**C**) bireylerin oranı : $3/4 \times 1/4 \times 3/4 = 9/64$

Kısa boylu (**aa**), kahverengi gözlü (**B**) ve siyah saçlı (**C**) bireylerin oranı : $1/4 \times 3/4 \times 3/4 = 9/64$

Kısa boylu (**aa**), mavi gözlü (**bb**) ve siyah saçlı (**C**) bireylerin oranı : $1/4 \times 1/4 \times 3/4 = 3/64$

Kısa boylu (aa), kahverengi gözlü (B) ve sarı saçlı (cc) bireylerin oranı : $1/4 \times 3/4 \times 1/4 = 3/64$

Uzun boylu (A), mavi gözlü (bb) ve sarı saçlı (cc) bireylerin oranı : $3/4 \times 1/4 \times 1/4 = 3/64$

Kısa boylu (aa), mavi gözlü (bb) ve sarı saçlı (cc) bireylerin oranı : $1/4 \times 1/4 \times 1/4 = 1/64$

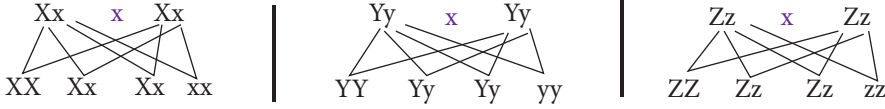
ÖRNEK 12: $XxYyZz \times XxYyZz$ genotipli iki birey çaprazlandığında:

- Kaç farklı gamet oluşur?
- Kaç farklı çaprazlama yapılı?
- Kaç çeşit **fenotip** görülür?
- Kaç çeşit **genotip** ortaya çıkar?
- $XxYYzz$ genotipli bireyin doğma ihtimali ne olur?
- XYZ fenotipli bir bireyin doğma ihtimali nedir?
- Anne ve babasından farklı bir fenotipte bir bireyin doğma ihtimali ne olur?

Çözüm:

n: heterozigot gen çifti sayısı olmak üzere

$XxYyZz \times XxYyZz$



- Her birey $2^3 = 8$ çeşit gamet oluşturabilir (2^n).
- $8 \times 8 = 64$ çaprazlama yapılı.
- Her bir karakterin dominant ve resesif olmak üzere **2 çeşit** fenotipi oluşur (3 karakter söz konusudur)
 $2 \times 2 \times 2 = 8$ çeşit fenotip oluşur (2^n).
- Her bir karakterin homozigot dominant, heterozigot ve homozigot resesif olmak üzere 3 farklı genotipi oluşur. Bu sebeple: $3 \times 3 \times 3 = 27$ çeşit genotip oluşur (3^n).
- $XxYYzz$ genotipli bir bebeğin doğma ihtimali : $2/4 \times 1/4 \times 1/4 = 1/32$
- XYZ fenotipli bir birey doğma ihtimali : $3/4 \times 3/4 \times 3/4 = 27/64$
- Anne ve babanın her üç karakteri de baskın fenotiptir (XYZ).
 Çocuğun anne ve babasıyla aynı fenotipte doğma ihtimali
 : $3/4 \times 3/4 \times 3/4 = 27/64$
 Çocuğun anne ve babasından farklı bir fenotipte doğma ihtimali
 : $1 - 27/64 = 37/64$

GENOTİPİN ARAŞTIRILMASI (Kontrol Çaprazı= Geri Çaprazlama=Test Çaprazlama)

Bir organizmanın genotipini belirlemek için yapılan çaprazlamaya *kontrol çaprazı* denir. Dominant karakterlere sahip olan bireylerin fenotiplerine bakarak genotiplerini tayin etmek mümkün değildir çünkü fenotipte etkisini gösteren dominant karakterler, genotipik olarak hem heterozigot hem de homozigot olabilirler. Resesif karakterler için böyle bir durum söz konusu değildir çünkü resesifler sadece homozigot durumda olduklarında fenotipte görülürler. *Dominant karaktere sahip olan bir canlının homozigot mu yoksa heterozigot mu olduğunu anlamak için aynı karakterin resesifini homozigot olarak taşıyan bir bireyle çaprazlanması gerekir.* İşte buna *kontrol çaprazı* denir. Bu çaprazlama ile oluşan oğul döllerin hepsi dominant karakterlere sahipse genotipi araştırılan birey *homozigottur*. Eğer oğul döllerde resesif karakterlere sahip bireyler de ortaya çıkarsa genotipi araştırılan birey *heterozigottur*. Özellikle bitki ve hayvan yetiştiricileri ile genetikçiler üretim için kullanacakları parentallerin genotipini araştırmak durumundadırlar.

ÖRNEK 13: Düz tohumlu bir bezelyenin genotipini yani söz konusu karakter bakımından homozigot mu yoksa heterozigot mu olduğunu anlamak için bu tohum buruşuk tohum ile çaprazlanır. Eğer oluşan tüm yavrular düz ise genotipi bilinmeyen ebeveyn homozigottur. Eğer buruşuk tohumlar da oluşmuşsa genotipi araştırılan ebeveyn heterozigottur.

İlgili tohum şekli geninin D ile karakterize edildiğini varsayarsak; düz tohum şekli baskın olduğundan D, buruşuk ise d ile gösterilir.

P: D? x dd ?= D' de olabilir, d'de olabilir.

DD x dd Dd x dd

F1: Dd Dd ve dd

ÖRNEK 14: Kahverengi gözlü bir kadın ve mavi gözlü bir erkeğin mavi gözlü çocukları doğmuşsa bu durumda göz rengi özelliği açısından ebeveynlerin genotipleri nedir?

(Kahverengi göz rengi geni mavi üzerine dominanttır. Kahverengi göz geni K, mavi göz geni k).

Öncelikle baba mavi gözlü olduğu için göz rengi bakımından genotipi kesinlikle homozigot resesif, yani kk'dır. Bu durumda annenin homozigot (KK) mu yoksa heterozigot (Kk) mu olduğu araştırılır. Şayet bu çiftin mavi gözlü (kk) çocukları olmuşsa annede mavi göz geni (k) vardır yani anne heterozigottur. Yani;

Anne : Heterozigot kahverengi gözlü (Kk)

Baba : Mavi gözlü (kk)

Çocuk : Mavi gözlü (kk)

‘Bilimsel çalışmalarım bana büyük doyum sağladı. Bunların kısa zamanda tüm dünyada kabul göreceğinden eminim.’/ Gregor Johann Mendel

Kaynaklar

- Akı, C. (2011). Genel Genetik. İstanbul: Kriter Yayınevi.
- Akyürek, A. (2013). Mendel-Bitki Melezlemesinde Deneyler ve Tarihsel Perspektif. Nobel Yayıncılık.
- Bahçeci, Z. (2005). Genetik. Öğrenci Kitabevi Yayınları. Kırşehir.
- Bilge, E. (1969). Örnekli Genetik Problemleri. İstanbul: Baha Matbaası.
- Bozcuk, A.N. (2000). Genetik. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Demirsoy, A. (1995). Kalıtım ve evrim. Ankara: Meteksan AŞ.
- Edelson, E. (2002). *Genetiğin Temelleri*. (Çev. F.Baytok). Ankara: Tübitak Popüler Bilim Kitapları. (Orijinal yayın tarihi, 1999).
- Keeton, W.T., Gould, J.L., and Gould, C.G. (2003). Genel Biyoloji. Çev. Demirsoy, A., Türkan, İ. ve Gündüz, E. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Kıvrak, N., & Tamkoç, A. (2006). Bazı bezelye (*Pisum sativum* L.) Hatlarında karyotip analizi. *Selçuk Tarım Bilimleri Dergisi*, 20(39), 105-113.
- Klug, W.S., Cummings, M.R., Spenser, C.A. (2009). *Genetik Kavramlar*. (Sekizinci Baskıdan Çeviri: Çev. C. Öner, S. Sümer, R. Öner, A. Ögüş, L. Açık). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Koyuncu, N. (2009). *Johann Gregor Mendel*. İstanbul Murat Yayıncılık.
- Kuru, M. & Ergene, S. (2014). Genetik (örnek problemlerle). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Mendel, G. (1865)
- Özsoy, M.K. (1991). Genetik Problemleri. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Ofset Tesisleri.
- Reese, J.B., Urry, L.A., Cain, M.L., Wasserman, S.A., Minorsky, P.V. and Jackson, R.B. (2013). Campbell Biyoloji. Çev. Ertunç Gündüz ve İsmail Türkan. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Şahin, Y. (2007). Biyolojide Geçmiş Yolculuk. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Şaylı, B.S. (1981). Genetik İlkeler. Ankara: Ayyıldız Matbaası..
- Tezok, F. (1977). Genetikte Temel Prensipler ve İnsan Genetiğindeki Değerlendirilmesi. Bursa: Çelikkilt Matbaası.
- Vardar, Y. (1984). Genetik'e Başlarken. İzmir: Barış Yayınları.
- Volodin, B. (2018). Genetik Biliminin Babası Mendel. Çev. Hilal Eren. Ankara: Etkin Yayınevi.
- Yıldırım, A., Kandemir, N., Karadağ, Y. ve Sakin, M.A. (2010). Genetik. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- <http://plantbotanik.com>
- <http://thescienceinfo.com/characteristics-and-economic-importance-of-family-papilionaceae-leguminosae/>
- http://turkiye-florasi.com/index.php?sayfa=terimler&sub=II_E
- <http://www.orhankavuncu.com>
- <https://tr.wikipedia.org/wiki/Bezelye>
- <https://www.bezelye.org/bezelye-cicegi.html>
- <https://powerzeka.com>

3. BÖLÜM

NON-MENDELİZM (MENDEL GENETİĞİNDEN SAPMALAR)

Doç. Dr. Arzu ÖNEL - Kafkas Üniversitesi

Bilimsel bilginin gelişmesine katkıda bulunmak istiyorum.'

Gregor Johann Mendel

Eşeyli üreyen organizmalarda karakterler Mendel yasalarına göre bir dölden sonrakine geçer. Bu duruma *Mendelizm* adı verilir. Mendel yasalarının temeli mayoz bölünmeye dayanır. Eşeyli üreyen ökaryotik canlılarda alel genler arasında baskınlık ve çekiniklik ilişkisinin bulunduğu ve farklı özellik genlerinin ayrı kromozomlarda bulunduğu durumlarda karakterlerin kalıtımı Mendelizme uygunluk gösterir. Ancak Mendel kanunlarının her durumda araştırma gözlemlerini tam olarak açıklayamadığı görülmüştür. İşte böyle Mendel kanunlarına uymayan konular *Non-Mendelizm* başlığı altında incelenir.

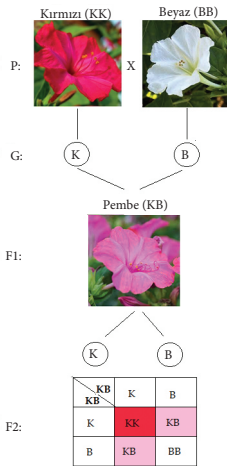
Bu durumlar:

1. Ekivalentlik (=Eksik dominantlık=Yarı baskınlık=Tam olmayan dominantlık)
2. Kodominantlık (=Eş baskınlık= Intermediyer kalıtım)
3. Çok alellik
4. Pleitropizm
5. Letal genler
6. Epistasi
7. Eşeye bağlı Kalıtım (Cinsiyete bağlı genler)
8. İnsanlarda Kan Grubu Sistemleri
9. Sitoplazmik Kalıtım

1. Ekvivalentlik (Eksik Dominantlık=Yarı Baskınlık=Tam Olmayan Dominantlık)

Ekivalentlikte alel genlerin birbirine baskınlığı yoktur yani baskınlık ve çekimlik gözlenmez. Fenotip oranlarıyla genotip oranları birbirine eşittir. F2 dölünde hem genotip hem de fenotip oranı 1:2:1'dir (normalde 3:1). Farklı özellikteki ebeveynlerin ara fenotipte yavruları olabilmektedir. Ebeveyn fenotipinin hiçbiri F1'de tam olarak gözükmez. Bu durumlarda heterozigot bireyler homozigotlardan farklı görünüme yani fenotipe sahiptirler. *Heterozigotlar, homozigotlar arasında geçiş özelliği gösterirler.* Aslanağı, akşamsefası ve japon dört (o'clock) bitkilerinde benzer şekilde bu durum görülür.

Karl Correns isimli bir Alman botanikçisi akşamsefası (*Mirabilis jalapa*) bitkileriyle yaptığı deneylerinde; kırmızı çiçeklilerin kendi aralarında çaprazlanmasıyla F1'de her zaman kırmızı, beyaz çiçeklilerin kendi aralarında çaprazlanmasıyla da F1'de her zaman beyaz çiçekli döllerin oluştuğunu ancak kırmızı çiçekli ile beyaz çiçeklilerin çaprazlanmasıyla F1'in her zaman pembe olduğunu görmüştür. Bu durumda kırmızı ile beyaz birbirine dominant veya resesif değil eşit etkidirler. Pembe çiçekli F1'lerin kendileştirilmeleri ile de F2'de 1:2:1 oranında kırmızı, pembe ve beyaz renkli döllere elde edilmiştir.

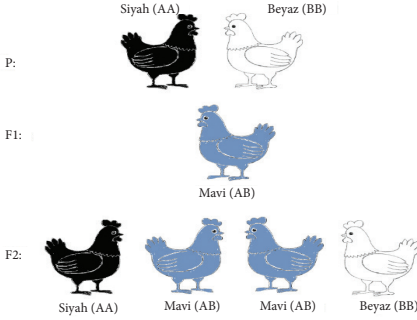


Şekil 3.1. Akşamsefası (*Mirabilis jalapa*) Bitkisinde Ekvivalentlik

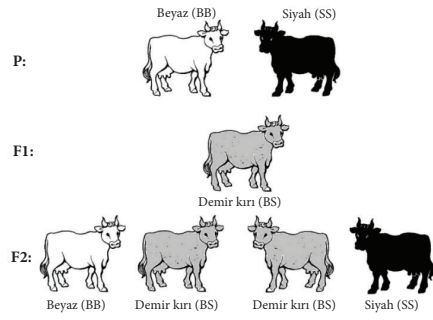
Kırmızı ve beyaz bireyler her zaman homozigot, melez yani pembe olanlar ise heterozigottur. F1 soyunda hem kırmızı hem beyaz renk pigmentleri vardır ve bu özellik genlerinin birbirine baskınlığı yoktur. Bu sebeple F1 dölünde pembe renk pigmenti olmamasına rağmen kırmızı ve beyaz pigmentlerin düzenli dağılımları ile pembe renkli görülür. F1 dölü her iki renk pigmentinin oluşumunu sağlayan gene sahip olduğundan F1'in kendileştirilmesi ile F2 dölünde 1:2:1 oranında fenotip görülür. Yani homozigot kırmızı olanlar kırmızı çiçek, homozigot beyaz olanlar beyaz, heterozigot olanlar ise pembe renkli çiçek açar. Dominant/resesiflik olmadığı için fenotip ve genotip oranları 1:2:1 olur. Bu sayede populasyonlarda ara formlar görülebilmektedir.

Endülüslük tavuklarında mavi dölün görülmesi, insanlarda tay-sachs hastalığı ile orak hücre anemisi, ineklerde demir kır renginin ortaya çıkması da ekvivalentlik örneğidir. Endülüslük ırkı tavuklarda siyah ve beyaz tavuklar çaprazlanınca F1 dölllerinin tümü mavi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu döllerde mavi renk pigmenti bulunmaz

ancak siyah ve beyaz alanlar ortaya mavimsi bir görünüm çıkarırlar. Siyahlık ve beyazlık genleri arasında ekivalent bir ilişki vardır. F1'lerin kendileştirilmesi ile yani mavi tavukların çaprazlanmasında ise 1:2:1 oranında siyah, mavi ve beyaz tavuklar çıkar.



Şekil 3.2. Endülüs Tavuklarında
(Andulisan Chicken) Ekivalentlik



Şekil 3.3. İneklerde Ekivalentlik

Orak hücre anemisi özellikle Afrika'da yaygın olarak görülen, alyuvarların orak veya yarım ay şeklinde olması durumudur. Bu alyuvarlarda hemoglobin normalden farklıdır ve alyuvarların parçalanmasına neden olurlar. Bu özellik bakımından insanlar ya taşıyıcı ya da hastadırlar. Alyuvarlarının sadece %1'i orak şeklinde olanlar taşıyıcı, %35 civarında olanlar ise hasta kabul edilirler. Hastaların alyuvarları kan içerisinde kolaylıkla parçalandığından genelde ateşli seyreden bir durum ortaya çıkarır.

Tay-sachs hastalığı ilgili gen bakımından homozigot çekinik bireylerde görülür. Bu hastalarda lipid metabolizmasında görev yapan *hekzozaminidaz enzimi* aktiviteye sahip değildir. Bazı metabolitler beyin dokusunda anormal birikime uğrarlar. Bu sebeple lizozomal depo hastalıklarındandır. Nöronal hücre kaybı ve beyin ak maddesinde dejenerasyon gelişir. Böylesi genotipte olan bebekler 1-3 yıl içerisinde ölürlü.

Bunlardan başka bezelyelerde nişasta birikimi, sirke sineği (*Drosophila*)'nde göz şekli ve göz rengi, bazı kümes hayvanlarında tüylerin düz veya kabarık olması durumları da ekivalentlik örnekleridir.

2. Kodominantlık (Eş baskınlık= Intermediyer Kalıtım)

Heterozigot durumda, alel genler birbirine baskınlık sağlayamazlarsa buna *eş baskınlık* denir. Bu durumda fenotipte her iki genin de etkisi birlikte görülür ve iki baskın alel aynı anda ortaya çıkar. Burada tam dominantlık ya da tam resesiflik söz

konusu olamaz. Üçüncü bir fenotip ortaya çıkar. Ekivalentlikte olduğu gibi fenotipik ve genotipik oranlar 1:2:1'dir. İnsan kan gruplarında I^A ile I^B alelleri arasında bir kodominantlık ilişkisi vardır ve böylece AB kan grubu ortaya çıkar.

Ekivalentliğe çok benzese de bu durum farklıdır. Ekivalentlik ile farkı genlerin etki şekli veya etki mekanizmasıdır. Ekivalentlik ve kodominanslığın birbirinden ayırt edilmesinde heterozigot ve bunun tezahürü belirleyicidir.

Kodominansta heterozigot fert, iki homozigotun fenotipini de göstermektedir. Yani kodominant alellerin her ikisi de aktiftir. Ekivalentlikte ise alellerden birisinin inaktif olması durumunda döllerde orta bir fenotip oluşmaktadır. Kodominanside heterozigot fertlerde bir tek intermediyer madde yerine her iki gen de etkisini göstermektedir.

Diğer bir deyişle, ekivalentlikte ara özelliğin ortaya çıkması diğer iki özelliğin karışımı iledir ancak kodominanside her iki alel de ortaya çıkmakta, özelliklerin karışımı olmamaktadır.

Kodominanside iki alel fenotipi bağımsız olarak etkiler. Heterozigot durumda her iki alel de etkisini gösterir. Bu nedenle ara bir fenotip ortaya çıkmaz.

3. Çok Alellik

Bazı durumlarda bir özelliği etkileyen alel sayısı ikiden fazla olabilmektedir. İnsanlardaki AB0 kan grubu sistemi ve tavşanlardaki kürk rengi çok alellik örneğidir.

AB0 sisteminde, adından da anlaşılacağı üzere üç ayrı alel vardır ve her insanda bu alellerden sadece ikisi bulunur. A ve B alelleri 0 üzerine baskındır ancak kendi aralarında A ile B eş baskın yani kodominanttır.

Tavşan kürk rengi özelliği için gümüşü, himalaya, şinşilla ve albino olmak üzere dört ayrı alel vardır. Bunlar arasında baskınlık derecesi fark gösterir. Baskınlık dereceleri *gümüşü>şinşilla>himalaya>albino* şeklindedir.

4. Pleitropizm

Bazen bir gen çifti birden fazla özelliğin ortaya çıkmasından sorumludur. Yani multiple (çoklu) etkisi söz konusu olabilmektedir çünkü bazı genler birden fazla biyokimyasal reaksiyonun meydana gelmesini sağlayabilmektedirler. Bazen de bir genin şifrelediği bir ürünün çeşitli hücrelerde kullanılmasından kaynaklanır. Yani pleitropide tek bir gen birden fazla fenotipik özelliği etkiler. İşte bir tek genin böylesi multiple (çoklu) etkisine *pleiotropizma*, böyle genlere de *pleiotropik*

gen denir. İnsanlardan örnek verilecek olursa, A kan grubu insanlar kan kanserine, 0 kan grubu insanlar da on iki parmak bağırsağı kanserine diğer insanlardan daha fazla meyillidirler.

Fenilketonuri (PKU) tipik bir pleiotropi örneğidir. Bu hastalık fenilalanin aminoasidini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz enzimini şifreleyen tek bir gendeki mutasyonlar nedeniyle olur. Vücudun pek çok kısmı bu durumdan zarar görür. İnsanlarda kolların, bacakların ve parmakların çok uzun olmasına ve göz merceğinin tam yerinde olmamasına neden olan bir dominant gen dir.

İnsanlarda görülen orak hücre anemisi hastalığını ortaya çıkaran resesif gen pleiotropik etkiye sahiptir. Bu gen orak hücre anemisi haricinde dalağın anormal büyümesine, deri lezyonlarına, kalp-böbrek-beyin hasarlarına yol açar. Ayrıca bu genlerin homozigot olması durumunda letal etki yaptıkları da bilinmektedir. Bu hususta yapılan biyokimyasal çalışmalar hücrelerin orak şeklinde olmasının anormal bir hemoglobinden kaynaklandığını göstermiştir. Bu anormal hemoglobinin normal hemoglobine göre oksijen taşıma kapasitesi daha düşüktür. O halde bu gen görüldüğü gibi hücrelerin orak şeklinde olması, anormal hemoglobin üretimi, anemiye neden olma ve bazı organlarda hasarlara yol açma gibi pleiotropik etkilere sahiptir.

Bazı araştırmacılara göre tüm genler pleiotropik etkiye sahiptirler çünkü her bir fenotipik etkinin meydana gelmesini sağlayan bir gen, saptanamayan birçok fizyolojik etkiye de neden olmaktadır.

5. Letal Genler

Bireyin ölümüne neden olan genlerdir. Bu genler embriyonik dönemde, doğumda ya da hayatın belli bir döneminde aktive olarak organizmayı ölüme götürürler. Ölüm, bu genlerin biyokimyasal fonksiyonları bozmasıyla ortaya çıkar. Dominant letaller olduğu gibi resesif letal olan genler de vardır. Dominant letal genler hem homozigot hem de heterozigot halde öldürücü etki gösterirken, resesif letal genler sadece homozigot durumda öldürücü etkiye sahiptirler. Bir alelin öldürücü etkisi, organizmanın geliştiği çevreye de bağlıdır.

Tamamen yeşil ve normal görünüşlü mısır bitkilerinin tohumları ekilince, bazen hemen hemen beyaz (klorofilsiz) albino mısırların meydana geldiği ve bunların kısa zaman sonra fotosentez yapamamaktan dolayı öldükleri görülür. Bu durum ana babanın klorofil yapabilme geni bakımından heterozigot olduğu ve homozigot halde albino mısırların ortaya çıkışı ile letalitenin de ortaya çıktığı şeklinde açıklanmıştır.

Şiddetli bir kanama hastalığı olan Thalessemia (Cooley's Anemi) letal bir genin etkisiyle ortaya çıkar. Thalessemiada homozigot letal bir gen (TmTm) çocukluk veya gençliğin ilk yıllarında bireyin ölümüne neden olur. Heterozigot fertlerde ise orta şiddette bir kanama görülür.

6. Epistasi

Epistasi, homozigot resesif bir alelin, bir başka gendeki dominant aleli baskılamasıdır çünkü farklı lokuslarda bulunan genler birbirleriyle dominant ya da resesif olarak etkileşimde bulunabilirler. Bu durumda etkileyen gen *epistatik gen*, etki altında kalan ise *hipostatik gen* olarak adlandırılır. Örneğin ccDd durumunda cc'nin D'nin etkisini örtmesi gibi. İki farklı gendeki (alel olmayan) dominantlardan birinin diğerini örtmesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Örneğin CCDD durumunda C'nin DD'nin etkisini örtmesi gibi. Yani Epistasi, bir alel çiftindeki genlerin diğer alel çiftindeki genleri bastırmasıdır.

7. Eşeye Bağlı Kalıtım (Cinsiyete bağlı genler)

İnsan eşey kromozomları olan X ve Y, büyük oranda eşeyssel karakterleri tayin eden genleri taşıırken başka genler de taşımaktadır. Bu nedenle X ve Y kromozomları bazı somatik karakterleri de etkiler ve böylece X'e, Y'ye ve hem X'e hem de Y'ye bağlı kalıtım şekilleri görülür.

İnsanda 46 (23 çift) kromozom bulunur ki bu kromozomlardan 44'ü vücut ile ilgili (somatik), diğer 2'si (X ve Y) ise cinsiyet (eşey) ile ilgili olan genleri taşır. Fakat belirtmek gerekir ki X ve Y kromozomları bazı vücut karakterlerini belirleyen genleri de taşırlar. Özellikle bireyin cinsiyeti bu kromozomlarla belirlendiğinden eşey kromozomları olarak bilinirler ve *gonozomal kromozomlar* olarak adlandırılırlar. Somatik olanlara ise *otozomal kromozomlar* denir.

Cinsiyet	Otozom sayısı	Gonozomlar	Toplam kromozom sayısı
Kadın	44	XX	46
Erkek	44	XY	46

X'e bağlı kalıtım: Kırmızı yeşil renk körlüğü (daltonizm) ve hemofili hastalıklarının genleri X kromozomu üzerinde bulunur. İlgili genler Y kromozomunda bulunmaz. Her iki hastalıkta resesif olarak taşındığından ancak homozigot resesif durumda kendini gösterebilir.

Britanya Kraliçesi Victoria ailesindeki hemofili A en iyi bilinen çekinik X'e bağlı pedigrî örneğidir. Kanama hastalığı olarak bilinen hemofili, kanın pıhtılaş-

ma faktörünü kaybettiği ciddi bir hastalıktır. Bir kesik ya da ciddi bir yara hemofili hastası için öldürücü olabilmektedir.

Hemofilinin yanı sıra, kırmızı yeşil renk körlüğü hastalığının geni de X kromozomu üzerinde bulunur. İlgili genler Y kromozomunda bulunmaz. Kırmızı yeşil renk körlüğü hastalığında hasta, kırmızı ve yeşil renkleri birbirinden ayıramaz. Her iki hastalık da resesif olarak taşındığından, ancak homozigot resesif durumda kendini gösterebilir.

Kırmızı - yeşil renk körlüğü

♀	♂
$X^R X^R$ - normal	$X^R Y$ - normal
$X^R X^r$ - taşıyıcı	$X^r Y$ -renk körü
$X^r X^r$ - renk körü	

Hemofili

♀	♂
$X^H X^H$ -Normal	$X^H Y$ - Normal
$X^H X^h$ - Taşıyıcı	$X^h Y$ - Hemofili
$X^h X^h$ - Hemofili	

Y'ye bağlı kalıtım: Sadece erkeklerde görülür. Kulak kıllılığı, yapışık parmaklılık, balık pulluluğu Y kromozomuyla taşınan karakterlerdir.

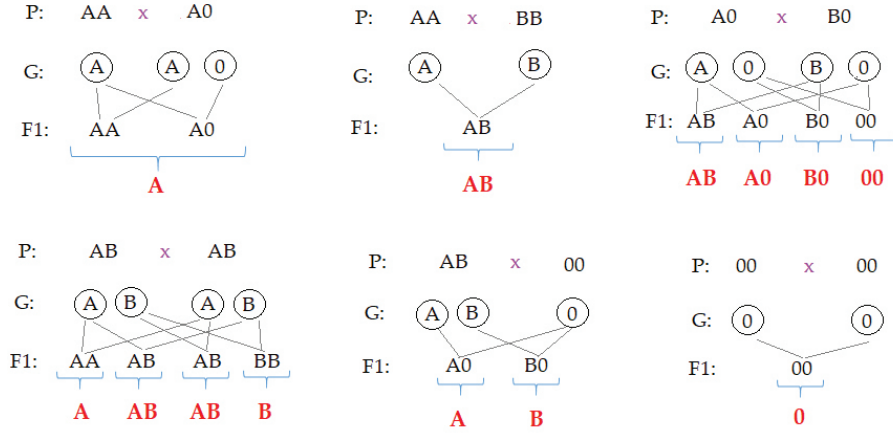
8. İnsanlarda Kan Grubu Sistemleri

İnsan eritrositlerinde 250 kadar farklı antijen tespit edilmiştir ki bunlardan özellikle A, B, 0, Rh, M, N, S, U faktörleri kan gruplarını tayin eder. Bu faktörler AB0, Rh, MNSU kan grubu sistemlerini ortaya çıkarmıştır.

AB0 kan grubu sistemi: Genetik olarak A ve B antijenleri atadan çocuklara Mendel kanunlarına göre kalıtımla geçer ancak bazı özellikleri ile AB0 sistemi farklılıklar arz eder. Öncelikle üç alel gen tarafından yönetildiğinden çoklu alellik vardır. A ile B karakterleri dominant, 0 karakteri ise resesif olarak geçer. Böylece ortaya 6 genotip ve 4 fenotip çıkar.

Ayrıca tam dominantlık ya da tam resesifliğin olmadığı, eş baskınlığın söz konusu olduğu bir durum da görülür. A ile B alelleri arasında bir eşbaskınlık ilişkisi vardır ve böylece üçüncü bir fenotip olarak AB kan grubu ortaya çıkar. Bernstein (1924)'e göre AB0 kan grubu sisteminde bir genin;

- I^A , I^B , I^0 olmak üzere üç farklı aleli,
- $I^A I^A$, $I^A I^0$, $I^B I^B$, $I^B I^0$, $I^A I^B$, $I^0 I^0$ olmak üzere altı farklı genotipi,
- $I^A I^A$ veya $I^A I^0$ (A grubu), $I^B I^B$ veya $I^B I^0$ (B grubu), $I^A I^B$ (AB grubu), $I^0 I^0$ (0 grubu) olmak üzere dört farklı fenotipi söz konusudur.
- I^A ile I^B arasında kodominantlık ilişkisi vardır ve I^A , I^B alellerin ikisi de I^0 aleli üzerinde dominanttır.



Şekil 3.4. İnsanda AB0 Kan Grubu Sistemi

MNSU kan grubu sistemi: M, N, S, U antijenleri eritrosit yüzeyindeki antijen gruplarını simgeler. Bu antijenlere karşı insan vücudunda antikor üretilmediğinden kan nakillerinde çökeltme meydana getirmez ve bu sebeple MNSU sistemi kan naklinde değil de adli tıp olaylarında önem arzeder. MN grubu için de eşbaskınlık ve dolayısı ile üç fenotip, üç genotip söz konusudur. Fenotip ve genotip ayrışım oranları da 1:2:1'dir.

Genotip	Fenotip
$L^M L^M$	M
$L^M L^N$	MN
$L^N L^N$	N

Bombay Fenotipi

1952 yılında keşfedilen bu durumda; 0 grubundan olan bir kadının annesinin AB olduğu ve bu kadının çocuklarından birine B alelini verdiği ortaya çıkmıştır. Bu örnekte kadın işlevsel olarak 0 grubu olmasına karşın genetik olarak B'dir.

Ebeveynlerden her ikisinin de 0 kan grubu olduğu bazı durumlarda ise çocuk A veya B kan grubundan olabilmektedir. Bu özellikte olan bireyler kana ihtiyaç duyduklarında ancak kendileri gibi olan yani bombay fenotipli bireylerden kan alabilirler.

Bombay fenotipinin bir mutasyon olduğu anlaşılmıştır. Görülme sıklığı oldukça düşüktür.

ÖRNEK: 0 kan grubundan bir kadın ve A grubundan eşinin çocukları zaten A veya 0 kan grubundan olabilmektedir. Ancak B veya AB grubundan da çocukları olmuşsa bu durum ancak bombay fenotipi ile açıklanabilir. Burada B alelinin kaynağı araştırılır. Bu durumda muhtemelen kadın kendi ebeveynlerinden B alelini almış ve onu genotipinde taşımaktadır. Ancak fenotipinde gösteremez. Yani kadının genetik olarak B fakat işlevsel olarak 0 kan grubundandır. Bombay fenotipinin kökeninde enzimatik sorunlar bulunur.

Pedigri analizi

Genotipi araştırılan bireye *propositus*, bunun ebeveynlerini geriye doğru takip ederek problemi çözmeye ise *pedigri analizi* denir. Diğer bir deyişle pedigri; aileden gelen veya aile içinde görülen hastalıkların kontrolleri yapar ve eş seçimlerinin gelecek jenerasyonları nasıl etkileyeceği konusunda karar verir. Çocukların sağlıklı olup olamayacağı aile içinde daima şüphe yaratmaktadır. Özellikle temeli genetiksel olan hastalıkların her zaman meydana gelebileceği asla unutulmamalıdır. Bu gibi hastalıkların görüldüğü/taşındığı bireylerin evlenmeleri son derece sakıncalıdır. Bunun popülasyona vereceği zarar ve risklerin telafisi asla mümkün değildir.

Penetrans

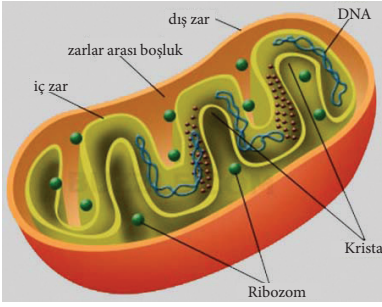
Popülasyon içindeki bireylerde bir dominant ya da resesif alelin kendini gösterme frekansına o genin penetransı denir. Eğer bir dominant gen, bu geni taşıdığı bilinen fertlerin %70'inde tezahür ediyorsa, bu genin penetransı %70 olacaktır.

9. Sitoplazmik Kalıtım

Hücre çekirdeğinin dışında da genler bulunabilmektedir. Çekirdekte bulunan genlere *nuklear gen*, çekirdek dışındaki genlere ise *sitoplazmik gen* denmektedir. Sitoplazmik genlerle gerçekleşen kalıtıma da *sitoplazmik kalıtım* adı verilmektedir. Bitki kloroplastlarının kendi DNA'sı dolayısıyla genleri varken, hayvan ve insanların mitokondrileri bu özelliğe sahiptir. Haliyle mitokondri DNA/genleri ile gerçekleşen kalıtım da *mitokondrial kalıtım* adını almaktadır.

Gerek kloroplast ve gerekse mitokondride bulunan bu DNA'lar çekirdekten bağımsız olarak kendi replikasyonlarını yapabilmektedirler. Sitoplazmik kalıtım Mendel kurallarına göre gerçekleşmez.

Mitokondriyal Kalıtım: Sayıları dokunun ihtiyaç duyduğu enerji miktarına bağlı olarak hücreden hücreye değişse de insan hücrelerinde bol miktarda mitokondri bulunur. Özellikle bazı oositlerde 300.000 kadar mitokondri olduğu tespit edilmiştir. Mitokondriler 1-7 milimikron uzunluğunda çubuk şeklinde veya 2-3 milimikron çapında küresel yapılardır. Ökaryotik hücrelerde bulunan mitokondri kendi DNA'sına sahip bir organeldir. İnsan mitokondriyal DNA'sı (mtDNA), 16.569 baz çifti içeren küçük çift zincirli, halkasal bir moleküldür. Nuklear DNA 3,5 mil-



Şekil 3.5. Mitokondrinin Yapısı
(<https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome>)

yon kb'lık genoma sahip iken mtDNA sadece 16,5 kb'lık bir bilgi taşır. mtDNA kendi replikasyon ve transkripsiyon özelliğine sahiptir ancak bunun için gerekli olan enzimler çekirdek DNA'sı tarafından sentezlenir ve bu sebeple mtDNA bu açıdan tam bir otonomiye sahip değildir. mtDNA 37 gen çiftine sahiptir. Bunlardan 13'ü solunum zincirindeki yapısal proteinleri, 24'ü ise RNA genleri kodlar. Mt DNA'nın kökeni endosimbiyotik teori ile açıklanmaktadır.

İnsan mtDNA'sı maternal kalıtımla geçer. Yani anneden çocuklara aktarılan ve yalnızca kız çocuklarının sonraki kuşaklara aktarabildiği bir özellik taşır ki bu kalıtım şekline *maternal kalıtım* denir. Döllenme olayına katılacak spermin sitoplazma ve organelleri çok büyük oranda kuyruk kısmında toplanır. Böylece döllenme sırasında sperm neredeyse sadece genetik materyalini yumurtaya aktarır. Bu sebepten zigottaki mitokondriler sadece ovuma yani anneye aittir. Bu özelliği ile sitoplazmik kalıtım Mendelizme uymaz çünkü Mendelizme göre bireyin sahip olduğu genomun yarısı anneden yarısı ise babadan gelir ancak sitoplazmik genomun tümü (bazı istisnalar keşfedilmiştir) sadece anneden gelir. Anne tüm çocuklarına mtDNA'sını aktarırken aynı annenin sadece kız çocukları bunu ikinci kuşağa aktarabilir. Sonuç olarak mtDNA sadece anneden gelir.



Şekil 3.6. Mitokondriyal DNA
(<https://www.slideshare.net>)

nalar keşfedilmiştir) sadece anneden gelir. Anne tüm çocuklarına mtDNA'sını aktarırken aynı annenin sadece kız çocukları bunu ikinci kuşağa aktarabilir. Sonuç olarak mtDNA sadece anneden gelir.

Ev sahipliği yaptığı yoğun enerji reaksiyonları nedeniyle mitokondride çok fazla serbest oksijen radikalleri açığa çıkar ve bu sebepten mtDNA oksijen radikallerine çok fazla maruz kalır. Üstelik koruyucu-tamir mekanizmaları da olmadığı için nuklear DNA'ya

göre 10-20 kat daha fazla mutasyona uğrar. Bir dokuda mutasyona uğramış genomların oranı ne kadar fazla ise ATP üretimi de o denli sekteye uğrar. İlgili doku ya da organın enerji metabolizmasında yetersizliğe ve fonksiyon bozukluğuna neden olacak minimum mutant mtDNA miktarına *eşik değer* denir. Bu eşik değer doku ve yaşa göre değişir. Bireyde mutant ve normal genomların oranı, doku tipi, yaş ve enerji ihtiyacı gibi faktörler bazı mitokondrial hastalıklara neden olurlar.

Mitokondri; üre siklusu, glukoneogenesis (glükozun yeniden yapımı), oksidasyon (elektron ayrılması yükseltgenme) kreps siklusu ve en önemlisi de oksidatif fosforilasyonda görev yapan binlerce protein taşır. Oluşacak bir mitokondrial disfonksiyon bu enzimleri ve ilgili sistemleri etkileyerek söz konusu semptomların görülmesine neden olacaktır. Oksidatif fosforilasyon beyin, kalp, kas, karaciğer, böbrek ve pankreasın langerhans adacıklarının birincil enerji kaynağı olduğundan mitokondriyal hastalıklar bu organlarda öncelikli olarak ortaya çıkar. Mutant mtDNA oranına ve doku dağılımına bağlı olarak hastalığın şiddeti şekillenir.

Mutant mtDNA miktarı dokudan dokuya değişiklik gösterebilmektedir. Bazı dokularda yüksek orandayken, bazılarında hiç bulunmayabilir. Bu durum, aynı mutasyonun farklı hastalarda farklı semptomlar vermesine neden olur. Aynı mutasyon fenotipte hiç görülmeyebilir, farklı düzeylerde hastalık olarak kendini gösterebilir veya ölüme götürebilir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, döllenme sırasında sperme ait bazı organeller ve dolayısıyla da az da olsa bazı mitokondrilerin zigota geçebileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu sebeple mitokondrial kalıtıma dayalı hastalıklar için %100 maternal denilemeyeceği de iddia edilmektedir.

İlk mitokondrial miyopati ile ilgili vaka 1992'de bildirilmiştir. Bugün bilinen bazı mutant mitokondrial hastalıklar; Mitokondriyal ensefalomiyopati (MELAS), Leber's optik nöropati, Nörojenik kas güçsüzlüğü, Leigh sendromu, Myoklinik epilepsi ve Kearns sayer sendromudur.

Kloroplast Kalıtımı: Bitki organellerinden olan kloroplast tıpkı mitokondri gibi kendine has bir DNA molekülüne sahiptir. Kloroplast DNA'sı ilk kez 1908 yılında Carl Correns tarafından akşamsefası bitkisinde keşfedilmiştir. Kloroplast DNA'sına kısaca cpDNA adı verilmektedir. cpDNA yaklaşık 100 gen (75-250 kb) içerir ve bu genler çoğunlukla fotosentez ile ilgilidir. cpDNA çift iplikli ve halkasal yapıdadır ve mtDNA gibi maternal kalıtım gösterir. Kloroplast genomunda değişiklikler yapmakla uğraşan bilim dalına *kloroplast mühendisliği* adı verilmektedir.

Kaynaklar

- Akı, C. (2011). Genel Genetik. İstanbul: Kriter Yayınevi.
- Başaran, N. (1996). *Tıbbi Genetik*. Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi.
- Çınar Kul, B. Mendel Dışı Kalıtım (Ders Notları). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı.
- Ekici, B., Koyun, S. ve Çalışkan, M. (2011). Kazanılmış Becerilerin Kaybı ile Başvuran İki GM2 Gangliosidoz Vakası. *Çocuk Dergisi*, 11(2), 94-96.
- Geoffrey M. Cooper, Robert E. Hausman (2006). Hücre, Moleküler Yaklaşım. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Meral Sakızlı, Prof. Dr. Neşe Atabey. 3. Baskı. İzmir Tıp Kitabevi,
- Gür, S., Güney, B., Çınar, C. ve Savaş, R. (2003). Tay-Sachs Hastalığı; MR Bulguları; Olgu Sunumu. *Ege Tıp Dergisi*, 42(3), 189-192.
- Hartl, D.L., Freifelder, D. & Synder, L.A. (1988). *Basic Genetics*. USA: Jones and Bartlett Publishers.
- Hope, S.J & Loon, B.V. (1998). *Genetics for Beginners* (Çev. Ülkü Tamer, *Yeni Başlayanlar İçin Genetik*). İstanbul: Milliyet Yayınları.
- Kuru, M. & Ergene, S. (2014). Genetik (örnek problemlerle). Ankara: Palme Yayıncılık.
- McGillivray, B. and Hayden, M.R. (1995). Tek Gen Değişiklikleri. F. Özkanay ve C. Özkanay (Ed.), Genetik (s. 45-57). İzmir: Saray Medikal Yayıncılık.
- Nussbaum R.L., McInnes R.R. and Willard H.F., Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th edition, W.B.Saunders Company, 2001.
- Özkul, Y. (2007). *Moleküler Hematoloji Sözlüğü*. 6. İlk Basamak Kursu.
- Passarge E (2000). *Color Atlas of Genetics*. (Çev. G. Lüleci, M. Sakızlı, Ö. Alper). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Robert L Nussbaum, Roerick R. McInnes. Thompson & Thompson Tıbbi Genetik. 6. Baskı. Güneş Kitabevi, 2005.
- Strachan T., Read A.P, Human Molecular Genetics 3, Garland Science, 2004.
- Şaylı, B.S. (1981). *Genetik İlkeler*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.
- Taştan, A. (1995). Kan Grupları ve Kan Transfüzyonu. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 29(2), 72-80.
- William S. Klug, Michael R. Cummings. Genetik Kavramlar. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Cihan Öner. 6. Baskı. Palme Yayıncılık, 2003.
- Yüce, S., Bilgen, G. ve Demir, İ. (2010). *Genetik*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- <http://humanandscience1.blogspot.com>
- <http://www.orhankavuncu.com>
- <https://powerzeka.com/bilime-yon-veren/gregor-mendel-kimdir/>
- <https://evrimagaci.org/mitokondriyal-dna-mtdna-nedir-nasil-kullanilir-74>
- <http://www.bektastepe.net/course-slides/4-mendel-genetiginin-uzantil.pdf>

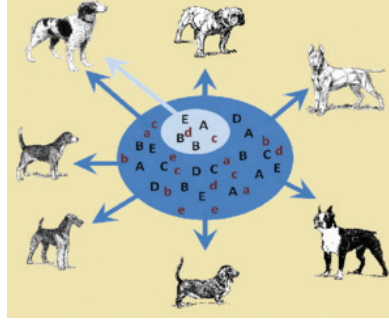
4. BÖLÜM

POPULASYON GENETİĞİ

Doç. Dr. Sibel GÜRBÜZOĞLU YALMANCI - Kafkas Üniversitesi

Genetik bilimi; klasik genetik, moleküler genetik ve populasyon genetiği şeklinde üç alt bilim dalına ayrılır. Klasik genetikte organizmaların genetik yapısı ve bu yapının gelecek kuşaklara aktarılması bireysel düzeyde ele alınırken, moleküler genetik kalıtsallığa moleküler düzeyde yaklaşır. Populasyon genetiğinde ise kalıtsal olaylar, populasyon düzeyinde yani aynı alanda yaşayan aynı türe ait ve kendi arasında çiftleşip verimli döller meydana getirebilen bireylerin oluşturdukları topluluklar düzeyinde ele alınır. Bu kısımda populasyonlardaki genetik çeşitlilik ve bu çeşitliliğin farklı coğrafik yerlerde zaman içinde nasıl bir değişim gösterdiği belirlenmeye çalışılır. 1930'lu yıllarda Mendelizm ve Darwinizm'in güçlenmesiyle populasyon genetiği adına çalışmalar hız kazanmış varyasyon ve doğal seçilimin temelleri üzerinde durulmuştur.

Türler belli bir coğrafik alanda yerel populasyonlar halinde bulunabilirler. Bazı populasyonlar aralarında uzak mesafe bulunan adalarda, hiç bağlantısı olmayan alanlarda ve ovalarla bölünmüş dağ alanlarında olduğu gibi birbirleriyle yalıtılmış olabilir bu durumda kalıtım materyali nadiren diğer populasyonlarla değiş tokuş edilebilir. Ancak her populasyon bu kadar yalıtılmış değildir hatta aralarında net sınırlar da bulunmayabilir. Ancak yine de populasyonlar merkezi alanda yoğunluk gösterip bu merkezdeki populasyonlarda bulunan bireylerle daha fazla çiftleşme gösterirler. Populasyonlarda birçok birey bulunur ve herbir bireyin sahip olduğu genlerin toplamı gen havuzunu oluşturur. *Yani gen havuzu populasyondaki tüm bireylerin alel genlerinin toplamıdır.* Aleller içinde homozigot ve heterozigot tüm genotipler bulunur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Örnek Bir Gen Havuzu (http://creationwiki.org/Gene_pool)

Alellerin popülasyondaki oranı ya da bir alelin gen havuzundaki bulunma oranı *alel frekansı*yla açıklanır. Örneğin, kırmızı (K) ve beyaz çiçek (k) rengine sahip 600 bitkiden, 50 tanesi homozigot resesif beyaz çiçek rengine sahip olsun. Bu bitki için verilen genotip ve birey sayısı aşağıdaki gibidir.

Genotip	Birey sayısı
KK	500
Kk	50
kk	50
Toplam	600

Bu bitkideki K ve k alellerinin hesaplanması için öncelikle çiçek rengi geninin toplamının bulunması gerekir. 600 birey ve her bireyde 2'şer çiçek rengi geni (diploid olduğundan) bulunduğundan popülasyonda toplam $600 \times 2 = 1200$ çiçek rengi geni mevcuttur.

$$K \text{ alelini taşıyan bitki sayısı} = KK + Kk = (500 \times 2) + (50 \times 1) = 1000 + 50 = 1050$$

$$K \text{ alelinin frekansı ise} = 1050 / 1200 \times 100 = \%87,5 \text{ dir.}$$

$$k \text{ alelini taşıyan bitki sayısı} = Kk + kk = (50 \times 1) + (50 \times 2) = 150$$

$$k \text{ alelinin frekansı ise} = 150 / 1200 \times 100 = 12,5$$

Yani bu popülasyonda 1050 bitki dominant alel olan K'yı, 150 bitki ise resesif alel olan k'yı taşır.

Gen/alel frekansı = $2(\text{homozigot genotipsayısı}) + \text{heterozigot genotip sayısı} / 2$ (popülasyondaki tüm bireylerin sayısı).

Mutasyonlar göçler, doğal seleksiyon, genetik kayma ve çevresel faktörlerle bazı alel genlerin frekansında artma bazılarında da azalma olabilir. Eğer bir popülasyon çok büyükse, mutasyon, göç, doğal seçim yoksa ve çiftleşme rastgele ise

böyle populasyonlara *kararlı (dengeli) populasyonlar* denir ve bu tür populasyonlarda evrimleşme meydana gelmez.

Hardy-Weinberg Teorisi

Godfrey Hardy ve Wilhelm Weinberg adlı iki bilim insanı tarafından ortaya konulan bu teoriye göre, dengeli olan bir populasyonun gen havuzunda bulunan alel ve genotiplerin frekansı dölden döle aktarım sırasında sabit kalır. Alel frekansı hesaplamasında dominant gen frekansı için 'p', resesif gen frekansı için ise 'q' harfi kullanılır ve $p+q=1$ 'dir. Bu formül Hardy-Weinberg eşitliğinin her bir alel gen çiftindeki alel-gen frekansını hesaplamada kullanılır. Gen havuzundaki alellerden birinin bilinen frekansı 1 sayısından çıkarıldığında diğerinin frekansı bulunur. Yukarıdaki örnekte olduğu gibi çiçek renginden sorumlu alellerden K alelini taşıyan tüm gen bölgelerinin frekansı (p) %87,5 (0,875), k alelini taşıyan tüm gen bölgelerinin frekansı (q) ise %12,5 (0,125)'tir. Dolayısıyla bu populasyondaki genlerin frekansının toplamı $p+q=1$ denklemine göre 1'e eşit olur ($0,875+0,125=1$).

Genotip frekanslarının hesaplanması

Populasyon dengeli bir yapıya sahipse alel frekansları kullanılarak genotip frekansları da hesaplanabilir. Populasyonlarda her özellik için homozigot dominant, heterozigot ve homozigot resesif olmak üzere üç ayrı genotip meydana gelir (örneğin KK, Kk ve kk) ve dominant baskın genin (K) frekansı p, resesif çekinik bir genin (k) frekansı q olduğundan;

$$KK \text{ genotipinin frekansı } p \times p = p^2,$$

$$Kk \text{ genotipinin frekansı } 2pq,$$

kk genotipinin frekansı ise $q \times q = q^2$ 'dir ve bunların toplamı sabit değer olan 1'e eşittir. Genotip frekanslarının hesaplamasında kullanılan genel formül ise $p^2+2pq+q^2=1$ şeklinde ifade edilir.

$$p^2(\text{homozigot alellerin frekansı}) + 2pq(\text{heterozigot frekansı}) + q^2(\text{diğer homozigot alel frekansı}) = 1$$

Yukarıdaki örnek üzerinden devam etmek gerekirse; KK genotipine sahip bireylerin frekansı $p^2=(0,875)^2=0,765625$ yani bu populasyonda %76,5625 oranında KK genotipine sahip birey vardır. Kk genotipine sahip bireylerin frekansı ise $2pq$ formülüne göre $2 \times 0,875 \times 0,125 = 0,21875$ yani %21,875 oranında Kk genotipli birey vardır. kk genotipine sahip bireylerin frekansı da $q^2=0,125^2=0,015625$ olmak üzere popülasyondaki kk genotipli bireylerin oranı %1,5625'tir. Bu rakamları $p^2+2pq+q^2$ formülünde yerine koyarsak Hardy-Weinberg dengesinin varlığı ortaya konulmuş olur. Yani $0,765625+0,21875+0,015625=1$ 'dir.

ÖRNEK: Dengedeki bir popülasyonda homozigot çekinik genotip frekansı 0,16'dır. Buna göre alel frekanslarını homozigot dominant ve heterozigot genotip frekanslarını bulunuz.

Çözüm: Homozigot çekinik genotip frekansı= $q^2=0,16$ 'dır. Bu durumda $q=0,4$ yani çekinik alel frekansı 0,4'tür.

Buradan $p+q=1$ denkleminde q 'yu yerine koyduğumuzda $p+0,4=1$ ve $p=0,6$ baskın alel frekansı belirlenir.

Homozigot dominant genotip frekansı p^2 olduğuna göre $p^2=0,6^2=0,36$ 'dır.

Heterozigot genotip frekansı ise $2pq=2 \times 0,4 \times 0,6=0,48$ olarak bulunur.

Eksik ve Eş baskınlıkta alel ve genotip frekanslarını hesaplama

Eksik ve eş baskınlıkta alellerin birleşiminde 3 farklı genotip ve 3 farklı fenotip görülür. Eş baskınlıkta iki alelin etkileri de fenotipte görülürken, eksik baskınlıkta iki alelin karışmasıyla farklı bir fenotip oluşur. İnsanlardaki AB ve MN kan grupları eş baskınlığa (kodominansi), endülüs tavukları tüy rengi, sığırların kıl rengi, akşamsefası bitkisinin çiçek rengi eksik baskınlığa (ekivalentlik) örnek gösterilebilir.

ÖRNEK: Dengeli bir popülasyonda kan grupları açısından M alelinin frekansı 0,46 ve N alelinin frekansı 0,54 olarak bulunmuştur. Bu popülasyondaki kan gruplarına ait genotip frekanslarını hesaplayınız.

Çözüm:

$$\begin{array}{cccc} MM & MN & NN \\ p^2 & + & 2pq & + & q^2 = 1 \\ (0,46)^2 & + & (2 \times 0,46 \times 0,54) & + & (0,54)^2 = 1 \end{array}$$

Bu durumda, MM genotipinin frekansı $(0,46)^2=0,2116$ ve yüzdelik değeri %21,16

MN genotipinin frekansı $2 \times 0,46 \times 0,54=0,4968$ ve yüzdelik değeri %49,68

NN genotipinin frekansı $(0,54)^2=0,2916$ olmak üzere yüzdelik değeri %29,16 olarak hesaplanır.

Sağlamasını yapacak olursak $0,2116+0,4968+0,2916=1$.

ÖRNEK: Akşamsefası bitkisinden oluşan bir popülasyonunda 250 kırmızı, 100 pembe, 150 beyaz çiçeğe sahip bitki belirlenmiştir. Bu popülasyondaki alel frekanslarını ile genotip frekanslarını bulunuz.

Çözüm: Kırmızı çiçek genotipi BB, pembe çiçek genotipi Bb, beyaz çiçek genotipi bb'dir.

Akşamsefası diploit yapıya sahip olduğundan toplam $(250+100+150) \times 2 = 1000$ çiçek rengi geni mevcuttur.

B alelini taşıyan birey sayısı = $BB+Bb=(250 \times 2)+(100 \times 1)=600$ ve B alelinin frekansı = $600/1000=0,6$ 'dır.

b alelini taşıyan birey sayısı = $Bb+bb=(100 \times 1)+(150 \times 2)=400$ ve b alelinin frekansı ise = $400/1000=0,4$ 'dir.

Alel frekansları hesaplandıktan sonra genotip ve dolayısıyla fenotip frekansları da Hardy-Weinberg eşitliği ile hesaplanabilir. Diploid canlılar alel gen çiftlerinden birini anneden, diğerini babadan aldığından; bu örnek için genotip ve fenotip frekansları aşağıdaki tabloda (punnet karesi) olduğu gibidir.

Dişi çiçekteki alel frekansları			
Erkek çiçekteki alel frekansları	B Aleli $f=0,6$	B Aleli $f=0,6$	b Aleli $f=0,4$
		BB (kırmızı çiçek) genotipinin $f=p^2=0,36$	Bb (pembe çiçek) ge- notipinin $f=pxq=0,24$
	b Aleli $f=0,4$	Bb (pembe çiçek) ge- notipinin $f=pxq=0,24$	bb (beyaz çiçek) ge- notipinin $f=q^2=0,16$

$0,36+0,24+0,24+0,16=1$ 'dir.

Hardy-Weinberg eşitliğinden;

BB Bb bb

$p^2 + 2pq + q^2 = 1$

$(0,6)^2 + (2 \times 0,6 \times 0,4) + (0,4)^2 = 1$

Dihibrit ve Trihibrit Kalıtımında Alel Frekanslarının Hesaplanması

İki karakter açısından farklılık gösteren ve heterozigot bireylerin çaprazlanmasıyla elde edilen genotip çeşitlerine *dihibrit kalıtım* denir. Bezelye bitkisinde tohum rengi, tohum şekli, gövde uzunluğu ve çiçek bölgesi (aksial, terminal) dihibrit kalıtım bakımından örnek verilebilir. Burada sarı tohum rengi yeşil tohum rengine, düz tohum şekli de buruşuk tohum şekli üzerinde dominanttır.

Homozigot sarı ve homozigot düz tohumlu birey ile yeşil ve buruşuk tohumlu birey çaprazlandığında F_1 nesli her iki gen çifti açısından da melez olur yani heterozigot genotipli sarı ve düz tohumlu bireyler elde edilir (bkz. 2.bölüm. Mendelizm). Buna F_1 nesli denir. F_1 nesli iki gen çifti açısından heterozigot olduğundan $2^2=4$ farklı gamet oluşur. F_1 nesli kendileştirilerek elde edilen F_2 neslinde ise 9 sarı düzgün, 3 sarı buruşuk, 3 yeşil düzgün, 1 yeşil buruşuk fenotipli bireyler meydana gelir.

Trihibrit kalıtım üç karakter bakımından heterozigot olan bireylerin çaprazlanmasıdır. Burada F_1 nesli üç gen çifti açısından heterozigot olduğundan $2^3=8$ farklı gamet oluşur.

Bu tip durumlarda alel frekansı için hesaplanacak olan genin homozigot çekinik fenotipini gösteren bütün döllerin genotip frekanslarıyla, çekinik genlerin frekansları hesaplanır. Hardy-Weinberg eşitliği ile de baskın genlerin frekansı hesaplanır.

ÖRNEK: Tavşanlarda siyah kürk geni (S), kahverengi kürk geni (s) üzerinde dominantken, normal kıl uzunluğu geni (K) de kısa kıl uzunluğuna (k) dominanttır. Bu populasyonda siyah kürklü-normal kıl uzunluğunda olan bireylerin sayısı 36300; siyah kürklü-kısa kıl uzunluğunda olan bireylerin sayısı 2100; kahverengi kürklü-normal kıl uzunluğundaki bireylerin sayısı 1200, kahverengi kürklü-kısa kıl uzunluğunda olan bireylerin sayısı 400'dür. Buna göre bu populasyondaki alellerin frekansını hesaplayınız.

Çözüm: Öncelikle verilen fenotiplerin genotip ve sayılarını yazalım.

Siyah kürklü-normal kıl uzunluğundaki bireylerin genotipi ve sayısı: **SSKK, SSKk, SsKK, SsKk;**

Siyah kürklü-kısa kıl uzunluğundaki bireylerin genotipi ve sayısı: **SSkk, Sskk;**

Kahverengi kürklü-normal kıl uzunluğundaki bireylerin genotipi ve sayısı: **ssKK, ssKk;**

Kahverengi kürklü-kısa kıl uzunluğundaki bireylerin genotipi ve sayısı: **sskk;**

Bu kısımda öncelikle çekinik olan 's' alelinin frekansını hesaplayalım. Bunun için populasyonda bu geni gösteren homozigot bireylerin toplam sayısına ihtiyacımız vardır. Populasyonda bu geni gösteren homozigot bireylerin genotipleri: **ssKK, ssKk, sskk** şeklindedir. Bu genotiplerin yukarıda belirlediğimiz şekildeki sayılarına baktığımızda $1200+400=1600$ olduğu görülür.

Populasyondaki toplam genotip sayısı $36300+2100+1200+400=40.000$ 'dir.

Bu hesapladığımız sayılar homozigot çekinik genotip oranı olduğu için 's' alelinin frekansını hesaplarken $q^2=1600/40000$ eşitliğini kullanarak $q=0,2$ bulunur. $p+q=1$ sabitliği kullanılarak 'S' alelinin frekansı da $p+0,2=1$ ise $p=0,8$ olarak hesaplanır.

'k' alelinin frekansının hesaplanması için ise yine populasyonda bu geni gösteren homozigot bireylerin genotipleri (**SSkk, Sskk, sskk**) ve sayıları ($2100+400=2500$) hesaplanır. Yine hesaplanan sayılar homozigot çekinik genotip oranını verdiği için 'k' alelinin frekansı $q^2=2500/40000$ eşitliğinden $q=0,25$ olarak bulunur. 'K' alelinin frekansı ise $p+q=1$ eşitliğinden $p+0,25=1$ ise $p=0,75$ 'tir.

Sonuç olarak 'S' alelinin frekansı 0,8; 's' alelinin frekansı 0,2; 'K'alelinin frekansı 0,75 ve 'k' alelinin frekansı da 0,25 şeklinde hesaplanmıştır.

Multipli alellikteki alel ve genotip frekanslarının hesaplanması

Bir karakterin ortaya çıkmasında etkili olan alel sayısı ikiden fazla olursa bu duruma *multipli alellik* denir. Bu durum tavşanlardaki kürk renklerinde, insan kan gruplarında, meyve sineklerinin (*Drosophila*) göz renklerinde görülür.

Bu durumda alel frekanslarının hesaplanmasında yine Hardy-Weingerg eşitliğinden yararlanılır. Ancak alel gen sayısında artış olduğundan hesaplama formülünde de farklılaşma görülür.

Eğer bir gen bölgesinde aynı karakterden sorumlu üç alel varsa $p+q=1$ ifadesi yerine $p+q+r=1$ formülü kullanılır. Genotip frekansları için de $(p+q+r)^2=1$ yani açılımını yaparsak $p^2+2pq+q^2+2pr+r^2+2qr=1$ eşitliği kullanılır.

İnsan A,B,0 kan grupları üzerinde genotipleri gösterecek olursak;

I^A -A kan grubunu; I^B -B kan grubunu, i-0 kan grubunu temsil eden aleller olmak üzere;

İnsan diploid canlı olduğundan alel gen çiftlerinden birini annesinden, diğeri babadan alır. Bu sebeple bu örnek için genotip ve fenotip frekansları aşağıdaki tabloda (punnet karesi) olduğu gibidir.

Dişideki (anne) alel frekansları				
Erkekteki (baba) alel frekansları	I ^A	I ^B	i	
	I ^A	I ^A I ^A (A kan grubu f=p ²)	I ^A I ^B (AB kan grubu f=pq)	I ^A i (A kan grubu f=pr)
	I ^B	I ^A I ^B (AB kan grubu f=pq)	I ^B I ^B (B kan grubu f=q ²)	I ^B i (B kan grubu f=qr)
	i	I ^A i (A kan grubu f=pr)	I ^B i (B kan grubu f=qr)	ii (0 kan grubu f=r ²)

A Kan grubuna ait bireylerin genotipi ve frekansları $I^A I^A$, $I^A i$: $f=p^2+2pr$

B Kan grubuna ait bireylerin genotipi ve frekansları $I^B I^B$, $I^B i$: $f=q^2+2qr$

AB Kan grubuna ait bireylerin genotipi ve frekansları $I^A I^B$: $f=2pq$

0 Kan grubuna ait bireylerin genotipi ve frekansları ii : $f=r^2$

ÖRNEK: Türkiyede yapılan bir çalışmada 1000 kişiden 330'unun A kan grubundan, 480 kişinin B kan grubundan, 30 kişinin AB kan grubundan ve 160 kişinin de 0 kan grubundan olduğu tespit edilmiştir. Buna göre I^A , I^B ve i alellerinin frekansını hesaplayınız.

Çözüm: A kan grubuna ait bireylerin genotipi, sayısı ve frekansları $I^A I^A$, $I^A i$; 330 kişi; $330/1000=0,33$ $f=p^2+2pr$

B Kan grubuna ait bireylerin genotipi, sayısı ve frekansları $I^B I^B$, $I^B i$; 480 kişi; $480/1000=0,48$ $f=q^2+2qr$

AB Kan grubuna ait *bireylerin* genotipi, sayısı ve frekansları $I^A I^B$; 30 kişi; $30/1000 = 0,03$; $f = 2pq$

O Kan grubuna ait *bireylerin* genotipi, sayısı ve frekansları ii ; 160 kişi; $160/1000 = 0,16$; $f = r^2$

O Kan grubu için $r^2 = 0,16$ buradan $r = 0,4$ yani 'i' alelinin frekansı 0,4'tür.

Ave O fenotiplerinin bütünü $p^2 + 2pr + r^2$ formülüyle temsil edildiğine göre;

A Kan grubundaki bireylerin frekansı $f = p^2 + 2pr$ 'dir. I^A alelinin frekansı (p) ve I^B alelinin frekansı (q)'nı bulmak için A kan grubundaki bireylerin frekansı ile O kan grubundan olan bireylerin frekansını toplarsak $f = p^2 + 2pr + r^2 = (p+r)^2$ şeklinde bir formül elde ederiz. Yani; $(p+r)^2 = 0,33 + 0,16 = 0,49$; $p+r = 0,7$ ise r'yi yerine koyarsak $p + 0,4 = 0,7$ buradan $p = 0,3$

$p+q+r=1$ eşitliğinden $q = 1 - p + r$; $q = 1 - 0,7$ ise $q = 0,3$

Sonuç olarak I^A alelinin frekansı 0,3; I^B alelinin frekansı 0,3 ve i alelinin frekansı 0,4 olarak bulunur.

Not: $p+q+r=1$ ifadesi her soruda karekök ifadeleri virgülden sonra yazılan rakamlara göre değiştiği için her zaman 1 (bir) sonucunu vermeyebilir. Bu durumda alellerin frekansının daha doğru hesaplanabilmesi için düzeltme faktöründen yararlanılır. Düzeltme faktörü $d = 1 - (p+q+r)$ şeklinde hesaplanır. Hesaplanan herhangi bir alel frekansında bu değer şu şekilde yer alır: $p(1 + 1/2d)$ böylece o alelin düzeltilmiş frekansı elde edilir.

Eşeye bağlı alel ve genotip frekanslarının hesaplanması

Eşey kromozomları (X ve Y) üzerinde bulunan genler tarafından ortaya çıkan özelliklerin kalıtımına *eşeye bağlı kalıtım* denir (bkz. 3.bölüm. eşeye bağlı kalıtım). Tüm memelilerde dişiler 2 tane X kromozomuna; erkekler ise bir tane X, bir tane de Y kromozomuna sahiptirler. İnsanda X kromozomuna bağlı olarak taşınan genlere örnek olarak kırmızı yeşil renk körlüğü, hemofili; Y kromozomu üzerinde bulunan genlere örnek olarak da balık pulluluk, yapışık parmaklık verilebilir. Erkeklerde bir tane X kromozomu olduğu için bunların genotip frekansı aynı zamanda kendilerinde bulunan eşeye bağlı alelin frekansını da verecektir.

Erkeklerde X ve Y kromozomuna bağlı alellerin hesaplanmasında o alelin özelliğini taşıyan erkek birey sayısının tüm erkek birey sayısına bölünmesiyle bulunur. Erkek bireyler için eşeye bağlı alelin frekans dağılımında $p+q=1$ eşitliği kullanılırken dişilerde $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ eşitliği kullanılır.

ÖRNEK: Eşeye bağlı çekinik bir gen tarafından oluşturulan bir özellik dengeli bir popülasyonda her 100 erkeğin 4'ünde görülmektedir. Buna göre bu özellik bakımından homozigot ve heterozigot dişilerin genotip frekansını bulunuz.

Çözüm: Erkek bireylerde alel frekansı genotip frekansını da verir. Bu özelliği veren alel 's' aleli olsun. Bu özelliğin erkeklerdeki genotipi XY^s ; dişilerdeki genotipi ise X^sX^s şeklindedir.

Erkek bireylerde resesif 's' alelinin frekansı $q=4/100=0,04$ 'tür.

$p+q=1$ eşitliğinden $p+0,04=1$ ise $p=0,96$ olarak baskın 'S' alelinin frekansı bulunur.

Dişi bireylerde homozigot ve heterozigot genotip frekansının hesaplanması için, $p^2+2pq+q^2=1$ eşitliği kullanılır. Dişilerde çekinik alel genin ortaya çıkardığı özellik açısından; X^sX^s homozigot baskın genotipi p^2 'yi; X^sX^s heterozigot genotipi $2pq$ 'yu; X^sX^s homozigot çekinik genotipi q^2 'yi göstermektedir. Bu durumda,

Homozigot dişilerin genotip frekansı $q^2=(0,04)^2$ ise $q=0,04$ olarak resesif 's' alelinin frekansı bulunur.

Heterozigot dişilerin genotip frekansı da $2pq=2 \times 0,96 \times 0,04=0,0768$ 'dir.

ÖRNEK: Erkeklerde görülen yapışık parmaklılığa neden olan gen Y kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Bu gen 'R' aleli ile temsil edildiğinde çekinik olan 'r' aleli normal bireylerin meydana gelmesine yol açacaktır. 1500 kişilik bir popülasyonda normal erkek bireyler 200; yapışık parmaklı erkek bireyler 450 ve dişi bireyler 850 kişiden oluşuyorsa bu popülasyondaki 'R' alelinin frekansını bulunuz.

Çözüm: Bu özellik bakımından,

Dişilerin genotipi ve birey sayısı; XX , 850

Normal erkeklerin genotipi ve birey sayısı; XY^r , 200

Hasta erkeklerin genotipi ve birey sayısı; XY^R , 450

R alelinin frekansı=hasta erkeklerin sayısı/populasyondaki tüm erkek sayısı olduğundan $450/650=0,6923$ 'dür.

ÖRNEK: İnsanlarda işaret parmağının yüzük parmağına göre uzunluğu eşey kromozomlarına bağlı genlerle kontrol edilir. Erkeklerde kısa işaret parmağına sahip olma baskınken, dişilerde uzun işaret parmak geni baskındır. Bu durumda;

Erkeklerde kısa işaret parmağını gösteren alel 'K',

uzun işaret parmak genini gösteren alel 'k',

Dişilerde uzun işaret parmağını gösteren gen 'k',

kısa işaret parmak genini gösteren alel 'K'dır.

Buna göre bir popülasyonda 175 erkek kısa işaret parmaklı, 81 erkek uzun işaret parmaklı, 36 kadın kısa işaret parmaklı ve 28 kadın uzun işaret parmaklı

birey belirlenmiştir. *Cinsiyetle etkilenen bu gen çifti bakımından* erkeklerdeki 'k' ve dişilerdeki 'K' alellerin frekanslarını bulun.

Çözüm:

Cinsiyet	fenotip	genotip	Birey sayısı
Erkekler	kısa işaret parmaklı	X^KY^K, X^KY^k, X^kY^K	175
	uzun işaret parmaklı	X^kY^k	81
Dişiler	kısa işaret parmaklı	X^KX^K	36
	uzun işaret parmaklı	X^kX^K, X^kX^K	28
TOPLAM			320

Erkeklerde uzun işaret parmaklılık (k) çekinik aleliyle belirlenip genotipi X^kY^k olduğundan;

$$q^2 = \text{erkek uzun işaret parmaklı birey sayısı} / \text{tüm erkek bireylerin sayısı}$$

$q^2 = 81 / (81 + 175)$ ise $q^2 = 81 / 256$; $q = 0,5625$ yani '**k**' alelinin frekansı=**0,5625** bulunur.

Dişilerde kısa işaret parmaklılık (K) çekinik aleliyle belirlenip genotipi X^KX^K olduğundan;

$$q^2 = \text{dişi kısa işaret parmaklı birey sayısı} / \text{tüm dişi bireylerin sayısı}$$

$$q^2 = 36 / (36 + 28); q^2 = 36 / 64; q = 0,75 \text{ yani '**K**' alelinin frekansı=0,75 bulunur.}$$

ÖRNEK: X kromozomu üzerinde etkili olan 'r' çekinik aleli renk körlüğüne sebebiyet vermektedir. 'R' aleli ise normal görmeye neden olmaktadır. Renk körlüğünün görüldüğü bir popülasyonda normal gören erkek sayısı 200, renk körü erkek sayısı 50; normal gören dişi sayısı 1200, renk körü dişi sayısı 400'dür. Buna göre popülasyondaki 'r' ve 'R' alel frekanslarını hesaplayınız.

Çözüm: Öncelikle popülasyondaki bireylerin genotipini ve sayısını yazalım;

Normal erkek bireylerin genotipi ve sayısı : X^RY , 200

Renk körü erkek bireylerin genotipi ve sayısı : X^rY , 50

Normal dişi bireylerin genotipi ve sayısı : X^RX^R, X^RX^r , 1200

Renk körü dişi bireylerin genotipi ve sayısı : X^rX^r , 400

Bu tür sorularda yani X kromozomuna bağlı çekinik bir alelin yaptığı hastalıklarda, popülasyondaki 'r' ve 'R' alel frekanslarının hesaplanmasında;

$$p \text{ ya da } q = \frac{2 (\text{Dişi sayısı}) (\text{İlgili genin dışideki frekansı}) + (\text{Erkek sayısı}) (\text{İlgili genin erkekteki frekansı})}{2 (\text{Dişi sayısı}) + (\text{Erkek sayısı})}$$

formülünü kullanarak hesaplama işlemi yapılacaktır. Bu durumda öncelikle 'r' ve 'R' alellerinin erkek ve dişideki frekansları ayrı ayrı hesaplanacaktır.

Erkek bireylerde 'r' alelinin frekansı = $\frac{\text{"r" alelini gösteren erkek sayısı}}{\text{populasyondaki erkek sayısı}} = 0,2 = q$
 'R'alelinin frekansı ise $p+q=1$ eşitliğinden $p=0,8$ 'dir .

Dişilerde alel hesaplamalarında çekinik alelin fenotipini içeren birey sayısından yola çıkılarak;

$$q^2 = \frac{\text{"r" alelinin fenotipini gösteren dişi sayısı}}{\text{populasyondaki dişi sayısı}} = \frac{400}{1600} = 0,25;$$

$$q=0,5; p+q=1 \text{ denkleminde } p=0,5$$

Populasyonda 'R' aleli frekansı; $= \frac{2(1600 \times 0,5) + 250(0,8)}{2(1600) + 250} = \frac{1800}{3450} = 0,52173913$

Populasyonda 'r' aleli frekansı; $p+q=1$ denkleminde $q=0,47826087$ olarak bulunur.

Populasyonlarda Alel Frekanslarını Değiştiren Faktörler ve Değişim Miktarlarının Hesaplanması

Hardy-Weinberg Teorisi; populasyonun çok büyük olması gerektiğini, bir populasyonda göç-mutasyon olmamasını, rastgele çiftleşmeyi ve doğal seçim olayının meydana gelmemesi gibi belirli kabuller doğrultusunda oluşturulmuştur. Böylece şansa bağlı genetik sürüklenme ve genotip frekansının değişmesinin zaman içerisinde daha az olacağı söylenmektedir. *Ancak doğal koşullarda Hardy-Weinberg dengesinde bir populasyon bulmak çok zordur.* Böyle bir populasyonda bu kabullerin herhangi birinin ya da birkaçının oluşmaması durumunda populasyon dengesi bozulur ve bu dangeden sapma genellikle evrimle sonuçlanır. *Yani bir populasyon dangeden sapmalar gösteriyorsa bu o populasyonun evrimleştiği anlamına gelir.* Evrim zaman içinde nüfus ve türlerin kalıtsal değişimidir. Bir populasyonun gen havuzundaki aleller kuşaklar arası değişimi de mikroevrimi ifade eder. Mikroevrim populasyon içerisindeki küçük olan kalıtsal değişikliklerin görülmesidir. Mikroevrimdeki değişiklikler genetik sürüklenme, gen akışı (göç), mutasyon ve doğal seleksiyon gibi süreçlere bağlıdır.

Genetik Sürüklenme

Herhangi bir populasyondaki alel frekansının şansa bağlı olarak rastlantısal bir şekilde değişmesine *genetik sürüklenme* denir. Hardy-Weinberg dengesini koruyabilmek için geniş bir populasyon büyüklüğüne ihtiyaç vardır. Bu nedenle

genetik sürüklenme küçük populasyonlarda etkisini daha fazla gösterir ve bu populasyonlarda çeşitliliği azaltabilir. Genetik sürüklenme bir madeni paranın havaya atılıp yazı ve tura gelme olasılığı ile açıklanabilir. Örneğin parayı 7 kez havaya atınca 2 kez tura 5 kez yazı gelme olasılığını şansa bağlı olarak düşünebiliriz. Ancak atma sayısını arttırdığımızda 700 kez havaya atılan paranın 200 kez tura ve 500 kez yazı gelme olasılığında bu olayı şansa bağlamak bize zor gelebilir. Populasyon ne kadar küçükse meydana gelecek değişimlerin şansa bağlı olması da o kadar fazladır (bkz. 1. bölüm, olasılık yasası). *Sayı azaldıkça beklenen oranlardan sapmalar daha fazla olmaktadır.* Genetik sürüklenmede yazı ve tura'nın yerini aleller almıştır. Populasyonlardaki her nesilde rastgele örneklenen az sayıda gen daha fazla gen frekansında sapmaya neden olur. Bu nedenle genetik çeşitlilik küçük populasyonlardaki genetik sapma nedeniyle daha hızlı kaybedilecektir.

Örneğin normal gören ve renk körü erkeklerin (bireylerin) olduğu 250 kişilik bir populasyonda 50 kişi renk körü geri kalanlar da normal gören erkeklerdir. Renk körü alelinin frekansı 0,2'dir. Bu populasyonda öldürücü bir hastalık olduğunu ve bu ölenlerin hepsinin şansa bağlı normal gören erkekler olduğunu varsayarsak bu durumda renk körü bireylerin frekansı 1'e yükselecektir. Gelecek nesilde de renk körü bireyler olma olasılığı daha fazla olacaktır. Yani çeşitlenme git gide azalacaktır.

ÖRNEK: Bir populasyonda bir özelliği veren baskın alelin frekansı $p=0,4$ iken çekinik alelin frekansı $q=0,8$ olsun. Bu populasyonda meydana gelen deprem sonucu birçok bireyin hayatını kaybetmesi sonucu kalan 100 bireyin oluşturduğu topluluktaki baskın ve çekinik alel frekanslarının alacağı değer aralıklarını bulunuz.

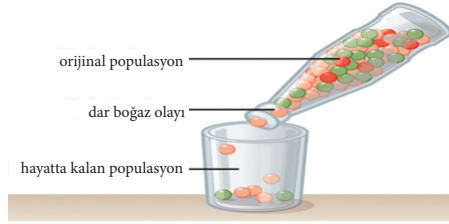
Çözüm: Öncelikle 100 bireylik toplulukta meydana gelecek standart sapmayı bulmamız gereklidir.

$(\text{Standart sapma})^2 = s^2 = (0,4 \times 0,8) / (2 \times 100)$ ise $s=0,04$ 'tür. O halde 100 bireylik bu populasyonda baskın alel frekansı 0,04 kadar artış ya da azalış gösterebilir. Yani $p=0,4+0,04=0,44$ olabileceği gibi $p=0,4-0,04=0,36$ da olabilir. Dolayısıyla 100 kişilik populasyonda şansa bağlı olarak oluşan baskın alel frekansı 0,44 ile 0,36 arasında değişir. Çekinik alel frekansı da aynı şekilde hesaplanır.

Genetik sürüklenmede etkili olan populasyonun azalması durumu şişe boynu (dar boğaz) ve kurucu etki denilen olaylarla ilgilidir.

Şişe boynu (dar boğaz): Bir populasyon doğal afetlerle karşılaşabilir. Doğal afetler sonucu şansa bağlı olarak hayatta kalanların bazı alelleri daha fazla gözlemlenebilir, bazı aleller ise ortadan kalkmış olabilir. Bu durumda populasyon sayısında ve alel çeşitliliğinde azalma meydana gelir. Bu olaya şişe boynu (dar boğaz) etkisi denir. Şişe boynu etkisiyle populasyonun büyüklüğü önemli derecede azalır, alel

sayısı ve heterozigotluk da korelasyonel bir şekilde azalma gösterir. Yapılan çalışmalarda özellikle Kuzey deniz fili türünün 19. yüzyılda yoğun bir şekilde avlanması sonucu şişeyonu etkisini yaşadığını ve genetik çeşitliliğinin düştüğü bulunmuştur. Bununla beraber maalesef kürkleri için avlanan ve ticari sömürü aracı olarak kullanılan Antartika ve Guadalupe kürk foklarında da zayıf darboğazlar tahmin edilmiştir. Memeli sınıfından olan ve yüzgeç ayaklılar olarak adlandırılan Pinnipedler de ticari sömürü aracı olarak kullanılmıştır. Bu durum bu canlılarda şişeyon etkisine yol açarak genetik çeşitliliklerinin azalmasına neden olmuştur (Stoffel ve arkadaşları, 2018). Şekil 4.2'de şişedeki orijinal popülasyonda bireyler sayı ve tür açısından zengin olmasına rağmen şişeyonu etkisi ile hayatta kalan bireylerin sayısının orijinal popülasyona göre önemli derecede azaldığı görülmektedir.



Şekil 4.2. Şişe Boyun Etkisi (<https://www.khanacademy.org/science/biology/her/heredity-and-genetics/a/genetic-drift-founder-bottleneck>)

Kurucu etki: Bir popülasyondan az sayıda birey ana mekândan yalıtılmış bir yere gittiğinde genetik sürüklenme meydana gelebilir. Bu duruma *kurucu etki* denir. Makak maymunları (*Macaca fascicularis*) Endonezya ve Filipinler'den izole edilerek Mauritius adasına yerleştirilmiştir. Yapılan incelemelerde bu maymunların mitokondri DNA'sındaki varyasyonun Endonezya ve Filipinler'dekilerden 10 kat az olduğu anlaşılmıştır. Bu etki bazı kalıtsal bozuklukların yüksek frekansta görülmesine de neden olabilir. Finlandiya'nın coğrafi konum olarak izolasyonu, 36 monogenik hastalığın daha çok kendini göstermesine neden olmuştur. Bu da Fin hastalığı mirası olarak isimlendirilmiştir.

Gen Akışı

Üreme özelliği olan bireylerin ya da onların gametlerinin başka popülasyonlara göç etmesiyle o popülasyonlar yeni alel kazanabilir ya da kaybedebilir bu duruma *gen akışı* denir. Burada asıl olan popülasyonlar arasında alel hareketinin olmasıdır. Alıcı popülasyonun alel ve genotip frekansı değişir. Bu frekansların hesaplanmasında $\Delta p = m(p_m - p)$ formülünden yararlanılır. Bu formülde;

p : bir alelin göç edilen popülasyondaki frekansı

p_m : aynı alelin göç eden popülasyondaki frekansı

m : göç edilen popülasyona giren gen oranı

Δp : göç neticesinde göç edilen popülasyondaki alelin değişim miktarıdır.

ÖRNEK: Bir popülasyonda baskın düz tohum şekli alelinin (D) frekansı 0,6; göç ettiği popülasyondaki frekansı ise 0,2'dir. Göç edilen popülasyonun 0,4'ü göç edenlerden oluştuğuna göre sonraki nesilde göç edilen popülasyonda D alelinin değişim miktarını, bir nesil sonra D alelinin frekansını ve bir nesil sonra çekinik 'd' alelinin frekansını hesaplayınız.

Çözüm: Burada $p=0,6$; $p_m=0,2$; $m=0,4$ olduğuna göre D alelinin değişim miktarı;

$$\Delta p=0,4(0,2-0,6)= -0,16 \text{ olarak bulunur.}$$

$$\text{Bir nesil sonraki 'D' alelinin frekansı, } p_1=p+\Delta p; p_1=0,6+(-0,16)=0,44$$

$$\text{Bir nesil sonraki çekinik 'd' alel frekansı } q_1=1-p_1; q_1=1-0,44=0,56 \text{ dir.}$$

Mutasyon

Organizmanın DNA'sında meydana gelen kalıtsal değişiklik mutasyon olarak adlandırılır. Bir popülasyonda bir nesil için sadece bir gen bölgesindeki mutasyon tek başına önemli bir etki yaratmaz fakat mutasyon sonucu bazı alellerin frekansında artma görülüyorsa bu durum genetik sürüklenme ya da doğal seçim yoluyla mutasyona uğramış genin fazla sayıda yavru vermesine yol açar. Mutasyonla alel frekansları değişir ve doğal seleksiyona zemin hazırlar.

Bir popülasyonda, mutasyon sonucu baskın bir alel çekinik bir alele belli bir ' u ' hızıyla dönüşüyorsa yani 'D' aleli 'd' aleline dönüşüyorsa buna *ileri mutasyon* denir. Bununla beraber bu dönüşüm ' v ' hızıyla tekrar eski halini alıyorsa yani 'd' aleli 'D' aleline dönüşüyorsa buna da *geri mutasyon* denir. Baskın alelin frekansı ' p ', çekinik alelin frekansı da ' q ' ile gösterildiğinde eğer bu popülasyonda ileri ve geri mutasyon hızları eşitse yani $u=p=vq$ ise popülasyonda herhangi bir değişim gözlenmeyecektir. Genellikle *ileri mutasyon hızı, geri mutasyon hızından büyüktür* ($u>v$), bu durum genetik materyalin genel işleyiş ve yapısının bir sonucudur. Bu durumda bir nesil sonra meydana gelecek çekinik gen değişim frekansı $\Delta q=u-p-vq$ şeklinde olacaktır. Bir nesil sonraki baskın alel frekansı $[(p+vq)-u]$ formülü ile çekinik alel frekansı ise $[(q+u)-vq]$ formülü ile hesaplanır.

Bir popülasyonda baskın alelin frekansı çekinik alelin frekansından başlangıç itibarıyla çok büyükse, gerçekleşen mutasyon sonucundaki değişim bir nesil son-

ra çekinik alelin frekansını arttıracaktır. Bu durumda *mutasyonel denge* oluşacak yani baskın alelin mutasyonu dengelenecek bir değere ulaşacaktır.

Çekinik alelin mutasyonel denge frekansı $qd=u/u+v$ formülüyle,

baskın alelin mutasyon denge frekansı ise $pd=v/v+u$ formülüyle hesaplanır.

ÖRNEK: Bir populasyonda baskın düz tohum şekli alelinin (D) frekansı 0,6'dır. Çekinik 'd' alelinin frekansı ise 0,4 olarak tespit edilmiştir. Bu populasyonda ileri mutasyon hızı 4, geri mutasyon hızı 2'dir. Buna göre bir nesil sonraki baskın gen frekansını hesaplayınız.

$$\begin{aligned}\text{Çözüm: 'D'alelinin frekansı} &= [(p+vq)-up] \\ &= [(0,6+2 \times 0,4)-4 \times 0,6] \\ &= -1\end{aligned}$$

Bir populasyonda gen frekanslarını sadece mutasyonlar etkiliyorsa başka bir etken yoksa bu populasyondaki gen frekansları birçok nesil sonrasında tekrar dengeye ulaşır.

Doğal Seleksiyon (Doğal Seçilim)

Bir populasyondaki bireylerin hepsinin yaşama ve verimli döller oluşturabilme becerisi eşit olduğunda Hardy-Weinberg dengesi de korunmuş olur. Ancak bu eşitliğin görülmesi çok zordur. Populasyonlarda çok farklı bireyler dolayısıyla varyasyonlar hâkimdir ve bunların herbirinin verimli döl meydana getirme şansı da farklıdır. Bazı bireyler diğerlerine göre daha az veya daha fazla yavru meydana getirirler. Çoğalma yani üremede görülen bu farklılık *doğal seçim* olarak ifade edilebilir.

Örnekleme hataları, seçim katsayıları ve rastgele değişim oranları arasında belirli nicel ilişkilerin olduğu durumlarda doğal seçim etkili olabilir. Populasyonlardaki gereksinimler alternatif alellerin seçimi ile karşılanır. Yaşa bağlı olan doğum oranları ve ölüm oranları, yaşam döngüsünün diğer yönlerinin seçiminde ve gelişim oranlarında önemli faktörlerdir.

Doğal seçimde mutasyon ve eşeyli üreme olayları rastgele olurken hayatta kalma ve üreme şansını artıran özelliklere sahip olanların ve çevreye diğerlerine göre daha iyi uyum yapabilenlerin doğal seçilimi rastgele olmayabilir. Bu durum bireylerin çevrelerine daha iyi uyum sağlamasına yol açan adaptif evrime neden olur. Galapagos Adalarında bulunan mavi ayaklı sümsük kuşlarının dişileri üremek için ayakları en parlak mavi olan erkek kuşları tercih ederler. Yine İngiltere ve Hollanda bulunan büyük baştankara (*Parus major*) kuşlarında gaga uzunluğu üreme şansını arttıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu şekilde meydana

gelen doğal seçim olayları aslında adaptasyonların sonucu oluşmuştur. Sonuçta yaşadıkları ortama uyum sağlayanların hayatta kalma ve üreme şansı daha da fazlalır. Doğal seçim sonucunda üç durum meydana gelir:

- Yönlendirici seçim:** Populasyondaki seçim eğilimi ekstrem fenotiplerden birine yöneliktir. Örneğin koyu renkli kürk rengine sahip fareler avcılardan daha rahat kaçtıkları için populasyonda sayıları artmıştır.
- Bölücü (dallanan) seçim:** Populasyondaki seçim iki zıt uçtaki fenotiplere yöneliktir. Yani açık ve koyu renge sahip fenotipler bu ikisi arasında kalanlara oranla daha iyi yaşama şansı elde etmişlerdir.
- Dengeleyici seçim:** Populasyondaki seçim ara fenotiplere yöneliktir. Zıt uçlarda bulunan fenotipler populasyondan ayıklanır. İnsan populasyonlarında bebek doğum ağırlıklarının ortalama 3-4 kg olması ve bundan daha az ya da daha fazla kilolarda olan bebeklerin ölüm riskinin ortalama değere göre daha fazla olması örnek verilebilir.

Otozomal genlerde çekinik genin oluşturduğu fenotip seleksiyonu

Bir populasyonda çekinik bir genin etki ettiği fenotip elde edilmek isteniyorsa bu durumda birinci dölde baskın genin etkisini gösteren (DD ve Dd genotipli bireyler) bireyler populasyondan uzaklaştırılır yani ayıklanır. Geriye kalanlar homozigot çekinik genotipine (dd) sahip olduğu için kendi içinde çaprazlanarak istenilen fenotip diğer nesilde elde edilmiş olur. Örneğin, *Clarkia elegans* bitkisinde pembe çiçek rengi (DD ve Dd) beyaz çiçek rengine (dd) baskındır. Bu çiçeklerden oluşan bir populasyonda eğer beyaz çiçek rengi elde edilmek isteniyorsa o populasyondan pembe çiçek rengine sahip bireyleri çekmek ve geriye kalan beyaz çiçekleri kendi aralarında çaprazlamak yeterli olacaktır.

Otozomal genlerde baskın genin oluşturduğu fenotip seleksiyonu

Bir populasyonda baskın bir genin etki ettiği fenotip elde edilmek isteniyorsa çekinik genin etki ettiği fenotipe sahip bireyleri o populasyondan ayıklamak bir sonuç elde etmeyi sağlamayacaktır. Çünkü heterozigot bireylerin varlığı herhangi bir nesilde çekinik genin etki ettiği fenotipi tekrar ortaya çıkaracaktır. Bu durumda sadece belli oranda çekinik gen frekansını indirerek mümkün olabildiğince baskın genotipli bireyleri populasyonda tutabiliriz.

N :çaprazlama yapılacak nesil sayısı,

q_n :çekinik alelin düşürülmesi istenen frekansı,

q_0 :çekinik alelin ilk frekansı olmak üzere; bir populasyonda çekinik genin frekansını istenilen düzeye indirmek için gerekli olan çaprazlama yapılacak nesil sayısı $N = 1/q_n - 1/q_0$ formülüyle bulunur.

ÖRNEK: Bir populasyonda çekinik gen frekansı 0,4'tür. Bu populasyonda çekinik gen frekansı 0,2'ye düşürülmek istenmektedir. Bunun için kaç nesil boyunca gerekli olan çaprazlama yapılmalıdır.

Çözüm: $q_0=0,4$ ve $q_n=0,2$ formülde yerine koyarsak $N=1/0,2-1/0,4$; $N=2,5$ yaklaşık 3 nesil sonra çekinik aleller istenilen frekans düzeyine inecektir.

Ancak bu nesil yani jenerasyon hesabı her canlı için uygun bir sayıda çıkmayabilir. Bunun için çekinik genlerin populasyondan ayrılması için kontrol yani geri çaprazlamadan yararlanılır. Bu da çok sayıda yapılmalıdır.

Bir genotipin yaşama ve üremesinin göreceli oranına *uyum değeri* denir ve 'w' ile gösterilir. Populasyondaki alellerin uyum değeri yüksekse bu alellerin oranı diğer nesillere doğru artış gösterir ama uyum değeri düşükse tam tersi durum gözlenecektir yani nesiller arasında alellerin oranı azalacaktır. İşte belirli genotiplerdeki bu azalmanın ölçüsü de *seleksiyon baskısı* (s) doğuracaktır. Seleksiyon baskısı 1 (bir) rakamı ile uyum değerinin farkına eşittir ($s=1-w$). Bir populasyonda seleksiyon baskısı neticesinde bir nesil sonra çekinik alelin frekansı $q_1 = q_0 - [sx(q_0)^2]/1 - [sx(q_0)^2]$ formülüyle hesaplanır. Bu formülde;

q_0 : çekinik alelin başlangıç frekansı

q_1 : çekinik alelin bir nesil sonraki frekansı

s : seleksiyon baskısını göstermektedir.

ÖRNEK: Bir populasyonda resesif alelin (d), başlangıç jenerasyonundaki frekansı 0,4 ve uyum değeri 0,8'dir. Bir sonraki nesilde 'd' alelinin frekansının ne kadar olacağını hesaplayınız.

Çözüm: Uyum değeri $w=0,8$ ise seleksiyon baskısı $s=1-0,8$ ve $s=0,2$ olarak bulunur.

$q_1 = q_0 - [s(q_0)^2]/1 - [s(q_0)^2]$ formülünde değerleri yerine koyduğumuzda;

$q_1 = 0,4 - [0,2(0,4)^2]/1 - [0,2(0,4)^2]$

$q_1 = 0,38016529$

Eşeye bağlı genlerde 'Y' kromozomuna bağlı genlerin oluşturduğu fenotip seleksiyonu

Bir populasyonda Y kromozomuna bağlı bir özellik sonucu meydana gelen bir özellik erkek bireylerde görülür. Bu özelliğe sahip erkek bireylerin elde edilmesi için özelliği gösteren bireylerle dişilerin çiftleşmesi yeterli olacaktır. Örneğin yapışık parmaklılığı oluşturan gen insanlarda Y kromozomu üzerinde taşınmaktadır. Bir populasyondaki yapışık parmaklılık fenotipini gösteren erkek bireyler

ayıklanıp çıkarılırsa ve geriye kalan normal erkeklerin gelecek nesilde oluşacak bütün erkek çocukları bu özellik bakımından normal olacaktır.

Eşeye bağlı genlerde 'X' kromozomuna bağlı genlerin oluşturduğu fenotip seleksiyonu

Bir populasyonda X kromozomuna bağlı taşınan gen eğer çekinik halde etkisini gösteriyorsa bu durumda o özellik bakımından saf döl elde etmek için X^aX^a dişi ile X^aY erkek bireylerin çaprazlanması yeterli olacaktır. Ancak bu özellik X kromozomuna bağlı baskın bir genle kendini gösteriyorsa bu durumda çekinik genin heterozigot bireylerin sonraki dölllerinde kendini göstermesi (ortaya çıkma) söz konusu olacaktır. Böylesi bir durumda heterozigot dişi ile erkek çaprazlanırsa oluşan erkeklerin %50'si bu özelliği taşıyacaktır. Özelliği taşıyan erkekler her çaprazlamada populasyondan ayıklandığında çekinik genin frekansı önceki değerinin yarısı kadar olacaktır.

Yapılan ayıklama ile çekinik gen frekansının ineceği değer:

Çekinik genin 'n' nesil sonraki frekansı X_{qn} , çekinik genin bir nesil sonraki frekansı X_{q1} , ayıklama yapılan döl sayısı da N ile gösterilmek üzere $X_{qn} = X_{q1}(0,5)^N$ formülü ile hesaplanır.

Eşeyssel seleksiyonda özellikle üreme dönemlerinde erkekler arasında görülen kavgada saldırıya yönelik vücut yapıları daha iyi olan hayvanlar bu üreme kavgasını kazanıp kendi nesillerini devam ettirme fırsatı bulurlar. Bununla beraber yine birçok kuş türünde de erkeklerin parlak uzun tüy özellikleri dişiler için bir seçim sebebidir. Çoğu türler için çiftleşme erkek yarışlarını ve dişi tercihlerini içermektedir.

Kaynaklar

- Bahçeci, Z. (2015). *Evrım* (2. Baskı). Ankara: Anı yayıncılık.
- Başaran, N. (1994). *Tıbbi Genetik* (5. Baskı). Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi.
- Bilir, F. (2018). T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Hayat Boyu Öğrenme Genel Müdürlüğü Açık Öğretim Daire Başkanlığı Biyoloji 3 Ders Kitabı. Ankara: MEB yayınları. http://aok.meb.gov.tr/kitap/aol-kitap/biyoloji/biyoloji-3/biyoloji_3.pdf. Erişim Tarihi: 03.12.2018.
- Bosse, M., Spurgin, L. G., Laine, V. N., Cole, E. F., Firth, J. A., Gienapp, P., ... & Groenen, M. A. (2017). Recent natural selection causes adaptive evolution of an avian polygenic trait. *Science*, 358(6361), 365-368.
- Campbell, N., & Reece, J. (2010). *Biyoloji* (6. Baskıdan çeviri). (Çeviri editörleri: Ertunç Gündüz; Ali Demirsoy ve İsmail Türkan). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Cornuet, J. M., & Luikart, G. (1996). Description and power analysis of two tests for detecting recent population bottlenecks from allele frequency data. *Genetics*, 144(4), 2001-2014.
- Erensayın, C. (2000). Çözümlü genetik problemleri. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım
- Hedrick P.W., 2005. *Genetics of Populations* (Third Edition). Jones and Bartlett, Sudbury, MA.
- Hoelzel, A. R. (1999). Impact of population bottlenecks on genetic variation and the importance of life-history; a case study of the northern elephant seal. *Biol. J. Linn. Soc.* 68, 23-39.
- Keeton, W., & Gould, J. (1999). *Genel Biyoloji* (5. Baskı). (çeviri editörleri: Ali Demirsoy ve İsmail Türkan). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Kinnison, M. T., & Hendry, A. P. (2001). The pace of modern life II: from rates of contemporary microevolution to pattern and process. In *Microevolution rate, pattern, process* (pp. 145-164). Springer, Dordrecht.
- Kuru, M., & Gözükar, S.E. (2001). *Genetik* (569 örnek problem ile). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Lacy, R. C. (1987). Loss of genetic diversity from managed populations: interacting effects of drift, mutation, immigration, selection, and population subdivision. *Conservation biology*, 1(2), 143-158.
- Lawler, S. H., Sussman, R. W., & Taylor, L. L. (1995). Mitochondrial DNA of the Mauritian macaques (*Macaca fascicularis*): an example of the founder effect. *American Journal of Physical Anthropology*, 96(2), 133-141.
- Mittermeier, R., & Wilson D. E. (2014). *Handbook of the Mammals of the World* (Vol. 4). Lynx Edicions, Barcelona, Spain.
- Norio, R. (2003). The Finnish disease heritage III: the individual diseases. *Hum Genet*, 112, 470-526.
- Önel, A. (2017). *Evrime İntegratif Bakış*. Konya: Eğitim Yayınevi
- Simon, E., Dickey, J., Hogan, K., & Reece, J. (2017). *Campbell. Temel Biyoloji. Fizyoloji İlaveli* (5. Baskıdan Çeviri) (Çeviri editörleri: Ertunç Gündüz ve İsmail Türkan). Ankara: Palme Yayıncılık
- Stoffel, M. A., Humble, E., Pajmans, A. J., Acevedo-Whitehouse, K., Chilvers, B. L., Dickerson, B., ... & Krüger, O. (2018). Demographic histories and genetic diversity across pinnipeds are shaped by human exploitation, ecology and life-history. *Nature communications*, 9(1), 4836.
- Templeton, A. R. (2006). *Population genetics and microevolutionary theory*. John Wiley & Sons.
- Williams, G. C. (2018). *Adaptation and natural selection: A critique of some current evolutionary thought* (Vol. 61). Princeton university press.
- <http://sozluk.gov.tr>

<http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Microevolution>: Microevolution.

<https://www.khanacademy.org/science/biology/her/heredity-and-genetics/a/genetic-drift-founder-bottleneck>.

<https://www.youtube.com/watch?v=R68DME3mmx8>: Eş baskınlık ve Eksik baskınlık.

5. BÖLÜM

GENETİK VARYASYONLAR: MUTASYONLAR

Doç. Dr. Solmaz AYDIN - Kafkas Üniversitesi

Genler bütün özelliklerini yeni döllere koruyarak aktarıyor olsa da bazı doğal ve yapay koşullar altında *mutasyon* denilen değişikliklere uğrarlar. Mutasyon terimi kısaca bir genin değişikliğe uğraması sonucunda fenotipik (fiziksel ve fizyolojik özellikler) bir değişimin ortaya çıkması şeklinde ifade edilebilir. Bir genin DNA'sında meydana gelen bu değişiklik sonunda genetik çeşitlilik meydana gelir. Mutasyona uğrayan bir gen eski haline dönmek için herhangi bir eğilim göstermez. Genetik değişime uğramış hücre ya da organizmaya *mutant* denilmektedir. Mutasyonlar genellikle zararlıdır. Nadiren bu değişiklik daha gelişmiş bir yapıya yol açarak yararlı olabilir.

Mutasyonlar doğal evrim yolu ile ya da belli bir yapay etkiyle ortaya çıkabilir. Örneğin radyasyon, bazı ışınlar (UV, X, gama, beta), uyuşturucular, formaldehit ve bazı ilaçlar gibi etkenler mutasyona neden olabilir. Mutasyona neden olan bu etkenlere *mutajen* denir. Mutasyonlar bir kromozomun büyük bir kısmını içerebileceği gibi tek bir nükleotid çiftini de kapsayabilir. Mutasyonları genel olarak gen ve kromozom mutasyonları şeklinde iki gruba ayırabiliriz.

1. Gen (Nokta) Mutasyonları



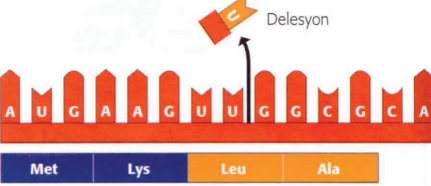
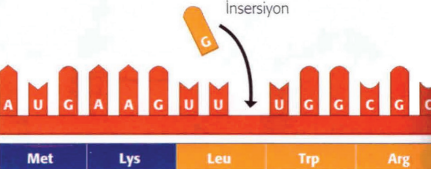
Gen seviyesinde meydana gelen mutasyonlardır. Baz çiftlerinin birbirinin yerine geçmesi, ters dönmesi, bir ya da daha fazla baz çiftinin eklenmesi ve çıkarılması gibi DNA dizilişindeki değişiklikler gen mutasyonlarıdır. Gen mutasyonları organizmanın yaşamını tehlikeye atabilecek düzeydedirler. Genlerde meydana gelen değişimler öldürücü olabilir, kısırlığa sebep olabilir ya da istenen karakterde değişikliğe sebep olabilir.

Mutasyonlar organizmanın fenotipinde tanımlanabilen bir değişikliğe yol açabilir ya da açmayabilir. Bu durum mutasyonun nerede olduğuna ve geni ne denli değiştirdiğine bağlıdır. Örneğin özel bir proteini kodlayan bir gendeki nuk-

leotit değişikliği o genin yapısını değiştirip farklı bir protein sentezlenmesine sebep olabilir. Bu duruma örnek olarak orak-hücre anemisi hastalığını verebiliriz.

Bir nokta mutasyon gamette ya da gamet oluşturan bir hücrede ortaya çıkarsa gelecek nesillere bu mutasyon aktarılır. Eğer bu mutasyon insan ya da hayvanda fenotipi olumsuz olarak etkilerse bu durum *genetik hastalık* ya da bozukluk olarak nitelendirilir.

Bir gendeki nokta mutasyonlar iki genel sınıfa ayrılabilir. Bunlardan biri baz çifti yer değiştirmesi diğeri de baz çifti eklenmesi (insersiyon) ya da eksilmesi (delesyon) şeklindedir. Bu nokta mutasyonları ve etkilerini şekil 5.1. üzerinde inceleyelim.

	a) Normal genden oluşturulan bir mRNA ve protein
	b) Burada mRNA'nın dördüncü kodonundaki G bazı yerine A bazı gelmiştir ve bu durum polipeptidde glisin (Gly) yerine serin (Ser) aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Bu değişim proteinin işlevini etkileyebileceği gibi etkilemeyebilirde.
	c) Delesyon: Bu mRNA'da U bazı eksilmiştir ve yerine G bazı kaymıştır. Dolayısıyla bu noktadan sonraki tüm kodonlar yanlış okunur. Ortaya çıkan polipeptid ise muhtemelen işlevsiz olacaktır.
	d) İnsersiyon: bu mRNA'ya G bazı eklenmiştir. Dolayısıyla delesyonda olduğu gibi bundan sonraki tüm kodonların okuma düzeni bozularak muhtemelen işlevsiz bir polipeptid oluşmasına yol açacaktır.

Şekil 5.1. Mutasyon Tipleri ve Etkileri (Simon, Dickey, Hogan, Reece, 2016/2017'den uyarlanmıştır)

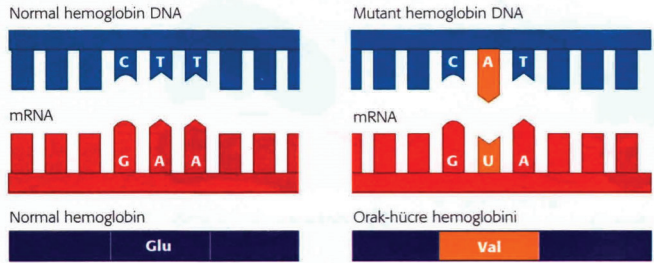
Bazı durumlarda mutasyonların hiçbir etkisi olmamaktadır. Örneğin bir mutasyon ile mRNA'daki GAA kodonu GAG kodonuna değişirse, oluşan proteinde herhangi bir değişiklik olmaz çünkü her iki kodon da glutamik asit (Glu) aminoasidini kodlar. Bu tip değişikliklere *sessiz mutasyon* adı verilmektedir. Bazı mutasyonlar da bir aminoasit kodonunu 'dur' kodonuna çevirir. Bu mutasyonlara *anlamsız mutasyon* denilmektedir. Sonuçta işlevini yapamayan tamamlanmamış bir protein ortaya çıkar.

Gen (Nokta) Mutasyonu Sonucu Ortaya Çıkan Bazı Hastalıklar

a. Orak Hücre Hastalığı (Orak Hücre Anemisi)

Orak hücre anemisi hastalığı eritrositlerde bulunan demir içerikli bir protein olan hemoglobini kodlayan gendeki tek bir baz çiftinde meydana gelen mutasyondur. Bu mutasyon sonucunda anormal bir hemoglobin türü oluşur ve orak şeklinde eritrositler meydana gelir.

Şekil 5.2'de görüldüğü gibi orak hücre alelinde meydana gelen nokta mutasyonu bir nükleotidin yapısını değiştirmektedir (T yerine A gelmektedir). Bu değişiklik normal hemoglobinde glutamik asit (Glu) kodlayan mRNA kodonunu valin (Val) kodonuna dönüştürür. Şekil 5.3. ve 5.4'te ise orak şeklini almış eritrositler görülmektedir.



Şekil 5.2. Orak Hücre Hastalığının Moleküler Yapısı: Nokta Mutasyonu (Simon, Dickey, Hogan, Reece, 2016/2017'den alınmıştır)



Şekil 5.3. Orak Şeklinde Eritrositler (http://hematolojiatlas.com/atlas_content.php?id=14, 29.11.2018)



Şekil 5.4. Normal ve Orak Şeklini Almış Eritrositler

Biçimlerinden dolayı orak şeklindeki eritrositler kan içerisinde düzgün bir şekilde akamazlar ve birikerek küçük kan damarlarını tıkama eğilimlidirler. Bu hastalığın kesin tedavisi yoktur ve dünya genelinde yaklaşık olarak yılda 100.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır.

b. Frajil-X (Kırılğan-X) Sendromu

Frajil X sendromu X kromozomuna bağlı dominant bir bozukluktur. Bu nedenle tek bir frajil-X kromozomu taşıyan dişilerde zihinsel gerilik görülür. Fakat bu özellik tam olarak ifade edilemez ve böylece birçok kişi hastalıktan etkilenmez. Erkeklerde görülen zihinsel geriliğin en sık nedenidir. Bu hastalığın erkeklerde görülme olasılığı 1:4000 iken kadınlarda 1:6000'dir. Tedavisi yoktur.

Frajil X sendromu olan kişilerde X kromozomunun bir lokusunda CGG şeklindeki nükleotit dizisi çok sayıda tekrarlanır (200'den fazla). Frajil-X sendromunun başlıca özellikleri ağır zekâ geriliği, büyük kafa, uzun yüz, büyük kulaklar ve büyük testislerdir.

2. Kromozom Mutasyonları

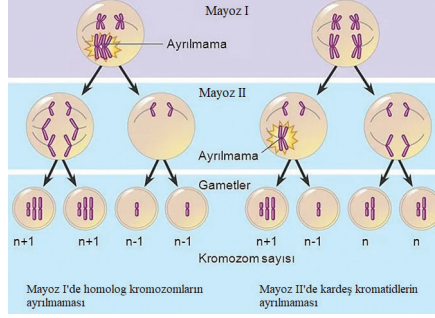
Her canlı türünün kendisine özgün bir kromozom sayısı vardır. Bu kromozom sayısındaki ya da yapısındaki değişiklikler sonucunda çeşitli genotipik bozukluklar yani fenotipik farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Mayoz bölünme sırasında gerçekleşen hataların yanısıra fiziksel ve kimyasal tahribatlar kromozomlara zarar verebilirler ya da hücredeki sayılarını değiştirebilirler.

a) Kromozom Sayısındaki Değişiklikler

Kromozom sayısındaki değişiklikler bir ya da daha fazla kromozomun eklenmesi ya da kaybedilmesi (anöployidi) şeklinde olabildiği gibi ikiden fazla kromozom takımının bulunması (poliployidi) şeklinde de olabilir.

Anöployidi: Mayoz bölünme sırasında iğ iplikleri kromozomları hatasız bir şekilde yavru hücrelere dağıtır. Fakat bazen *ayrılmama* denilen bir olay gerçekleşir. Bu olayda, mayoz I sırasında homolog kromozom çifti düzgün bir şekilde

birbirinden ayrılmazlar ya da mayoz II sırasında kardeş kromatitler birbirinden ayrılmazlar.



Şekil 5.5. Ayrılmama Olayı ve Oluşan Gametler (Hopkins, 2001/2006'dan)

Şekilde 5.5'de görüldüğü gibi bazı gametler aynı kromozomdan iki tane alır-ken bazı gametler hiç almamaktadır. Bu anormal gametler normal bir gametle döllenirse oluşan yavrunun kromozom sayısı anormal şekilde olur. Bu durum *anöploidi* olarak tanımlanır. Döllenmiş anöploidi hücrede kromozom sayısı ya fazla olur ya da eksik olur. Daha sonra gerçekleşecek olan mitoz bölünme ile bu anormal durum embriyonik hücrelerin tamamında görülecektir.

Anöploidinin iki genel formu vardır. Bunlar *monozomi* ve *trizomi* şeklindedir. Monozomi bireylerde kromozom sayısı $2n-1$, trizomi bireylerde ise $2n+1$ şeklindedir. Eğer organizma bu şekilde eksik ya da fazla kromozomla hayatta kalırsa bir takım semptomlar taşıyacaktır. İnsanlarda 24 çeşit monozomi, 24 çeşit de trizomi olma olasılığı vardır. Bu olasılıklardan yalnızca 7 tanesi canlı doğan bebeklerde gözlenmiştir.

Tablo 5.1. İnsanda Canlı Doğan Bebeklerde Görülen Anöploid Durumları

Kromozom anormalliği	Sendromu (hastalık)	Yaklaşık Görülme Oranları
Trizomi 21	Down Sendromu	1/700 doğum
Trizomi 18	Edward Sendromu	1/6000 doğum
Trizomi 13	Patau Sendromu	1/10000 doğum
47,XXX	Trizomi-X Sendromu	1/1000 dişi doğum
47,XXY	Klinefelter Sendromu	1/1000 erkek doğum
47,XYY	47,XYY Sendromu	1/1000 erkek doğum
45,XO	Turner Sendromu	1/500 dişi doğum

(Bahçeci, 2001'den alınarak geliştirilmiştir)

Not: Anöploidi mitoz bölünme olayında da görülebilir. Bu durumda söz konusu değişiklik birçok hücreye aktarılacağından dolayı organizma üzerinde etkileri olması olası bir durumdur.

Poliploidi: Bazı organizmalar ikiden fazla sayıda kromozom takımına sahiptirler. Bu kromozom durumlarına *poliploidi* denilmektedir. Eğer temel kromozom sayısı n ise poliploid organizmalar $3n$ (triploit), $4n$ (tetraploit), $5n$ (pentaploit) ve daha yüksek sayıda kromozom içerirler. Poliploidiye insanlar ve hayvanlar arasında çok az rastlanırken bitkiler aleminde oldukça yaygındır. Çiçekli bitkilerin yarıya yakını poliploiddir. Ekmeklik buğday ($6n=42$ kromozom) ve çilek ($8n=56$) örnek olarak verilebilir. Genel olarak bakıldığında poliploid canlıların anöpoloidlere göre daha normal canlılar oldukları görülmektedir.

Not: Araştırmacılar yakın zamanda Arjantin'de ilk poliploid memeli hayvan olan bir kemirgeni tanımlamışlardır (Tympanoctomys barrerae) (Hopkins, 2001/2006'dan).

b) Kromozom Yapısındaki Değişiklikler

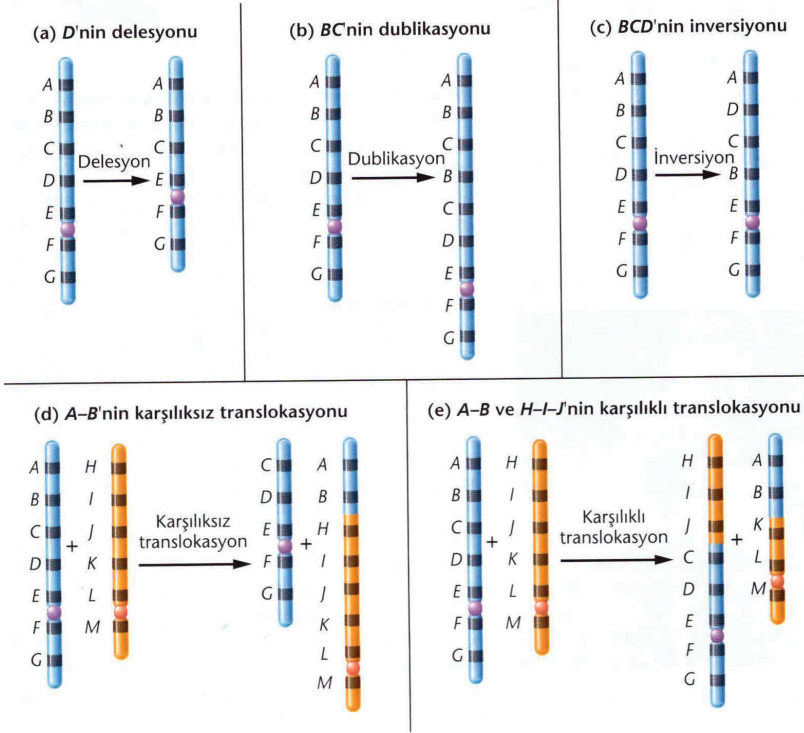
Bir ya da daha fazla kromozomun bir bölümünde yer değiştirme, ilave ya da çıkma şeklinde yapısal değişiklikler olabilir. Kromozom yapısındaki bu değişimler dört şekilde gerçekleşebilir.

Delesyon: Bir kromozom bir ya da birden fazla yerden kırılır ve bir kısmı yok olursa bu durum delesyon (eksiklik) olarak adlandırılır. Elbette ki parçası kopan kromozom bu parçanın taşıdığı genleri içermeyecektir.

Duplikasyon: Genetik materyalin herhangi bir parçasının birden fazla sayıda bulunmasına duplikasyon denilir. Bu durumda genellikle ikilenmeler şeklinde gen sayısında artış görülür. Delesyona oranla daha az zararlıdır.

İnversiyon: Bir kromozom parçasının koptuğu kromozoma 180 derece ters dönerek yapışmasına inversiyon (ters çevirilme) denilir. Bu durumda genetik bilgi kaybı yoktur fakat gen sırası yeniden düzenlenmiştir. İnversiyon bireyler genellikle yaşayabilir ve fenotipik olarak herhangi bir özel anormal durum göstermezler. İnversiyonun etkisi çok az gibi görünse de bu bireyler bozuk gametler oluşturabilir ve bu gametlerin bir sonraki nesil üzerinde büyük etkileri olabilir.

Translokasyon: Bir kromozom parçasının genomda yeni bir bölgeye taşınması translokasyon olarak adlandırılır. Translokasyon ile kromozomdaki bir parça homolog olmayan başka bir kromozoma taşınır. En yaygın görülen translokasyon tipi homolog olmayan kromozomlar arasında karşılıklı olarak parça değişiminin gerçekleştiği *karşılıklı translokasyondur*. Diğer bir tipi ise parça almadan sadece parça vererek gerçekleşen *karşılıklı olmayan translokasyondur*. Translokasyon olayı bireyin yaşayabilirliğini doğrudan etkilemez. Sadece bazı genler yeni bir sıralamada dizilmektedirler. Bu nedenle fenotipi değiştirebilirler.



Şekil 5.6. Kromozom Yapısındaki Değişiklikler (Klug, Cummings ve Spencer, 2006/2011'den alınmıştır)

Kromozom Mutasyonları Sonucunda Oluşan Bazı Hastalıklar

1. Down Sendromu (Trizomi 21): Bir anöploidi durumu olan down sendromu otozomal bir anormallidir. Normal bir insanda 23 çift kromozom bulunur fakat down sendromlu kişilerde 21 nolu kromozomdan üç tane bulunmaktadır (normalde 2 tane olmalı). Böylece bu kişilerin toplam kromozom sayısı 47 olmaktadır. Bu duruma *trizomi* 21 adı verilmektedir. İnsanda 21. kromozom en küçük kromozomlardan biridir. Bu kromozomun trizomisi bireyin fenotipini epeyce değiştirir. Böyle kişilerde karakteristik bir yüz özellikleri, kısa boy, kalp bozuklukları ve zekâ geriliği görülür.

Genellikle anormal kromozom sayısına sahip insan embriyosu doğumdan uzun süre önce kendiliğinden düşer (çocuk düşürme durumu). Down sendromlu bireyler ise yaşarlar fakat yaşam süreleri normal bireylerden daha kısadır. Ayrıca çoğu eşeysel olarak gelişimini tamamlayamaz ve kısırır.



Şekil 5.7. İnsan Kromozom Setinde Trizomi 21

Trizomi 21, her doğan 700 çocuktan birini etkileyen, en çok görülen kromozom sayısı anormallığıdır. Down sendromu 30 yaşın altında doğum yapan kadınların çocuklarında %0,04 oranında görülürken, 30'lu yaşların başındaki kadınların çocuklarında bu oran %1,25'e çıkmaktadır. Anne yaşı ile down sendromu arasındaki bu ilişkinin nedeni henüz açıklanamamıştır.

2. Edwards Sendromu (Trizomi 18): Bir anöploidi durumu olan Edwards Sendromu otozomal bir anormalliktir. Down sendromundan sonra en sık görülen trizomidir. Böyle kişilerde 18 nolu kromozomdan üç tane bulunmaktadır (normalde 2 tane olmalı). Kız çocuklarında daha fazla görülmektedir. Edwards sendromlu bireylerin çoğu doğumdan sonraki ilk günlerde ölür. Yaşam süreleri bir yıldan azdır. Ölüm nedenleri çoğunlukla apne krizleri, kalp yetmezliği veya solunum yetmezliğidir.

Bu bireylerde en çok görülen fenotipik özellikler; gözler ve kulakların aşağı yerleşimli olması, büyüme yetersizliği, küçük kafa ve küçük çenedir. Ayrıca zekâ geriliği, anne karnında gelişme geriliği ve üriner sistem bozuklukları görülmektedir.

3. Patau sendromu (Trizomi 13): Bir anöploidi durumu olan Patau Sendromu otozomal bir anormalliktir. Down ve Edward sendromlarından sonra en sık görülen üçüncü trizomik kromozom düzensizliğidir. Böyle kişilerde 13 nolu kromozomdan üç tane bulunmaktadır (normalde 2 tane olmalı). Trizomi yaklaşık olarak 10.000 doğumda bir görülmektedir.

Patau sendromlu bireylerde küçük kafa, mikroftalmi (gözlerde küçüklük), yarık dudak, yarık damak, polidaktili (fazla sayıda el ve ayak parmağı) görülür. Ayrıca diğer trizomilerde olduğu gibi kalp, sindirim sistemi ve diğer sistemlere ait anormallikler yüksek oranda görülmektedir. Patau sendromu oldukça ölümcül bir hastalıktır. Çok az bir fetüs doğuma kadar yaşayabilir. Doğumdan sonraki süreçte ise ilk bir haftada ya da birkaç aylık sürede ölmektedirler. Bu hastalığın görülme sıklığı anne yaşı ile birlikte artmaktadır.

4. Trizomi-X Sendromu (Süper Dişi): Eşey kromozomunda meydana gelen bir anöploididir. Dişi bireylerde fazladan bir X kromozomu bulunmaktadır. Süper dişiler XX yerine XXX genotipine sahiptirler. Böyle bireylerin en yaygın fenotipik özelliği uzun boylu olmalarıdır. Trizomi-X sendromlu kızlarda ergenlik dönemine kadar hızlı bir boy artışı gerçekleşir. Ayrıca bu bireylerde motor ve dil becerilerinde gerilik, öğrenme güçlüğü ve ürogenital sistem bozuklukları görülür. Yaklaşık olarak 1.000 dişi bireyde 1 oranında görülür. Bu hastalığın görülme sıklığı anne yaşı ile birlikte artmaktadır.

5. Klinefelter Sendromu: Eşey kromozomunda meydana gelen bir anöploididir. Erkek bireylerde fazladan bir X kromozomunun bulunması sonucu meydana gelen genetik bir hastalıktır. Böyle erkekler XY yerine XXY genotipine sahiptirler.

Klinefelter sendromlu erkekler uzun boylu, uzun kollu ve uzun bacaklı bireylerdir, testisleri normalden küçük olup sperm üretimi genellikle yoktur, zeka gelişimleri geridir. Göğüslerde hafifçe büyüme görülür ve sesleri normal erkeğinkine göre incedir.

6. XYY Erkekleri: Eşey kromozomunda meydana gelen bir anöploididir. En sık görülen cinsiyet kromozom anormalliklerinden birisidir. Böyle erkekler XY yerine XYY genotipine sahiptirler. Böyle bireyler fenotipik olarak normaldirler fakat uzun boy, büyük dişler ve öğrenme güçlüğü görülebilir. Ayrıca böyle bireylerin daha sinirli oldukları, intihara meyilli oldukları ve düşük zekâ düzeyi olabileceği belirtilmektedir. İç ve dış genital organlarda önemli ve yaygın bir bozukluk yoktur.

7. Turner Sendromu: Eşey kromozomunda meydana gelen bir anöploididir. Turner sendromu dişilerde görülür ve X eşey kromozomu yoktur. Yani dişiler XO genotipine sahiptirler. Yapılan çalışmalar çoğunlukla eksik olan kromozomun baba tarafından gelmesi gereken kromozom olduğunu göstermiştir.

Turner sendromlu bireyler genel olarak dişi görünümündedirler. Fakat boyları kısa, boyunları omuzlara doğru genişlemiş ve zekâ düzeyleri düşüktür. Dış genital organlar tam gelişmemiş ve göğüslerin gelişimi de ya çok az ya da hiç yoktur.

8. Cri Du Chat (Cry of The Cat-Kedi Miyavlaması) Sendromu: İnsan kromozomlarında meydana gelen delesyon önemli fiziksel ve zihinsel problemlere yol açar. Bu hastalık 5 nolu kromozom üzerinde gerçekleşen delesyon sonucunda ortaya çıkar. Böyle bireylerde zekâ geriliği, küçük kafa ve gırtlak gelişiminde anormallikler vardır. Bu nedenle kedi miyavlaması gibi duyulan bir ağlama vardır. Böyle bireyler ya bebekken ya da çocukluk döneminin başlarında ölürlür.

9. Kronik miyolojenik lösemi (KML): Kromozomlarda meydana gelen translokasyonlar bazı kanserlere neden olmaktadır. Bunlardan biri de kronik miyolojenik (miyeloid) lösemidir. Bu hastalık 22. kromozomun bir kısmının, 9. kromozomun uç kısmındaki küçük bir parça ile yer değiştirmesi sonucu ortaya

çıkılmaktadır (translokasyon olayı). KML çocuklarda nadir görülmekte, çoğunlukla yetişkinlerde ortaya çıkmaktadır.

KML hastalığında akyuvarlar hızlı ve kontrol dışı olarak çoğalmakta, normal işlev gören hücre olarak gelişmemektedirler. Bu nedenle normal kan oluşumu devre dışı kalmakta ve kan hücreleri gerekli miktarlarda üretilmemektedir. Bunun sonucunda kansızlık (anemi) ortaya çıkmaktadır.

Özellikle çocuklarda radyasyonun bu hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Japonya'da meydana gelen nükleer bomba olayı sonrası oluşan radyasyona maruz kalan çocuklarda KML olma riskinin yedi kat arttığı belirlenmiştir. Kök hücre nakli ve kemoterapi ile bu hastalık tedavi edilebilmektedir.

Mutasyon ve Kanser

Bilim ve teknolojinin artışıyla birlikte insan DNA'sının gen dizilimi incelenebilmekte ve birçok hastalığa sebep olan genler tespit edilebilmektedir. Dolayısıyla toplumsal olarak bu hastalıklara olan farkındalık ve bilinçte artış olmaktadır. İnsanlar artık kendi aralarında konuşurken '*hep kimyasal besleniyorsun kanser olursun*', '*ailemde kanser var bende olabilirim*' gibi ifadeleri kullanmakta ve '*kanser genetik bir hastalık mıdır?*' ve '*bu hastalık nasıl oluşur?*' gibi sorular sormaktadırlar.

Kanser genetik bir hastalıktır ve tüm kanserlere DNA dizisindeki anormallikler neden olur. Günümüz modern dünyasında insanlar birçok mutajene (mutasyona sebep olan etkenler) maruz kalmakta ve buna bağlı olarak DNA sekanslarında replikasyon (DNA'nın kendini eşlemesi) sırasında çeşitli hatalar meydana gelmektedir. Bu mutasyonlar ya somatik ya da eşey hücrelerinde oluşabilir fakat her mutasyon kansere dönüşmez. Kansere dönüşen mutasyonlarda, bu olayın gerçekleştiği hücrede kontrolsüz bir üreme meydana gelir. Dolayısıyla bu kontrolsüz çoğalan hücreler (tümör) çevre dokuları istila eder, farklı doku ve organlara yayılır (metastaz). Bu şekilde tehlikeli bir hastalık meydana getirir.

Kansere neden olan bozuklukları taşıyan genler *onkogenler* (kanseri genleri) olarak adlandırılır. Onkogenlerin aslında *proto-onkogenlerin* (onkogen olmaya aday gen) mutasyona uğraması sonucu ortaya çıktıkları bilinmektedir. Proto-onkogenler mutasyona uğrayıncaya kadar hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenlemeye yardımcı olan proteinleri kodlayan normal genlerdir. Dolayısıyla kanserin ana nedenlerinden birisi mutasyondur.

Dokularda gerçekleşen *çoğalma-farklılaşma-ölüm* gibi olaylar proteinler tarafından düzenlenir. Bu proteinleri kodlayan genlerde gerçekleşen mutasyon kansere sebep olur. Bazen bu genler anne ya da babadan çocuğa mutasyona uğramış olarak aktarılabilir. Bazen de bu genler çevredeki kanser yapıcı kimyasal maddeler

sonucunda mutasyona uğrayabilirler. Kanserlerin %10-15'inin kalıtsal olduğu yani anne babadan gelen genlerle aktarıldığı, %85-90'lık kısmının ise kişinin yaşamı boyunca maruz kaldığı mutajenler sonucunda DNA'sındaki değişiklikler ve replikasyonda meydana gelen hatalar ile oluştuğu düşünülmektedir.

Bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden kimyasallara ve kişinin beslenme alışkanlığına kadar birçok faktör kanser sebepleri arasındadır. Tüm bu karsinojen faktörler arasında kalıtsal faktörler çevresel faktörlerden daha yüksek oranda risk oluşturmaktadır.

Çevresel faktörlerden ilk sırada sigara kullanımı yer almaktadır. Sigara içen kişilerde 'benzopiren' denilen bir madde akciğerlerde birikir. Bu madde hücre içine girerek DNA'daki G (guanin) nükleotidi ile bağlanır. DNA'nın replikasyonu sırasında G'ye bağlanmış olan benzopiren onun T (timin) olarak algılanmasına neden olur ve böylece G'nin karşısına gelmesi gereken S (sitozin) yerine A (adenin) gelmiş olur. Oluşan bu mutasyon sonucunda GC nükleotit çifti AT'ye dönüşmüştür. Bu durum hücre bölünmesinde görev yapan genin yapısını bozmakta ve akciğer hücrelerinin durmadan bölünüp tümör oluşturmaya neden olmakta yani akciğer kanseri oluşmaktadır.

Kanserden korunmak için yapılması gereken şey öncelikle kansere sebep olan radyasyon, kimyasal maddeler, hazır gıdalar gibi çevresel faktörleri kontrol altına almaktır. Çevresel faktörlerin dikkate alınması ve beslenme alışkanlıklarının doğru şekilde yapılması kanserlerden korunmada oldukça önemlidir. Birçok bilimsel bulgu meyve ve sebze tüketiminin akciğer, meme, mide, pankreas, kalın bağırsak, gırtlak ve yemek borusu kanserlerini önlediğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Akı, C. (2011). *Genel Genetik*. İstanbul: Kriter Yayınevi
- Aksu, M., ve Erbaş, O. (2016). Patau sendromu (Trizomi 13): Olgu sunumu. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2(1).
- Bahçeci, Z. (2001). *Genetik*. Kırşehir: Öğrenci Kitabevi Yayınları.
- Balkan, M., Erdemoğlu, M., ve Budak, T. (2008). Patau sendromlu bir prenatal tanı olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(2).
- Başaran, N. (1994). *Tıbbi Genetik*. Eskişehir. Bilim Teknik Yayınevi
- Ceylan, G. G., Özbey, Ü., Yüce, H. ve Elyas, H. (2007). 47, XYY Sendromlu Bir Olgu. *Fırat Tıp Dergisi*, 12(3), 239-242.
- Demirsoy, A. (1995). *Kalıtım ve Evrim*. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi.
- Eubanks, S. R., Kuller, J. A., Amjadi, D., and Powell, C. M. (1998). Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 13: a case report. *Prenatal Diagnosis*, 18(9), 971-974.
- Futreal, P. A., Kasprzyk, A., Birney, E., Mullikin, J. C., Wooster, R., and Stratton, M. R. (2001). Cancer and genomics. *Nature*, 409, 850-852.
- Gündüz, C., Çoğlu, Ö., Özkinay, C., Tütüncüoğlu, S., Sapmaz, G., Kösem, M., ve Özkinay, F. (2000). İdiyopatik Mental Retardasyonlarda Frajl-X Sendromu Araştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 39(2). 97-104.

- Güneş, C., Göksüğü, S. B., Bekdaş, M., & Demircioğlu, F. Trizomi 18 Sendromu: Olgu Sunumu. Güran, Ş. (2005). Kanserden korunma. *Gülhane tıp dergisi*, 47, 324-326.
- Hopkins, N. (2006). DNA Teknolojisi ve Genomiks (E. Gündüz, Çev.). E. Gündüz, A. Demirsoy ve İ. Türkan (Ed.), *Biyoloji* (269-286). Ankara: Palme Yayıncılık. (Asıl çalışma yayım tarihi 2001).
- Karaman, A., ve Kahveci, H. (2010). Patau sendromu (trizomi 13): Olgu sunumu. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 44(2), 84-86.
- Klinefelter Jr, H. F., Reifenstein Jr, E. C., and Albright Jr, F. (1942). Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 2(11), 615-627.
- Klug, W. S., Cummings, M. R., Spercer, C. A. (2011). Kromozom Mutasyonları: Kromozom Sayısı ve Düzenindeki Değişiklikler (A. Ögüş, Çev.). C. Öner, S. Sümer, R. Öner, A. Ögüş, L. Açık (Ed.), *Genetik: Kavramlar* (187-213). Ankara: Palme yayıncılık (Asıl çalışmanın yayım tarihi 2006)
- Klug, W. S., Cummings, M. R., Spercer, C. A. (2011). Gen Mutasyonu, DNA onarımı ve transpozisyon (H. Bağcı, Çev.). C. Öner, S. Sümer, R. Öner, A. Ögüş, L. Açık (Ed.), *Genetik: Kavramlar* (361-391). Ankara: Palme yayıncılık (Asıl çalışmanın yayım tarihi 2006)
- Mangotra, A., Singhmar, E., Kumar, R., Khuttan, A., and Gautam, S. K. (2014). Molecular genetics in cancer research: current scenario and future prospective. *International Journal of Cell Science and Biotechnology*, 2, 15-20.
- Niedrist, D., Riegel, M., Achermann, J., & Schinzel, A. (2006). Survival with trisomy 18 data from Switzerland. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(9), 952-959.
- Oğuz, S., Omurtag, G. Z., Arıcıoğlu, F., ve Şardaş, S. (2013). Mutajenik-karsinojenik etkinin ames testi ile araştırılması. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 75-82.
- Özkale, Y., Özkale, M., ve Erol, İ. (2015). Triple X Sendromu: Olgu Sunumları ile Derleme. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*, 23(4), 447-451.
- Özyürek, E. (2011). Çocuk ve ergenlikte kronik miyeloid lösemi. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 98-102.
- Reçber, D., ve Özen, S. (2005). Trizomi 13, Patau Syndrome: bir olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi*, 12(1), 29-31.
- Simon, E. J., Dickey, J.L., Hogan, K. A. and Reece, J. B. (2017). DNA'nın Yapısı ve İşlevi (A. İzbirak, Çev.). E. Gündüz, A. Demirsoy ve İ. Türkan (Ed.), *Campbell Temel Biyoloji* (170-195). Ankara: Palme Yayıncılık. (Asıl çalışma yayım tarihi 2016).
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., and Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 8.
- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, and Rankin J. (2010). 20-Year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet*, 375 (9715), 649-656.
- Turner, G., Webb, T., Wake, S., and Robinson, H. (1996). Prevalence of fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 64(1), 196-197.
- Uyguner, Z. O., Wollnik, B., Kayserili, H., Tükel, T., Başaran, S., ve Apak, M. Y. (2000). Establishment of a Nonradioactive molecular diagnosis of fragile-X syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 30(3), 253-260.
- Warkany J, Passarge E, and Smith LB. (1966). Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *American Journal of Diseases Child*, 112 (6), 502-517.
- Yıldırım, A., Kandemir, N., Karadağ, Y., ve Sakin, M. A. (2010). *Genetik*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Yokuş, B., ve Çakır, D. Ü. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(2), 7-18.

6. BÖLÜM

GENETİK MÜHENDİSLİĞİ VE UYGULAMA ALANLARI

Dr. Serpil KALAYCI - Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Her geçen gün hayatımıza daha fazla giren genetik bilimi çeşitli hamleler yaparak gelişmiş ve yeni bir bilim dalı olan genetik mühendisliğinin doğmasına zemin hazırlamıştır. Bu bilim dalında yapılan her türlü araştırma sadece bilim camiasını değil yediden yetmişe herkesin ilgisini çekmektedir.

Genetik mühendisliği, bir canlıya ona ait olmayan özelliklerin genler aracılığıyla kazandırılmasını amaçlamaktadır. Böylece tarım, sanayi ve tıp gibi birçok alanda insanoğlunun yararına yönelik biyolojik ürünlerin üretilmesi sağlayan biyoteknolojiye yeni ufuklar açabilmektedir.

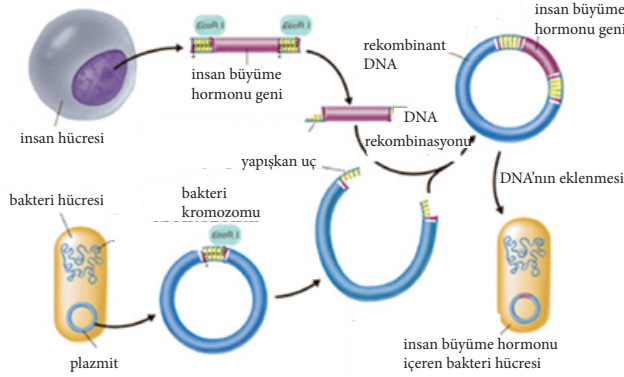
Bu mühendislik çalışmaları ile aşı ve antikor üretilmekte, gen nakilleri ve terapileri yapılabilmekte, canlılar klonlanabilmekte ve canlıların genetikleri değiştirilebilmektedir.

Bakteri Transformasyonu ve Bakteriyel Füzyon Proteini Üretimi

Bakteriyel Transformasyon: Bakteriler çevreden yapılarına DNA alabilme yani transformasyon yeteneğine sahiptirler. Bakterilerin bu özelliği rekombinant DNA teknolojisi yardımıyla DNA parçalarının çoğaltılmasında kullanılmaktadır. Ancak birçok bakteri DNA'yı bünyesine kolayca almaz ve bu sebeple istenilen DNA parçasını bakterinin bünyesine yerleştirmek için bazı işlemlerden geçmesi gerekir. İşte bu bakteri hücresine *kompent hücre* denmektedir. Kompenent hücre hazırlama basamakları şu şekildedir;

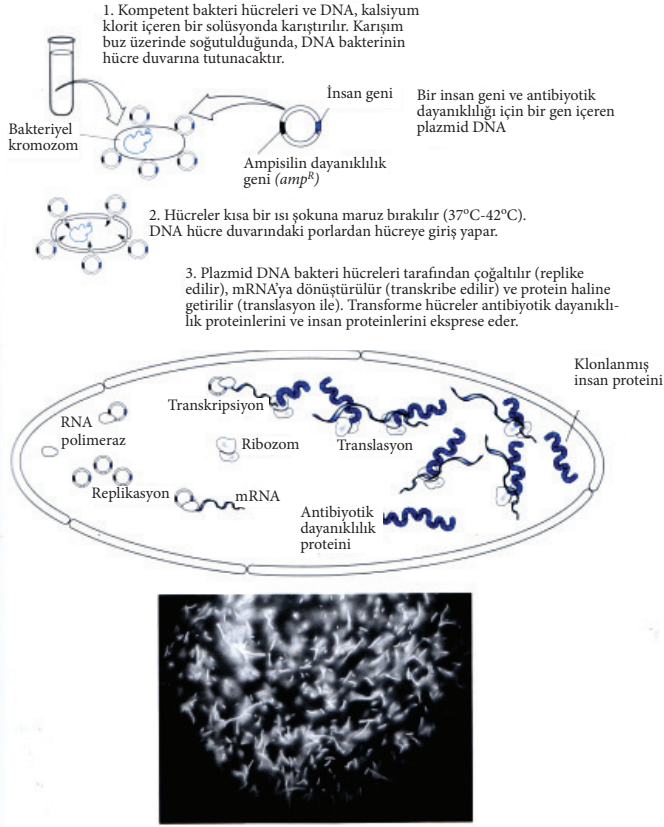
- Buz soğukluğundaki kalsiyum klorit çözeltisine hücreler ilave edilir,
- Kalsiyum kloritteki pozitif yüklü atomlar bakterinin hücre duvarına zarar vererek DNA'nın geçebileceği delikler açar,
- Isı 37°C-42°C'ye çıkarılarak DNA'nın zardaki deliklerden girmesi sağlanır,

- Bakteriler uygun bir besiyere alınarak çoğalmaları sağlanır,
- Rekombinant plazmit DNA bakteri içerisinde çoğalarak istenilen özelliklere sahip DNA parçaları elde edilmiş olur (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Bakteri Transformasyonu (<https://www.gaurani.almightywind.info>)

Bakteriyel Füzyon Proteini Üretimi: Füzyon proteini üretme yönteminde istenilen proteine ait genin etiketlenmiş bir protein genini taşıyan bir plazmide aktarılmasıyla gerçekleştirilir. Etiketlenmiş protein genini istenilen proteinin saflaştırılmasında rol oynar. Bu yöntem insülin gibi hormonların üretiminde kullanılmaktadır (Şekil 6.2). Rekombinant bakteriler tarafından insülin üretiminde, insülin genleri β -galaktosidaz enzimini kodlayan *lacZ* genini taşıyan *E. coli* bakteri plazmidlerine aktarılır. Rekombinant bakterilerin transformasyonu ile β -gal-insülin füzyon proteinleri üretilir. Füzyon proteinlerindeki insülin β -gal antikorlu affinite kolonundan geçirilir ve A ile B insülin proteinlerinin saflaştırılması için kimyasal uygulamalar yapılır. Elde edilen insülin proteinleri birleştirilerek şeker hastalarının tedavisinde kullanılır.



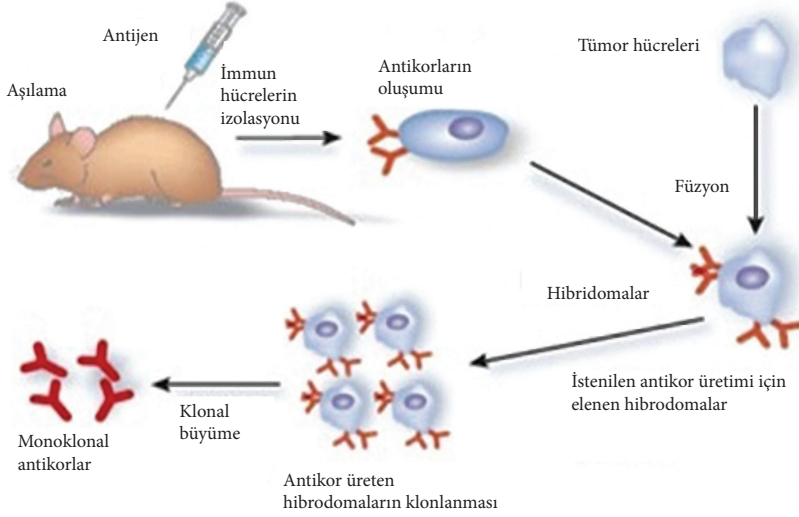
Şekil 6.2. İnsülin Üretimi (Thieman ve Palladino, 2013:127)

Aşılar ve Monoklonal Antikorlar (MAbs)

Aşılar vücudun bağışıklık sistemini uyarak antikor üretilmesini sağlar. İnsanlarda aşı bebeklik döneminin ikinci ayında başlar ve belirli yaş dönemlerinde çeşitli aşıların yapılmasıyla da devam eder. Bazı aşılar ise hastalıkların tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar (MAbs) bu amaçla üretilmiş olup saflaştırılmış antikorlardan oluşmaktadır. Vücuda dışarıdan girerek yabancı madde olarak algılanan antijenlerde, *epitop* isimli antikorların bağlandığı bölgeler bulunur. Her bir epitop için bağışıklık sistemi tarafından bir antikor üretilir. Yalnızca tek bir epitopa özgü üretilen antikora da *monoklonal antikorlar* denir.

Monoklonal antikor yapımında genellikle fareler kullanılmaktadır. İlk olarak, antijen enjekte edilen fareler birkaç hafta bekletilerek antikor üretmeleri sağlanır. Farenin antikor üretiminden sorumlu olan ve B lenfosit hücrelerini içeren dalağı

çıkarılır. Bir kültür ortamında B lenfosit hücreleri kanser hücreleri ile karıştırılır ve bu hücrelerin bazıları kaynaşarak *hibridoma* denilen hibrit hücrelerin oluşmasını sağlar. Hibridoma hibrit hücreleri hem antikor üretirler hem de kanser hücreleri gibi hızlıca bölünerek büyürler. Bu hibridoma hücreleri kültür ortamından saflaştırılır ve çok düşük ısıda dondurularak saklanır. Kanser hücreli bir hastaya monoklonal antikorlar verildiğinde, bu antikorlar kanser hücreleri ile birleşerek onları tahrip eder (Şekil 6.3).



Şekil 6.3. Monoklonal Antikor Üretimi (<https://www.assignmentpoint.com/science/medical/definition-of-monoclonal-antibodies.html>)

1990'da Herceptin isimli monoklonal antikor meme kanseri tedavisi için, Rituxan isimli monoklonal antikor ise lenfoma tedavisi için geliştirilmiştir. Ayrıca monoklonal antikorlar gebelik testleri kitlerinde ve boğaz streptokoklarının tespit edilmesinde de kullanılmaktadır.

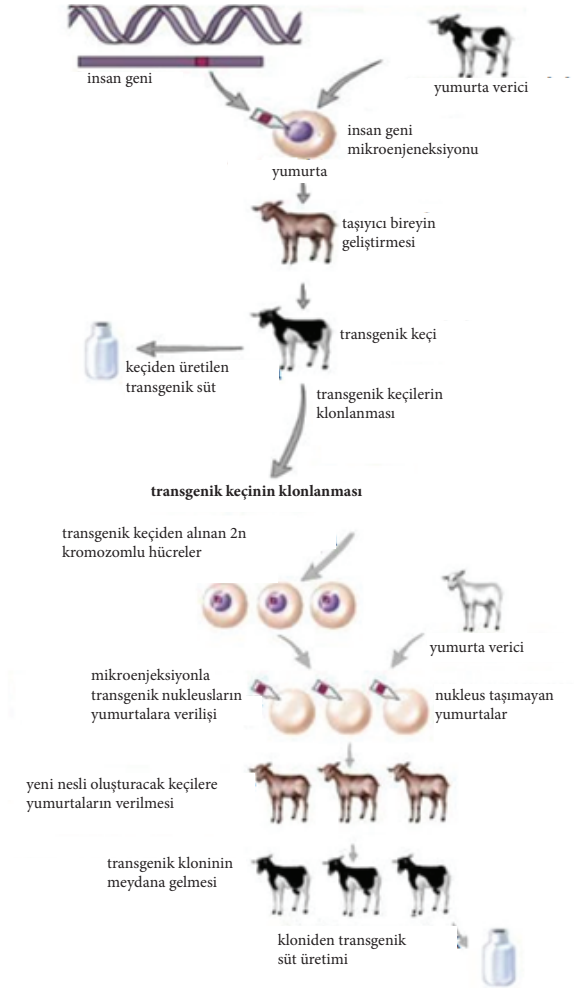
Gen Nakli

Genler tüm organizmaların genetik materyali içerisinde bulunur ve o canlıya özgü proteinlerin sentezlenmesi görevini üstlenir. Gözlerimizin renginden kas kütleminin oluşumuna kadar pek çok olay bu proteinler tarafından gerçekleştirilir. Bizi eşsiz kılan ve diğer insanlardan ayıran işte bu genler ve genlerin sentezlediği proteinlerdir.

Yeni bir DNA molekülünün ökaryotik hücre içerisine yerleştirilmesi işlemine *gen nakli* denmektedir. Burada istenilen amaç, istenilen özelliklere sahip genin bir

plazmid aracılığıyla canlı DNA'sına transfer edilerek protein üretmesini sağlamaktır (Şekil 6.4). Gen transferinde kullanılan yöntem basamakları şunlardır:

- Eklenecek DNA molekülünün hücre zarından lipozomlar eşliğinde transferi,
- Rekombinant DNA içeren virüslerin hücre içerisine girdirilmesi,
- Rekombinant DNA'nın mikroenjeksiyon ile çekirdek içerisine entegre edilmesi.



Şekil 6.4. İnsan Süt Proteinini Taşıyan Keçilerin Üretimi (<https://www.frmtr.com/30839378-post34.html>)

Gen Terapisi

Gen terapisi, hastalığa yol açabilecek olan genlerin onarılmasına denilmektedir. Somatik gen terapisi ve germ-hattı gen terapisi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Somatik gen terapisinde; modifiye edilerek taşıma görevi üstlenmiş virüs genomu değiştirilmek istenen doku ve hücrelere ait genlere belli dozlarla nakledilir. Buradaki asıl amaç hedef doku veya hücrelere etkin bir şekilde virüsün taşıdığı genlerin ulaştırılmasıdır. Bu tedavi yöntemi ile hasta kendi ilacını kendisi üretebilmektedir.

Germ-hattı teknolojisi ise yaklaşık bir haftalık olan embriyo hücrelerinin genlerinin yerine, değiştirilmiş başka genlerin yerleştirilmesi esasına dayanır. Bu tedavi yöntemi ile genler eşey hücreleri ile birlikte değiştirildiği için gelecek nesilleri de etkilenmektedir. Bu nedenle bu yöntem etik açıdan tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir.

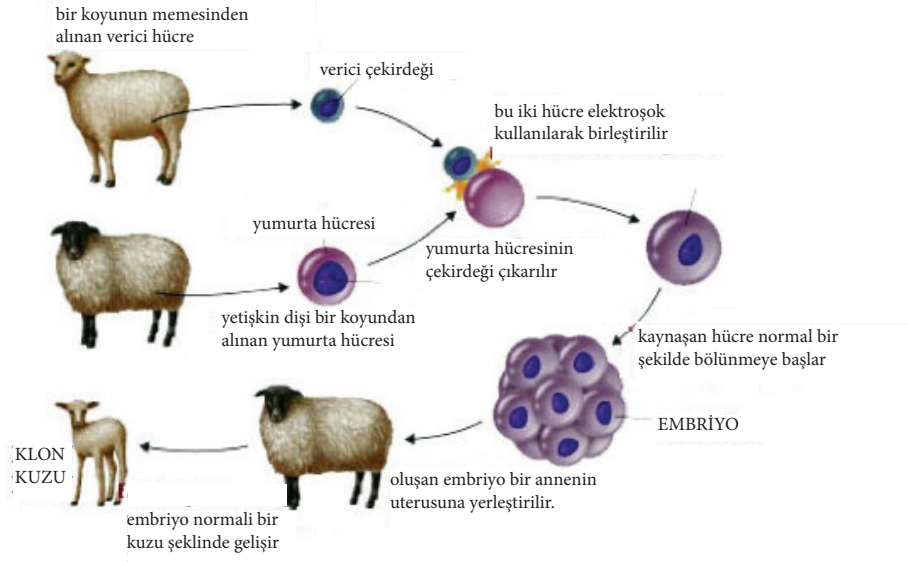
Onay alan ilk gen tedavisi 2012 yılında Glybera ismiyle Avrupa İlaç Ajansı'ndan yetki alarak Avrupa ülkelerinde satılmaya başlamıştır. Glybera, lipoprotein lipaz eksikliğini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Freire ve arkadaşlarının (2014) yapmış oldukları araştırmaya göre, gen terapisi için yapılan klinik çalışmaların büyük çoğunluğu şu anda kansere (% 64,3) yöneliktir, daha sonra bunu monogenik kalıtsal hastalıklar (% 8,8), kalp hastalığı (% 8,3), bulaşıcı hastalıklar (% 8), nörolojik hastalıklar (% 1,9), optik hastalıklar (% 1,5), enflamatuvar hastalıklar (% 0,7) ve genetik bozukluklarla ilişkili diğer negatif çalışmalar (% 6,5) takip etmektedir.

Bir Canlıyı Klonlayabilme

Embriyonik gelişim aşamasındaki bir hücre çekirdeğinin, çekirdeği çıkarılmış bir yumurta hücresine aktarılmasını esas alan *Somatik Hücre Çekirdek Transferi* adlı teknik kullanılarak yapılan birçok deney mevcuttur. Dr. Wilmut ve arkadaşları tarafından Dolly'nin kopyalanması bu deneyler arasında en çok ses getireni olmuştur.

Dr. Wilmut ve arkadaşları ilk olarak İskoç Blackface cinsi koyun ırkından ikinci mayoz bölünmenin metafaz evresindeki bir yumurta hücresini alarak bu hücrenin pronukleusu ile kutup hücrelerini çıkarmışlardır (Şekil 6.5). Daha sonra Finedorset cinsi bir başka koyun ırkından süt bezi hücrelerini alarak doku kültüründe büyümelerini sağlamışlardır. Kullanılmadan 5 gün önce hücrelerin G0 evresine girmelerini sağlamak için besin düzeylerini sınırlamışlardır. Ardından çekirdeği çıkarılmış yumurta hücresi ile süt bezi hücreleri aynı besiyerine alınarak elektrik impulsu verilmiştir. Böylece mitotik bölünmenin gerçekleşmesi sağlan-

mıştır. Elde edilen bu yeni hücre İskoç Blackface dişi koyununun rahimine konularak Dolly'nin dünyaya gelmesi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.5. Dolly'nin Klonlanması (http://1.bp.blogspot.com/-E0QZUcqwYc/T6bMTQ8Um-I/AAAAAAAAAD0/Bbt_gdvVono/s1600/dolly.jpg)

Dolly kopyalanan ne ilk hayvandı, ne de son olacaktır. Colorado Eyalet Üniversitesi'nde çalışan ve klonlama üzerine araştırma yapan Dr. George Seidel, birçok evcil hayvan sahibinin hayvanlarını kopyalamak için kendilerine başvurduğunu ifade etmiştir. Öyle ki 3 hafta önce ölen Stinky isimli kedisini derin dondurucuya koyan bir bayan Dr. Seidel'i arayarak hayvanının klonlanmasını istemiştir.

Amerika'daki Biotech isimli bir şirket 1998'de inekten aldıkları bir yumurta hücresinden faydalanarak insan hücrelerini klonlamışlardır. Benzer şekilde, Cumulina isimli bir fare, Amy isimli bir inek, Tetra isimli bir maymun, Copy cat isimli bir kedi çeşitli ülkelerde klonlanmıştır. Türkiye'de de Oyalı isimli kopyalanan ilk koyun ile Efe, Ece ve Ecem adlı sığırlar klonlanan canlılar içerisinde en uzun yaşayanlar sınıfına girmeyi başarmıştır.

Genetik Danışma

Tıbbın bu kadar ilerlemesine rağmen bazı genetik hastalıklara karşı hala bir çözüm üretilebilmiş değildir. Özellikle akraba evlilikleri ve Yahudi toplumunda olduğu gibi başka mezhepler ile evlenmeye sıcak bakılmaması gibi nedenler sonu-

cunda kalıtsal hastalıkların oranında artışlar görülebilmektedir. Ailesinde genetik bir rahatsızlığa rastlayan bir birey acaba çocuklarımda da bu durumun çıkma ihtimali var mı diye düşünmeye başladığı anlarda işin içine *genetik danışma* girmektedir. Bu konu oldukça önemli olup gerekli genetik bilgi ve birikime sahip olan şahıslar tarafından yapılması en doğrusudur.

Genetik danışmanın faydalı olabilmesi için yapması gereken işlemler şunlardır;

- Ailenin geçmişinin öğrenilmesi,
- Ailede genetik rahatsızlığın tekrarlanma olasılığının belirlenmesi,
- Tekrarlanma olasılığının irdelenerek bir karar verilmesi,
- Ailenin durum karşısında karar vermesi,
- Son durumun değerlendirilmesi ve takip edilmesi.

Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar (Transgenik Canlılar, GDO)

İzole edilen bir genin, bir hayvan, bitki veya canlıya aktarılması sonucunda ortaya çıkan organizmaya *transgenik* veya *genetiği değiştirilmiş organizma* (GDO) denmektedir.

Transgenik Hayvan Üretimi

Transgenik hayvan oluşumunda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları şunlardır:

Döllenmiş Yumurtaya Gen Transferi Yöntemi: İstenilen özelliklere sahip genin bir vektör aracılığıyla döllenmiş yumurtanın çekirdeğine mikroenjeksiyonu sağlanır. Ardından bu rekombinant DNA'ya sahip olan hücre bir taşıyıcı anneye aktarılır. Böylece hem somatik hem de üreme hücrelerinde istenilen geni taşıyan bir transgenik canlı elde edilir.

Embriyonik Kök Hücre Tekniği: Döllenmeyi takip eden 3. günde canlıdan alınan embriyonik kök hücrelere istenen özellikleri taşıyan gen mikroenjeksiyon yöntemiyle eklenir. Ardından bu hücre taşıyıcı bir anneye konularak rekombinant DNA taşıyan yavrunun doğması sağlanır.

Sperm Esaslı Transfer: Bağlayıcı proteinler yardımıyla istenilen DNA parçası sperm hücrelerine tutturulur. Yumurta hücresi bu sperm ile döllendiğinde ilgili genler de sperm ile taşınmış olur.

Transgenik hayvanlar insanlar tarafından büyük ilgi görmüştür. Öyle ki Fransız Ulusal Agronomik Araştırma Enstitüsü'ndeki bir grup bilim insanı Şikago Sanat Enstitüsü'nde Dr. olan Eduardo Kac'a Alba ismini verdiği bir transgenik tavşan

üretmiştir. Bilim insanları floresan özelliğe sahip bir denizanasının (*Aequorea Victoria*) floresan protein genlerini geliştirerek (GFP, gelişmiş yeşil floresan gen) zigot mikroenjeksiyonu yöntemi ile bir tavşana aktarmıştır. Bu albino tavşan karanlıkta yeşil renkte parlamaktadır.

Transgenik Bitki Üretimi

Transgenik bitki üretiminde mikroenjeksiyon, elektroporasyon, partikül bombardımanı, *Agrobacterium* bakterileri başta olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 6.1).

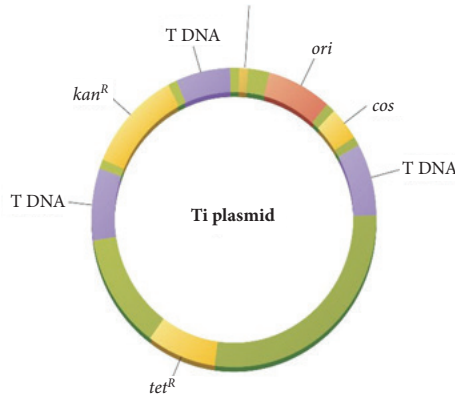
Tablo 6.1. Bitkilerde En Sık Kullanılan Yöntemler (Rivera, Gómez-Lim, Fernández ve Loske, 2012: 311; Kalefetoğlu Macar, Macar, Yalçın ve Çavuşoğlu, 2017: 380)

Yöntem	İşlem	Avantajlar	Dezavantajlar
<i>Agrobacterium türleri</i>	Trans bir gen taşıyan bakteri plazmidi kullanılır	Genom entegrasyonu kesin olup, nesiller boyu kalıtımı karardır. Yüksek verimliliğe sahip olup birçok dikotil ve bazı monokotil tarla bitkileri için oldukça etkilidir.	Süreç yavaş olup bazen bitkide gereksiz vektörlerin aktarılabilmesine de neden olabilir. Oldukça steril olmak gereklidir
<i>Biyolistik</i>	İstenilen genleri taşıyan yüksek yoğunluğa sahip partiküller hücrelere doğru hızla fırlatılarak DNA'nın hücre içine girmesi sağlanır.	Yapılması Kolaydır. Hücre duvarına herhangi bir ön işlem gerektirmez. Farklı hücre tiplerine uygulanabilir. Birden fazla transgen aktarımı yapılabilir.	Biraz pahalıdır. Transformasyon verimi düşük olup, ayar gerektirir. DNA ve hücrelerin hasar görme riski vardır.
<i>Cam boncuklarla çalkalama</i>	Cam boncuklarla çalkalanarak plazmid DNA'nın hücreye girmesi sağlanır.	Hızlı, kolay ve ucuzdur. Kimyasal yöntemlere veya herhangi bir cihaza ihtiyaç duymaz.	DNA hasarı nedeniyle verim azdır.
<i>Elektroporasyon</i>	DNA verilen elektrik akımları ile hücre zarındaki porlardan girer.	Hızlı, kolay ve düşük maliyetlidir. Birçok bitki çeşidinde uygulanabilir.	Transformasyon verimi düşük olup genellikle protoplastlarda kullanılabilir.
<i>Lazer mikroişınlar</i>	DNA'nın hücre duvarından geçişine izin veren lazer mikroişınları gönderir.	Hem verimli hem de oldukça hassastır.	Pahalı ve zahmetlidir.
<i>Makroenjeksiyon</i>	Hypodermic bir iğne kullanılarak kalıtsal materyalin enjeksiyonudur.	Yüksek kararlılık ve tekrarlanabilirlik özelliğine sahiptir.	Düşük verimliliğe sahiptir ve yalnızca bazı bitki türlerinde kullanılabilmektedir.
<i>Mikroenjeksiyon</i>	DNA'nın bitki hücresinin içine enjeksiyon pipeti ile sokulmasıdır.	Transformasyon verimi çok yüksektir. Kromozom ve plazmidlerin hücreye aktarılmasını sağlar.	Yavaş, pahalı, zahmetlidir.

Tablo 6.1. Bitkilerde En Sık Kullanılan Yöntemler (Rivera, Gómez-Lim, Fernández ve Loske, 2012: 311; Kalefetoğlu Macar, Macar, Yalçın ve Çavuşoğlu, 2017: 380) (Devamı)

PEG	PEG çözeltisi eklenmiş bir ortamda plazmid izole edilmiş protoplastlarla karıştırılarak yapılan bir yöntemdir.	Oldukça kolay olup pahalı malzemelere gerek yoktur.	Transformasyon verimi azdır. Transformasyonda gen aktarılmış olan protoplastlardan tam bir bitki oluşturmak zordur.
Silikon karbid fiberler	Silikon karbid fiberler kullanılarak DNA molekülünün hücre içine girmesi sağlanır.	Hızlı, kolay ve ucuzdur. Birçok hücre çeşidine uygulanabilir.	Verim azdır. Rejenerasyon yetenekleri düşük olup hücre çabuk zarar görebilir. Fiberlerin solunması araştırmacıya zarar verebilir.
Ultrason ve şok dalgaları	Zar geçirgenliğini değiştirerek DNA'nın hücre içerisine girmesini kolaylaştırır.	Oldukça yüksek verime sahiptir. Birçok hücre çeşidine uygulanabilir.	Hücrelere bazen zarar verebilir.
Vakum infiltrasyon	Negatif atmosferik basınç ile Agrobacterium gibi bakterilerin hücreye girmesini sağlayan hava boşluklarını yaratır.	Hızlı ve kolay bir teknik olup çok sayıda bağımsız hücre transformasyonu sağlar.	Genin birden fazla kopyasının hücreye girme riski vardır.

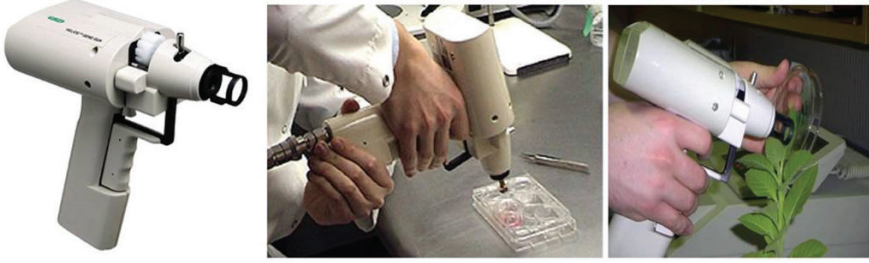
Agrobacterium Yöntemi: *Agrobacterium tumefaciens* bakterisi yönteminde ilgili DNA molekülleri T-DNA bölgesi aracılığıyla bitki kromozomu içerisine entegre edilir. Seçici bir besiyerde köklendirilen bitkiler saksılara alınarak çoğaltılır (Şekil 6.6).



Şekil 6.6. Ti Plazmidi (<http://bio3400.nicerweb.com/Locked/media/ch19/Ti-plasmid.html>)

Biyolistik: Biyolistik ya da diğer adıyla partikül bombardımanı tekniğinde, saf altın veya tungsten gibi metal parçacıkları istenilen DNA moleküllerini taşı-

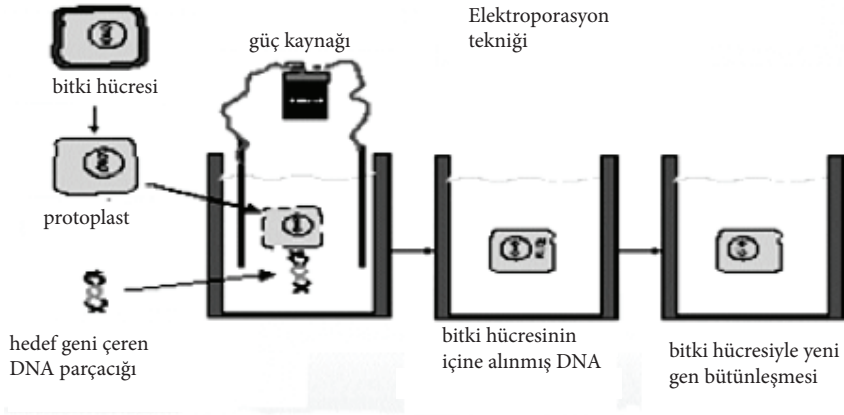
yan antibiyotiğe dirençli plazmitler ile kaplanır. Ardından plazmitle kaplı metal parçacıkları bitki embriyosu veya kallus hücrelerine basınçla gönderilerek istenilen DNA parçalarının hücre çekirdeği içerisine girmeleri sağlanır. Şayet hücre çekirdeğine girebilen DNA molekülleri bitki genlerine zarar vermeden kromozom içerisine entegre olabilmişse istenilen transgenik bitki üretilebilmiştir (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. Biyolistik Cihazı (<https://groisman.physics.ucsd.edu/Gene%20guns.html>)

Cam Boncuklarla Çalkalama: Cam boncuklarla dolu bir ortamda plazmid DNA ile hücrelerin çalkalanması ile gerçekleşen bir yöntemdir. Kolay ve ucuz olmasına rağmen çalkalama esnasında hücrelerin ölebilmesi ve DNA'ların hasar görmesi nedeniyle en az verim alınan yöntemlerden biridir.

Elektroporasyon: Elektroporasyon yönteminde kopyalanacak DNA molekülleri kalsiyum fosfat ve elektrik akımı aracılığıyla açılan porlardan geçerek çekirdeğe ulaşır. Burada çoğalan DNA'lar yeni bitkilerin oluşmasını sağlar (Şekil 6.8).



Şekil 6.8. Elektroporasyon Tekniği (http://maycalistaylari.comu.edu.tr/maycalistaylari/phocadownload/userupload/lise2/Danisman/cuneytaki_sunum1.pdf)

Lazer Mikroışınlar: Lazerli transformasyon, odaklanmış lazer mikro ışınıyla hücre duvarı içine kendiliğinden açılan delikler aracılığı ile girer. Bu delikler beş saniyeden daha kısa bir sürede tekrar kapanır. Zardaki geçici açılma sayesinde, DNA ile birlikte tampon hücre içine girer. Lazer ışığı, bitki hücreleri, subselüler yapılar ve hatta DNA molekülleri ile çalışılabilmesine izin verir. Bunun için uygun mikroskop ve optik bir cımbız olarak kullanılabilecek yeterli bir lazer sistemine sahip olmak gerekir.

Makroenjeksiyon: Olgunlaşmamış embriyolar, meristemler, çimlenmekte olan polenler, vs. gibi kalıtsal materyaller içeren yapıların hipodermik bir şırınga kullanılarak istenilen hücreye enjekte edilmesine *makroenjeksiyon* denir. Bu tekniğin başlıca dezavantajı, bitkinin yalnızca bir kısmının dönüştürülmüş olduğu kimerik bitkilerin üretilme olasılığıdır. Üstelik nihai dönüşüm verimliliği, biyolistik yöntemden yaklaşık 10 kat daha düşüktür.

Mikroenjeksiyon: Mikroenjeksiyon yöntemiyle çoğaltılmak istenen DNA parçaları döllenmiş yumurtanın henüz bölünmemiş çekirdeği içerisine mikroenjeksiyon yöntemi ile aktarılır.

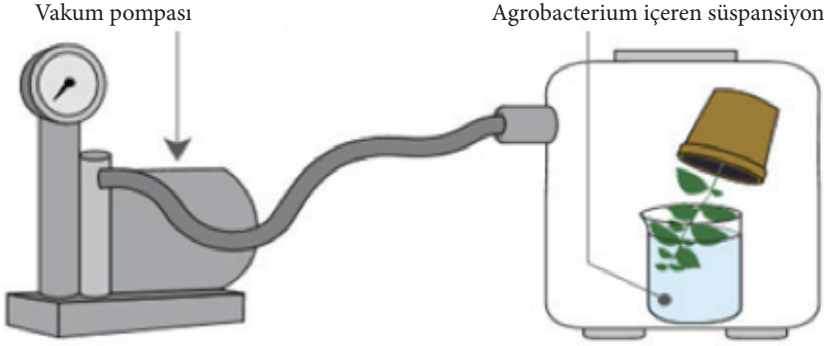
PEG: Polietilen glikol (PEG) aracılığıyla transformasyon yönteminde protoplastlar eksplant olarak DNA'nın aktarılmasında kullanılmaktadır. Transformasyonda kullanılacak olan protoplastlar yaprakların ya da genç fidelerin mezofil hücrelerinden elde edilir.

Silikon Karbid Fiberler: Silikon karbid fiberler, hücreleri öldürmeden delebilmekle yeteneğine sahiptirler. Silikon karbidin bu özelliği 1990 yılında tütün ve mısırın transformasyonu için önerilmiştir. Silikon karbid fiberler bir vorteks, çalkalayıcı veya blender kullanılarak doku süspansiyonuna (hücre topluluğu, olgunlaşmamış embriyolar ve kallus) ve plazmid DNA'ya eklenir. DNA kaplı fiberler, hücre zarına, bitki hücresi ile fiberler arasındaki çarpışmaların yarattığı küçük deliklerden girer.

Ultrason ve Şok Dalgaları: Sonoporasyon olarak da bilinen bu yöntemde hücresel membranların akustik dalgalarla parçalanması ile DNA gibi moleküllerin terapötik uygulamalar için invazif olmayan moleküllere girme olasılığı artırılır çünkü membran geçirgenliği artar, böylece makromoleküllerin hücrelere girmesi kolaylaşır. Bu olay, *Agrobacterium*'un bitki dokusunun iç kısımlarına girmesini sağlayan mikroskobik kanallar üretir, hatta aktarılan DNA'nın geçici ifadesinin seviyesini iki katına çıkarır.

Vakum İnfiltrasyon: Vakum infiltrasyonu ilk kez 1993 yılında *Arabidopsis* bitkisinde olmak üzere daha sonra *Agrobacterium*'un çeşitli bitkilere transformasyonunda kullanılmıştır. Bu yöntemde, bitkinin yalnızca çiçeklerinin maruz

kalması sağlanarak baş aşağı bir şekilde *Agrobacterium* bulunan % 5'lik sukroz süspansiyonu içeren bir kaba konulur. Vakum pompası aracılığıyla negatif atmosferik basınç yaratılarak patojenik bakterilerin bitki hücre ve dokularının içerisine girmesi sağlanmaktadır (Şekil 6.9).



Şekil 6.9. Vakum İnfiltrasyonu (Rievera ve ark., 2012: 319)

Biyoremediyasyon

İnsanoğlu hızlı bir şekilde çoğalarak yeryüzünde yaşayan canlılar arasında önemli bir konuma yükselmiştir. Yaşadığımız çevre ise bu duruma ayak uyduramamış ve insan aktiviteleri sonucu her geçen gün daha fazla kirlenmiştir. Evsel atıklardan tutun endüstriyel atıklara kadar üretilen tüm bu kirlilik unsurları dünyamızı tehdit etmektedir. Bilim insanları ise bu kirliliği bertaraf etmede genetik mühendisliği ve biyoteknolojiden yardım almaktır.

Endüstri kuruluşları ve fabrikaların oluşturduğu kirlilik, çeşitli petrol kazaları, savaşlar, vs. sonucunda meydana gelen her türlü kimyasal bileşiğin bitki, mantar veya bakteri türü canlılar tarafından ayrıştırılması olayına *biyoremediyasyon* denilmektedir. Biyoremediyasyon sayesinde kirlenmiş alanlar (su, göl veya araziler) güvenli bir şekilde temizlenebilmektedir.

Çevremizde var olan ve çeşitli kaynaklardan gelen kimyasal maddelerin birçoğu mutajen ve kanserojen bileşikler içermektedir. Bu bileşikler sadece insanları değil, o çevrede yaşayan tüm organizmaları etkilemektedir. Bu nedenle bilim insanları biyoremediyasyonda kullanılan organizmaların genlerini araştırarak genetiği değiştirilmiş bitki ve bakteriler üretmeyi ve bu yolla daha etkin bir temizleme işlemi yapmayı ummaktadır. Son yıllarda tamamlanan birkaç biyoremediyasyon genom projesi Tablo 6.2'de sunulmuştur.

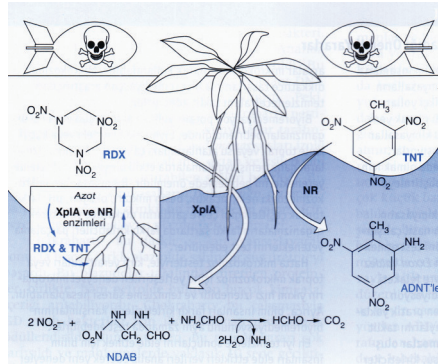
Tablo 6.2. Biyoremediyasyon Genom Proje Örnekleri (Thieman ve Palladino, 2013:216)

Organizma	Gen sayısı	Projenin tamamlanma yılı	Uygulama alanları
<i>Accumulibacter phosphatis</i>	4790	2009	Atık su temizleme tesislerinde fosfatı temizlemede kullanılır.
<i>Alcanivorax borkumensis</i>	2755	2006	Petrol ve türevlerindeki hidrokarbonun ayrıştırılmasında kullanılır.
<i>Dehalobacter restrictus</i>	2826	2010	Perkloretileni deklorine eder.
<i>Dehalococcoides ethenogenes</i>	1591	2005	Perkloretilen ve trikloretileni deklorine eder.
<i>Geobacter metallireducens</i>	3676	2006	Yüzey altı metal indirgenmesinde kullanılır.
<i>Populus trichocarpa</i>	45555	2006	Atmosferik karbondioksiti azaltmada kullanılır.

Biyoremediyasyonda Genetiği Değiştirilmiş Organizmaların Rolü

Biyoremediyasyon doğal ortam koşullarında birçok bakteri ve mantar tarafından gerçekleştirilmesine rağmen plastik, petrol veya radyoaktif maddelerin ayrıştırılması çok zor olabilmektedir. Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, bilim insanları biyoremediyasyon işlemlerinde genetiği değiştirilmiş organizmalardan yararlanabileceklerini keşfetmişlerdir. Bu amaçla kullanılan ilk bakteri *Pseudomonas* suşudur. Chakrabarty ve arkadaşları çeşitli kimyasal maddeler tarafından kirletilmiş alanlardan izole ettiği *Pseudomonas* suşlarından ksilin, naftalin ve oktan gibi organik maddeleri ayrıştıranları belirledi. Ardından bu suşları kendi aralarında çaprazlayarak farklı plazmite sahip bir suş üretti. Bu suş ham petroldeki birçok kimyasal maddeyi ayrıştırabiliyordu. Bu rekombinant *Pseudomonas* ABD'de ilk patent alan genetiği değiştirilmiş bakteri unvanına sahiptir.

Nükleer silah denemeleri, savaşlar ve silahla ateş etmeler sonucunda toprak ve yer altı suları zamanla kirlenebilmektedir. Bu alanda en sık kirliliğe yol açan iki madde heksahidro-1,3,4-trinito-1,3,5-triazine (RDX) ve 2,4,6-trinitrotoluen (TNT)'dir. Bu kimyasalları doğada parçalayabilecek bakteri ve bitki sayısı çok azdır. Genetik mühendisliğinin bir ürünü olan *Enterobacter cloacae*'nin nitroreduktaz genine sahip transgenik tütün bitkileri TNT'yi ayrıştırabilmektedir. Ayrıca *Rhodococcus rhodochrous* bakterisinin *xplA* geni *Arabidopsis thaliana* bitkisine aktarılmıştır. Bu bitki ürettiği enzim ile RDX'i absorbe ettiğinde ayrıştırabilmektedir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10. TNT ve RDX'in Fitoremediyasyonu (Thieman ve Palladino, 2013: 226)

Kaynaklar

- Badr, Y. A., Kereim, M.A. Yehia, M. A., Fouad, O. O. and Bahieldin, A. (2005). Production of fertile transgenic wheat plants by laser micropuncture. *Photochem Photobiol Sci*, 4(10), 803-807.
- Barampuram, S. and Zhang, Z.J. (2011). Recent advances in plant transformation. *Plant Chromosome Engineering: Methods and Protocols*, 701, 1-35.
- Bechtold, N., Ellis, J. and Pelletier, G. (1993). In-planta *Agrobacterium*-mediated gene-transfer by infiltration of adult *Arabidopsis thaliana* plants. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Série 3, Sciences de la vie*, 316(10), 1194-1199.
- Bommannan, D, Menon, G. K., Okuyama, H., Elias, P. M. and Guy, R.H. (1992). Sonophoresis. II. Examination of the mechanism(s) of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. *Pharm. Res.* 9(8), 1043-1047.
- De la Peña, A., Lörz, H. and Schell J. (1987). Transgenic rye plants obtained by injecting young floral tillers. *Nature*, 235(6101), 274-276.
- Eduardo Kac's Gfp Bunny Incites Debate About Ethics Of Transgenic Art, Artswire, 26 Eylül 2000. <http://www.artscope.net/NEWS/new09262000-4.html>
- Egesoy, H., Gümüşdağ, H. ve Kartal, A. (2013). Gen dopingi ve sportif performans. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 6, 71-85.
- Frame, B. R., Zhang, H., Cocciolone, S.M., Sidorenko, L. V., Dietrich, C. R., Pegg, S. E. Zhen, S., Schnable, P. S. and Wang K. (2000). Production of transgenic maize from bombarded type II callus: Effect of gold particle size and callus morphology on transformation efficiency. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant*. 36(1), 21-29.
- Freire J.E., Medeiros, S.C., Lopes Neto, A.V., Monteiro Júnior, J.E., Sousa, A.J., Rocha, A.J., Menezes, L.M. (2014). Bioethical conflicts of gene therapy: A brief critical review. *Rev Assoc Med Bras.*, 60(6), 520-524.
- Gallagher, J. (2012-11-02). *BBC News-Gene therapy: Glybera approved by European Commission*. Erişim tarihi: Ekim 2018. Erişim: <http://www.bbc.com/news/health-20179561>.
- Joersbo, M. and Brunstedt, T. (1992). Sonication: a new method for gene transfer to plants. *Physiol Plant*, 85, 230-234.
- Kaeppeler, H. F., Gu, W., Somers, D.A., Rines, H.W. and Cockburn, A.F. (1990). Silicon carbide fiber-mediated DNA delivery into plant cells. *Plant Cell Reports*, 9(8), 415-418.
- Kalefetoğlu Macar, T., Macar, O., Yalçın, E. ve Çavuşoğlu, K. (2017). Gen teknolojisi ve bitkilerde genetik transformasyon yöntemleri. *AKU J. Sci. Eng.* 17, 377-392.

- Kolata, G. (2003). What Is Warm and Fuzzy Forever? With Cloning, Kitty. The New York Times, 15 Şubat 2003, <https://www.nytimes.com/2002/02/15/us/what-is-warm-and-fuzzy-forever-with-cloning-kitty.html>. adresinden 17.07.2019 tarihinde erişilmiştir.
- Lüleyap, H. Ü. (2008). *Moleküler genetiğin esasları*, Ankara: Nobel Kitabevi.
- McKibben, B. (2006). *Yeter! Genetik mühendisliği ve insan doğasının sonu*, İstanbul: Pınar Yayınları.
- Pathak, M. R. and Hamzah, R. Y. (2008) An effective method of sonication-assisted Agrobacterium-mediated transformation of chickpeas. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.*, 93, 65-71.
- Peffley, E. B., Allen, R., Song, P. and Shang, X. (2003) Direct transformation of higher plants through pollen tube pathway. *United States Patent No 6583335*.
- Rivera, A. L., Gómez-Lim, M., Fernández, F. and Loske, A.M. (2012). Physical methods for genetic plant transformation. *Physics of Life Reviews*, 9(3), 308345.
- Rivera, A. L., Magaña-Ortiz, D., Gómez-Lim, M., Fernández, F. and Loske, A. M., (2014). Physical methods for genetic transformation of fungi and yeast. *Physics of Life Reviews*, 11(2), 184-203.
- Soyfer, V.N. (1980). Hereditary variability of plants under the action of exogenous DNA. *Theor. Appl. Genet.*, 58(5), 225-235.
- Sözen, E., Yıldırım, A., Arslanyolu, M. ve Parmaksız, İ. (2007). Rekombinant DNA teknolojisi. A. Yıldırım, F. Bardakçı, M. Karataş ve B. Tanyolaç (Ed.), *Moleküler biyoloji*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Thieman W. J. ve Palladino, M. A. (2013). *Biyoteknolojiye giriş*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Tjokrokusumo, D., Heinrich, T., Wylie, S., Potter, R. and McComb, J. (2000). Vacuum infiltration of petunia hybrida pollen with Agrobacterium tumefaciens to achieve plant transformation. *Plant Cell Rep.*, 19(8), 792-797.
- Trick, H. N. and Finer, J. J. (1997). SAAT: Sonication-assisted Agrobacterium-mediated transformation. *Transgenic Res.* 6, 329-336.
- Vaeck, M., Reynaerts, A., Höfte, H., Jansens, S., De Beuckeleer, M., Dean, C., Zabeau, M., Van Montagu, M. and Leemans, J. (1987). Transgenic plants protected from insect attack. *Nature*, (328), 33-37.
- Wang, H., Wang, W., Zhan, J., Huang, W. and Xu, H. (2015). An efficient PEG-mediated transient gene expression system in grape protoplasts and its application in subcellular localization studies of flavonoids biosynthesis enzymes. *Scientia Horticulturae*, 191, 82-89.
- Wyber, J. A., Andrews, J. and D'Emanuele, A. (1997). The use of sonication for the efficient delivery of plasmid DNA into cells. *Pharm. Res.* 14, 750-756.
- Yüce, S., Bilgen, G. ve Demir, İ. (2010). *Genetik*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Şti. http://1.bp.blogspot.com/-E0QZUcqnYc/T6bMTQ8Um-I/AAAAAAAAAD0/Bbt_gdvVono/s1600/dolly.jpg 02.01.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <http://bio3400.nicerweb.com/Locked/media/ch19/Ti-plasmid.html> adresinden 02.01.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://groisman.physics.ucsd.edu/Gene%20guns.html> adresinden 02.01.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://www.haberturk.com/klonlama-dunyasinda-one-cikanlar-1822782> adresinden 17.07.2019 tarihinde erişilmiştir
- http://maycalistaylari.comu.edu.tr/maycalistaylari/phocadownload/userupload/lise2/Danisman/cuneytaki_sunum1.pdf adresinden 02.01.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://gaurani.almightywind.info> adresinden 12.07.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://www.assignmentpoint.com/science/medical/definition-of-monoclonal-antibodies.html> adresinden 12.07.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <http://eczacininresi.com/index.php?yon=dosya&id=856> adresinden 12.07.2019 tarihinde erişilmiştir.
- Eduardo Kac's Gfp Bunny Incites Debate About Ethics Of Transgenic Art, Artswire, 26 Eylül 2000. <http://www.artscope.net/NEWS/new09262000-4.html>

7. BÖLÜM

MOLEKÜLER GENETİK VE REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

Dr. Serpil KALAYCI - Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Moleküler genetik çalışmaları ile DNA'nın sahip olduğu genlerin yerinin ve sıralanışının belirlenmesi, istenilen genleri alarak başka bir canlının DNA'sına eklenmesi ve çalışıp çalışmayacağının kontrol edilmesi, genlerin sahip olduğu mutasyonların belirlenmesi ve canlılar arasındaki filogenetik ilişkinin ortaya konulması amaçlamaktadır. Moleküler genetik çalışmalarında en çok kullanılan yöntemlerden biri rekombinant DNA teknolojisidir.

REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

Rekombinant DNA teknolojisi, belirli bir amaca yönelik olarak farklı bir gen kombinasyonuna sahip DNA molekülü oluşturmak için çeşitli tekniklerin kullanılması işlemine dayanmaktadır. Bu teknolojinin gelişmesi ve moleküler genetik alanına damgasını vurması ise restriksiyon enzimlerinin keşfedilmesiyle olmuştur.

Rekombinant DNA, istenilen DNA parçasının restriksiyon enzimleri aracılığı ile kesildikten sonra bakteri plazmidi gibi bir vektör DNA'sına eklenmesi ve çoğaltılması sonucunda elde edilmektedir. Hızlı bir şekilde çoğalan vektör canlı sayesinde çok sayıda rekombinant DNA üretilebilmektedir.

Rekombinant DNA Teknolojisinde Kullanılan Başlıca Enzimler

Alkalın fosfataz	DNA veya RNA'nın 5' ucunda yer alan fosfatı uzaklaştırır.
DNA ligaz	DNA ipliklerini birleştirmede rol oynamaktadır.
DNA polimeraz	I, 5'-3' yönündeki DNA kalıbının tamamlayıcısı olacak DNA'yı sentezler.
Ekzonükleaz III	DNA'nın 3' ucunun koparılmasında rol oynar.
Nükleaz S1	DNA ipliğinin kesilmesinde rol oynar.
Polinükleotit kinaz	DNA veya RNA'nın 5'-OH ucuna fosfat bağlar.

RNaz A	RNA'yı parçalar.
RNaz H	RNA ipliğini parçalar.
Taq DNA polimeraz	Polimeraz zincir reaksiyonlarında kullanılır.
Terminal transferaz	DNA veya RNA'nın 3' ucuna nükleotit ekler.
Ters transkriptaz	DNA'nın tamamlayıcı ipliğini sentezler.

Restriksiyon endonükleaz :DNA ipliklerinin ayrılmasında görev almaktadır. Rekombinant DNA teknolojisinde en çok kullanılan enzim restriksiyon enzimleridir.

RESTRIKSİYON ENZİMLERİ

Bir canlının genomundaki özel DNA dizilerini tanıyarak onları iki yönden de aynı şekilde kesebilen enzimlere *restriksiyon enzimleri* denmektedir. DNA'yı keşbildikleri için restriksiyon enzimlerine *DNA makasları* da denilir. Restriksiyon enzimleri bakterilerden izole edilir ve bakteriyi enfekte eden viral DNA'yı parçaladığı için bu ismi almıştır. (Tablo 7.1). Restriksiyon enzimlerinden biri olan *HindIII* enzimi 1970'de Smith ve Welcox isimli bilim insanları tarafından *Haemmophilus influenza* bakterisinden keşfedilmiş olup günümüze kadar sayıları artarak 200'ü bulmuştur.

Restriksiyon enzimleri Tip-I, Tip-II ve Tip-III olmak üzere 3 grupta toplanmaktadır. Bu üç gruptan yalnızca Tip-II DNA'yı özgül bir şekilde kesebilmektedir. Enzimleri isimlendirirken de, ilk olarak cins ismi daha sonra da tür adının kısaltması eklenir. Diğer harfler ise suş ve Tip'ini ifade etmektedir. Örneğin *PvuII*, *Proteus* cinsine ait *Proteus vulgaris* türünün Tip-II restriksiyon enzimi olduğunu göstermektedir.

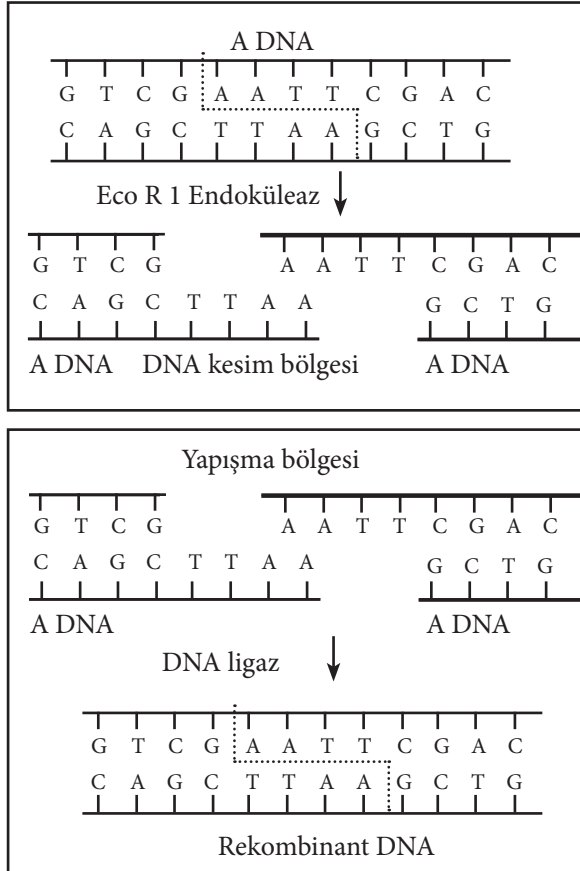
Tablo 7.1. Rekombinant DNA teknolojisinde kullanılan bazı enzimler (Klug ve Cummings, 2003: 502; Sözen ve ark., 2007: 473)

Enzimin Adı	Elde edildiği canlı	Özgün tanıma dizisi
<i>AluI</i>	<i>Arthrobacter luteus</i>	5'AG CT3' 3'TC GA5'
<i>BalI</i>	<i>Brevibacterium albidum</i>	5'TGG CCA3' 3'ACC GGT5'
<i>BamHI</i>	<i>Bacillus amyloliquefaciens H</i>	5'G GATCC3' 3'CCTAG G5'
<i>EcoRI</i>	<i>E. coli RY13</i>	5'G AATTC3' 3'CTTAA G5'
<i>HaeII</i>	<i>Haemophilus egypticus</i>	5'GG CC3' 3'CC GG5'
<i>HindIII</i>	<i>Haemophilus influenza R</i>	5'A AGCTT3' 3'TTGGA A5'
<i>HpaII</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5'C CGG3' 3'GCC C5'
<i>NotI</i>	<i>Nocardia otitidis-caviarum</i>	5'GC GGCCGC3' 3'CGCCGG CG5'
<i>PstI</i>	<i>Providencia stuartii</i>	5'CTGCA G3' 3'G ACGTC5'
<i>Sau3A</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	5' GATC 3'CTAG 3'
<i>SmaI</i>	<i>Serratia marcescens</i>	5'CCC GGG3' 3'GGG CCC5'
<i>TaqI</i>	<i>Thermus aquaticus</i>	5T CGA3' 3'AGC T5'

Restriksiyon enzimleri ile kesilen yapışkan uçlar hidrojen bağları ile tutunmaktadır ve bu bağlar iki DNA molekülünü bir arada tutmak için yeterli değildir. Bu nedenle gen klonlamada restriksiyon enzimleri ile birlikte iki DNA'nın kalıcı şekilde birleşmelerini sağlayan DNA ligaz enzimine de büyük bir rol düşmektedir.

DNA LİGAZ ENZİMİ

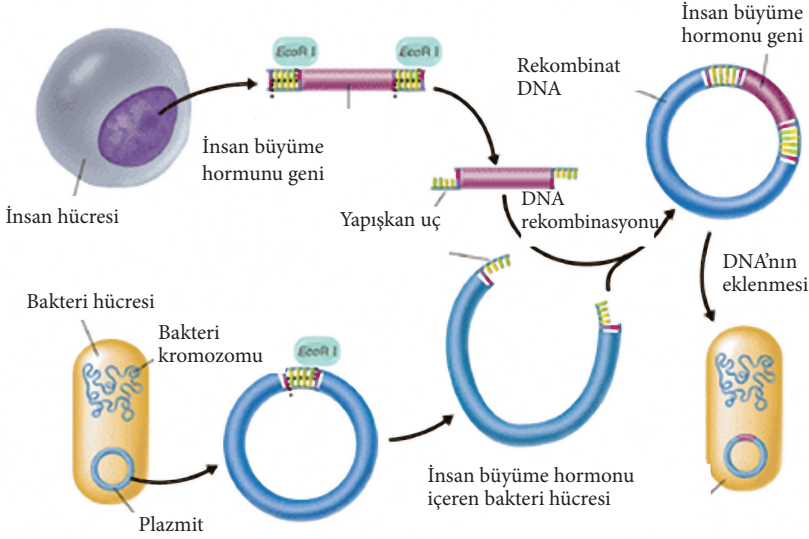
Restriksiyon enzimi aracılığıyla kesilen bir DNA molekülünün yapışkan uçlarının birbirlerine tekrar bağlanmasını sağlayan enzime *DNA ligaz enzimi* denmektedir (Şekil 7.1). DNA ligaz enziminin yapışkan uçlarının bir araya getirebilmesi için uçlarda 3'hidroksil ile 5'fosfat grubunun bulunması gereklidir. Aksi halde oluşan küt uçların *terminal deoksिनükleotid transferaz* (TDT) enzimi ile muamele edilmesi gerekir.



Şekil 7.1. DNA ipliğinin kesilmesi ve DNA ligaz enzimi ile birleştirilmesi (<http://www.lisebiyoloji.com/biyoteknoloji.html>)

KLONLAMA

İstenilen yapı, molekül, hücre veya canlının çoğaltılması işlemine *klonlama* denir. Hücreye dayalı klonlama işlemlerinde daha çok bakteri, maya, plazmid ve virüs gibi vektörler kullanılmaktadır (Şekil 7.2). Bu vektörlerin klonlamada kullanılabilmesi için restriksiyon enzimlerini tanıma ve kesim bölgesine, marker gen yapısına ve replikasyon orjinine sahip olması gerekir.



Şekil 7.2. Rekombinant DNA klonlama (Stryjewska, Kiepara, Librowski ve Lochyński, 2013: 1079)

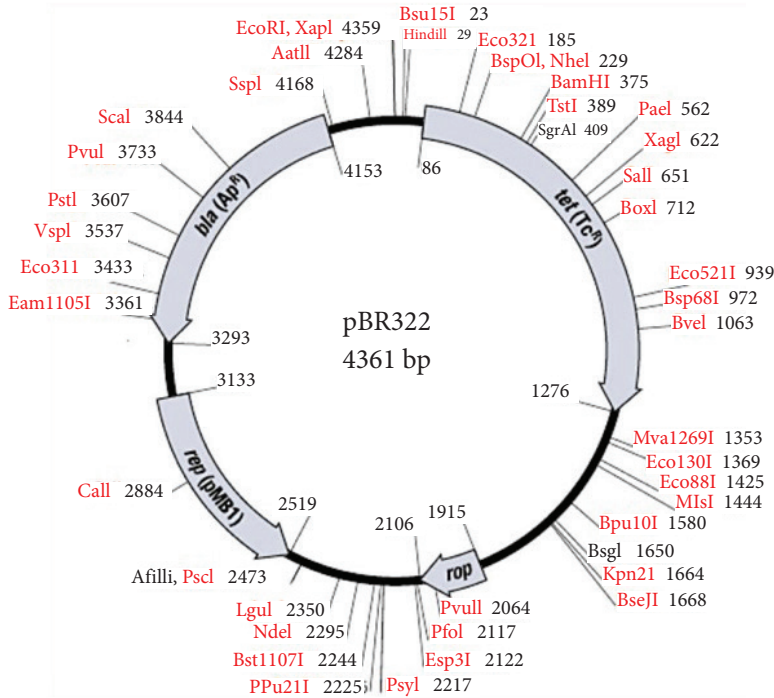
Klonlamada Kullanılan Vektörler

Plazmidler

Bakteri DNA'sından bağımsız olarak kendini eşleyebilen ve çoğalabilen sitoplazmadaki halkasal DNA moleküllerine *plazmid* denir. Bakterilerde bulunan bu plazmidlerin sayısı 1-40 arasında değişebilmektedir. Konakçı hücreye yalnızca bir adet plazmid girmesine rağmen, çoğalarak kendisinin 1000 kadar kopyasını oluşturabilmektedir. Plazmidler çoğunlukla birkaç gen taşımakta olup bunlardan bir tanesi antibakteriyel maddelere karşı direnç sağlayan genlerdir.

Rekombinant DNA teknolojisinde pBR322 ve pUC18-19 gibi vektörlük özelliği sonradan kazandırılmış plazmidler kullanılmaktadır. pBR322 vektörü amfisilin ve tetrasiklin antibiyotiklerine karşı direnç genleri içermektedir (Şekil 7.3).

Şayet hedef DNA tetrasiklin geni içine eklenirse, bu vektör tetrasikline duyarlı olduğu için ortamda kolayca ayırt edilebilecektir.

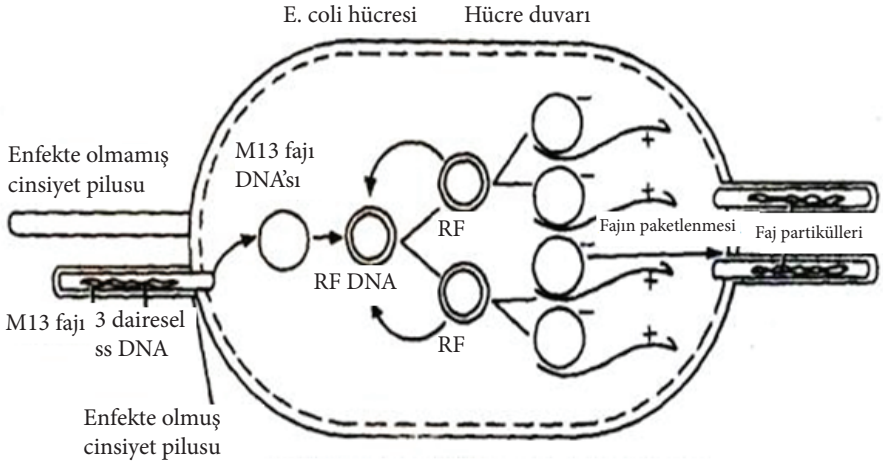


Şekil 7.3. pBR322 plazmit DNA'sı (<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SD0041>)

Viral vektörler

En yaygın kullanılan viral vektör *bakteriyofaj lambda* vektörü olup, plazmidlerden daha büyük olan DNA parçalarının klonlanmasında kullanılır. Bunun için faj genomunun orta kısmı kesilerek yerine istenen gen parçası eklenir ve bakteriye aktarılır. Lambda fajının tüm gen ve nükleotit dizileri belirlenmiş olup genom haritası da çıkarılmıştır.

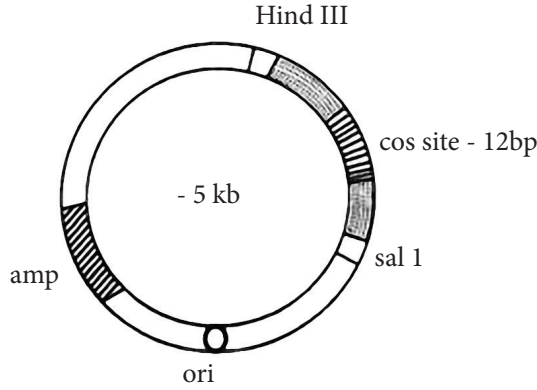
M13 *bakteriyofajı* ise kullanılan bir diğer viral vektördür (Şekil 7.4). M13 fajı bir bakteri içine girdiği zaman tek iplikli olan DNA'sı, bakteride gerçekleşen replikasyon sonucunda çift iplikçikli hale dönüşür. Böylece bakteride *replikatif form* (RF) olarak bilinen çift zincir oluşmuş olur. Bu RF molekülleri bir faj DNA'sının restriksiyon enzim bölgesine yerleştirilebilir. M13 bakteriyofajı en sık Sanger DNA dizi analizlerinde kullanılmaktadır.



Şekil 7.4. *E. coli* hücresinde M13 fajının çoğalması (Kammar, <http://www.yourarticlelibrary.com/essay/plant-breeding/essay-on-cloning-vectors-genomic-and-cdna-library-plant-breeding/75319>)

Kosmid vektörler

Hem faj hem de plazmid dizilerine sahip olan hibrid vektörlere *kosmid vektörler* denmektedir (Şekil 7.5). λ fajının *cos* dizisinin bir *E. coli* plazmit vektörüne eklenmesi ile meydana gelir. Vektörün protein kılıf içine paketlenmesini sağlayan sinyal dizisine *cos* dizisi denmektedir. Bu vektörde *cos* dizisine ilaveten bir antibiyotiğe direnç geni, bir replikasyon orjini ve bir de çoklu klonlama bölgesi bulunmaktadır. Bu vektörler DNA bölgesinin uzunluğunu artırmak ve istenilen özelliklerin elde edilmesi için üretilen yapay DNA molekülleridir. Plazmitler 5-10 kilobaz, faj vektörleri 10-15 kb büyüklüğündeki DNA parçalarını taşıırken, kozmitler 50 kb büyüklüğündeki DNA parçalarını taşıyabilmektedir.

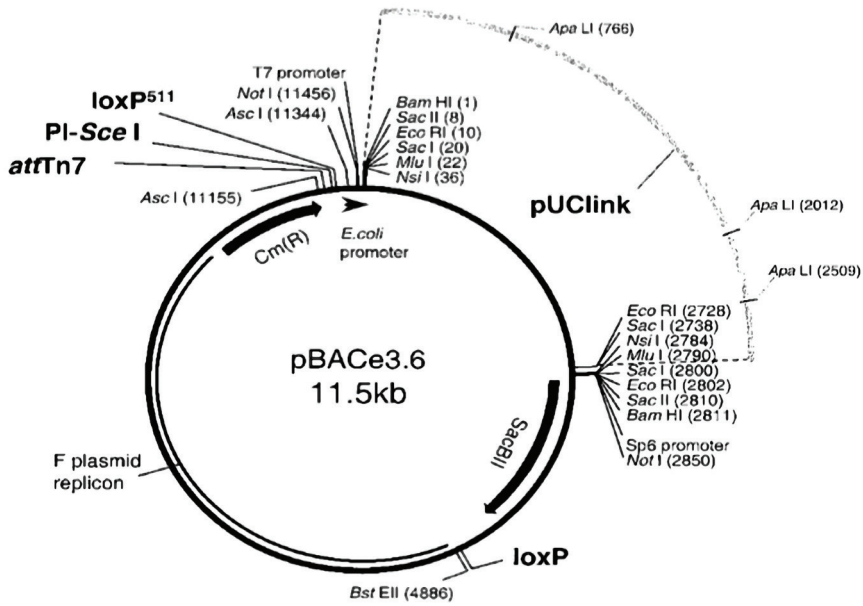


Şekil 7.5. Kosmid vektör (Kammar, <http://www.yourarticlelibrary.com/essay/plant-breeding/essay-on-cloning-vectors-genomic-and-cdna-library-plant-breeding/75319>)

Bakteri yapay kromozomu (BAC)

100.000-200.000 baz uzunluğuna sahip DNA moleküllerinin kopyalanmasında kullanılırlar. Bakteri yapay kromozomları restriksiyon enzim bölgesi, F faktör genleri ve antibiyotiğe direnç marker genlerini içermektedir (Şekil 7.6). Ayrıca, problemlerin bağlanması, klonlanan molekülün DNA dizi analizi ve geni ifade edecek RNA molekülünün oluşması için gerekli olan promotor bölgesini de taşımaktadır. *Prob*, melezlenen nükleik asit dizilerini bulmak için kullanılan kimyasal ya da radyoaktif olarak işaretli DNA veya RNA parçalarıdır.

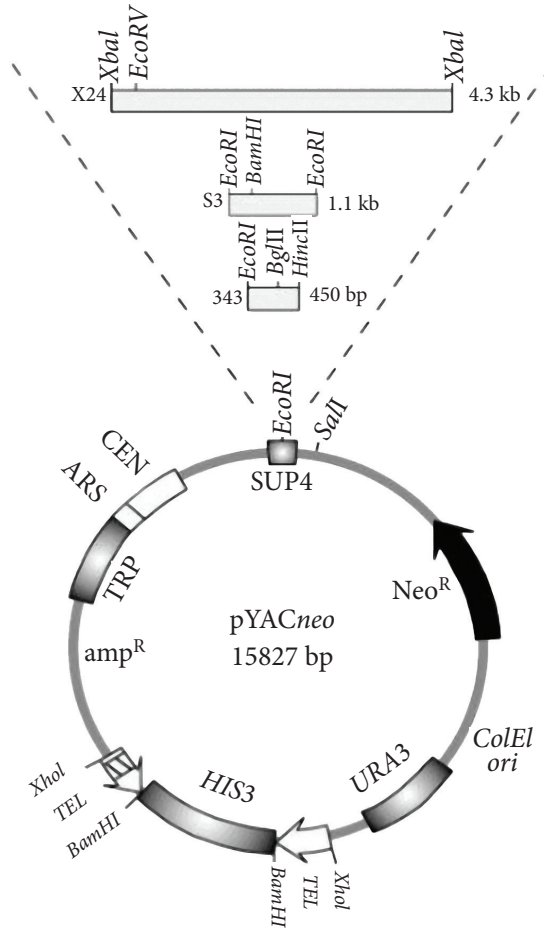
Çok büyük DNA parçalarını klonlamada kullanılan vektörler de geliştirilmiştir ki bunlardan biri de *BAC* olarak kısaltılan *Bakteri Yapay Kromozomlarıdır* (*Bacterial Artificial Chromosomes*). BAC vektörleri yaklaşık 100-300 kb büyüklüğündeki DNA parçalarını taşıyabilirler ancak kendileri normal transformasyon yoluyla bakteri hücrelerine aktarılamayacak kadar büyüktürler ve bakteri hücrelerine transferi *elektroporasyon* adı verilen bir teknikle gerçekleştirilir. Düşük kopya sayıları nedeniyle DNA parçaları kaybedilmeden nesiller boyu kalabilmektedir.



Şekil 7.6. pBACe3.6 vektörünün haritası (Frengen, Weichenhan, Zhao, Ososegawa, Geel ve Jong, 1999: 251)

Maya yapay kromozomu (YAC)

200 kb-12 mb gibi büyük DNA parçalarının kopyalanmasında kullanılmaktadır. Maya yapay kromozomu bir replikasyon noktası (ARS), her iki uçta da bulunan telemor yapısı, mayaya ait sentromer, iki seçici marker (URA3 ve TRP1) ve birçok restriksiyon bölgesi içermektedir (Şekil 7.7). Maya yapay kromozomları doğrusal bir yapıya sahip olduğu için *S. cerevisia* hücresinde çoğaltılabilir. Bunun için ilk olarak maya hücresinin dış duvarının uzaklaştırılması gerekir. Gen kütüphanelerinin oluşturulmasında ve insan genom haritalanmasında sıkça yararlanılmıştır.



Şekil 7.7. pYACneo maya yapay kromozomu ile memeli orjin sekanslarının klonlanması (Nielsen, Cossons, Zannis-Hadjopoulos ve Price, 2000: 677).

Memeli yapay kromozomu

Bu kromozomlar sentromer, telomer gibi kromozom bölgelerini taşıyarak bağımsız bir şekilde çoğalabilen moleküllerdir.

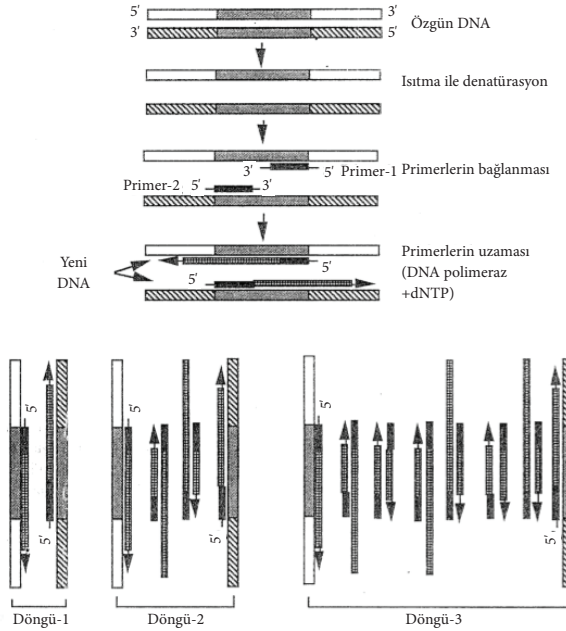
İnsan yapay kromozomu

6-10 mb gibi bir DNA parçasını taşıyabilmesi ve insan sentromer, telomer dizilerini taşıyabilmesi nedeniyle oldukça kullanışlı bir vektördür.

IN-VİTRO KLONLAMA

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR)

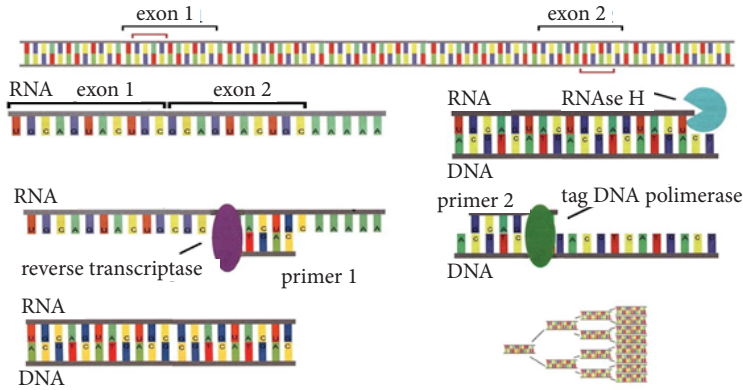
In vitro bir ortamda istenilen DNA veya RNA parçasının çoğaltılması işlemine polimeraz zincir reaksiyonu denmektedir. İlk kez Kary B. Mullis tarafından 1986 yılında keşfedilen bu yöntem ile istenilen nükleik asit sekansları rahatlıkla çoğaltılabilmektedir. PZR'de kullanmak için gerekli olan DNA miktarı çok azdır. Yalnızca tek bir DNA molekülü bile bu iş için yeterli olabilmektedir. PZR ile DNA çoğaltılması işleminde *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilen ve yüksek sıcaklıklarda uzun süre kalabilen Taq DNA polimeraz enzimi kullanılmaktadır. PZR DNA'nın denatürasyonu, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzaması şeklinde üç adet döngüden meydana gelmektedir. İlk olarak DNA 94 °C ısıtılarak denature olması ve tek iplikli hale gelmesi sağlanır. Ardından ortama uygun primerler ve Taq DNA polimeraz enzimi verilerek zincirin uzaması sağlanır. Bu işlem istenilen DNA molekülleri elde edilene kadar yaklaşık 30-35 kez tekrarlanır (Şekil 7.8). PZR yöntemi sayesinde dizi analizi, klonlama, genetik ve klinik tanı gibi işlemlerde kullanılmak üzere çok sayıda DNA molekülü sentezlenebilmektedir. PZR ile çoğaltılmak istenen DNA moleküllerinin 1kb'dan küçük 3 kb'dan büyük olmaması tercih edilir. 40 KB'dan daha büyük DNA parçalarının çoğaltılmasında ise özel DNA polimeraz enzimleri kullanılmaktadır.



Şekil 7.8. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Başaran, 1999: 303)

REVERS TRANSKRİPTAZ PZR (RT-PZR)

Mutasyon taraması veya türler arası akrabalığın belirlenmesi gibi çalışmalarda DNA yerine mRNA molekülü de kullanılabilir. Bunun için mRNA molekülü revers transkriptaz enzimi ile cDNA'ya dönüştürülür (Şekil 7.9). Ardından cDNA PZR'de çoğaltılarak kullanılır. Tüm retrovirüslerde revers transkriptaz enzimi bulunmakla birlikte iki enzim ticari amaçlı kullanılmaktadır. Bunlar; tek polipeptit zincirli lösemi virüsü (Moloney Murine Leukemia Virüs) ve iki polipeptit zincirli Avian Myeloblastosis virüsüdür.



Şekil 7.9. RT-PZR primer tasarımı (<https://sites.google.com/site/iranhumgencom/methodes/mole/pcr/rt-pcr>)

DNA KİTAPLIĞI

İstenilen özellikleri içeren rekombinant DNA kopyalarına DNA kitaplığı denmektedir. DNA kitaplığı bir canlının tüm genomunu içerebileceği gibi yalnızca genomun sınırlı bir kısmını da içerebilir. DNA kütüphanelerinden özgül genlerin izolasyonunda, gen dizilimine yönelik araştırmalarda ve bir DNA parçası veya gen klonunun belirlenmesinde yararlanır.

Gen Kütüphanesi

Bir gen kütüphanesinde, bir genomda yer alan tüm dizelerden en az bir adet kopyanın bulunması ideal olmalıdır. Gen kütüphanesi oluşturulurken kullanılan vektör, tüm genomu en az sayıda klonla oluşturabilecek nitelikte olmalıdır.

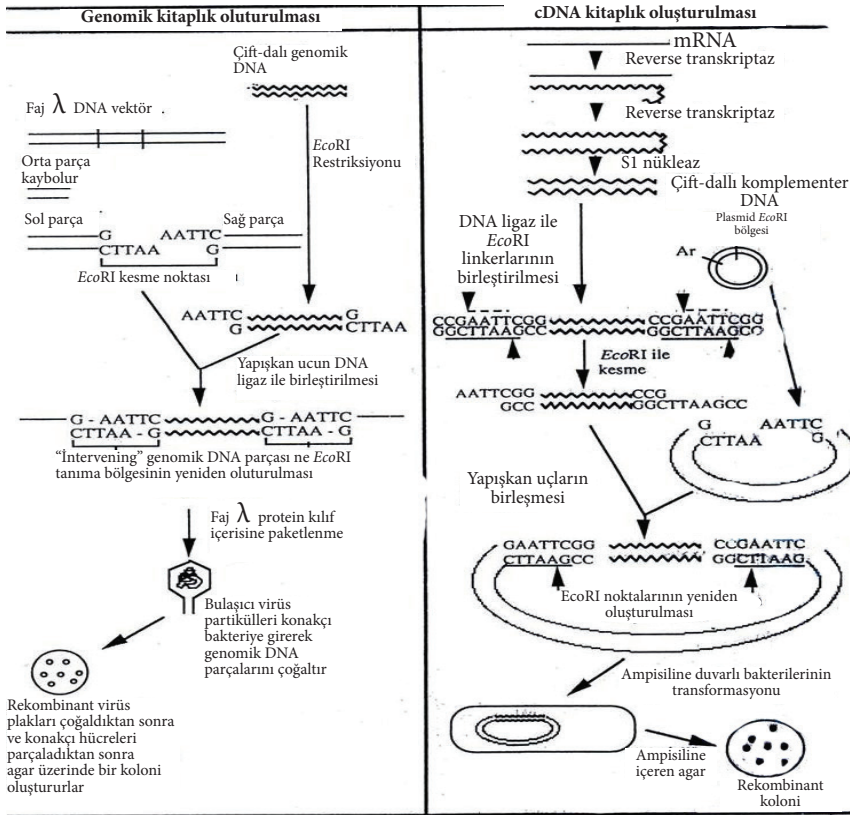
Kopyalanmak istenen DNA molekülü restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesilerek oluşan her bir parça ayrı ayrı plazmid vektörlere aktarılır. Bu vektörler bakteri hücrelerine entegre edilerek çoğalmaları sağlanır. Böylece çoğalan her bir

bakteri farklı gen parçaları taşıdığı için gen kütüphanesinin bir birimine tekabül etmektedir.

cDNA Kütüphanesi

cDNA kitaplığı elde etmek için istenen gene sahip olan dokulardan mRNA sentezlenir. Revers transkriptaz enzimi ile mRNA'dan hibrid DNA oluşturulur (Şekil 7.10). Ribonükleaz-H enzimi ile hibrid DNA'dan RNA uzaklaştırılır. Oluşan cDNA DNA polimeraz enzimi ile kendi üstünde kıvrılarak uzaması sağlanır. Bu yapı S1 Nükleaz enzimi ile kesilerek dubleks cDNA molekülü elde edilir.

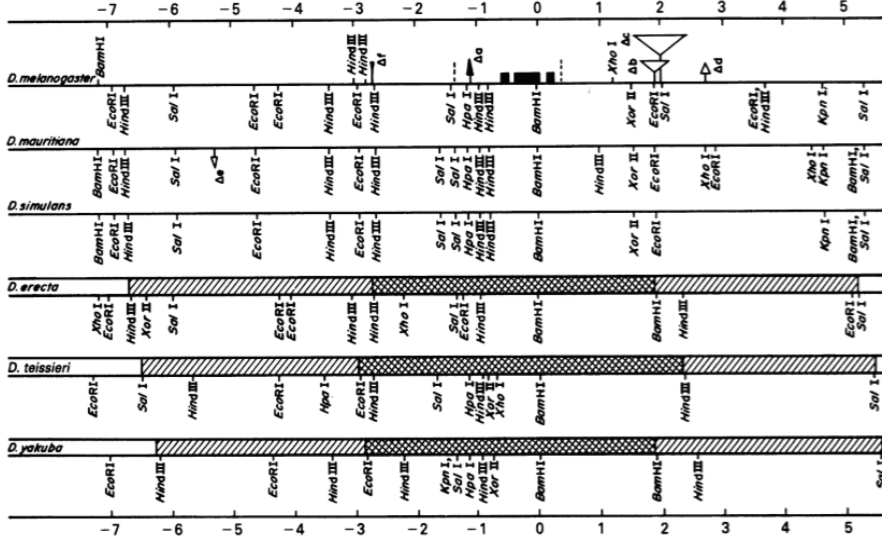
cDNA molekülleri daha sonra klonlanabilir. cDNA molekülleri küt uçlu olduğu için genellikle her iki uç kısmına 10-12 baz uzunluğuna sahip birer linker eklenir. Daha sonra plazmit ve λ vektörü içerisine aktarılır. Rekombinant vektörler stoklanmak için *E. coli* bakterisine transforme edilir. cDNA kütüphaneleri, yalnızca mRNA'dan üretildikleri için, belirli bir doku, hücre veya embriyonik gelişimin belli bir döneminde aktif olan dizileri içerir.



Şekil 7.10. Genomik ve cDNA kütüphanesinin hazırlanması (Başaran, 1999:310)

Restriksiyon Haritası

Parça uzunluk kesim polimorfizmi (RFLP) tekniği istenilen genomun veya DNA molekülünün farklı restriksiyon enzimleri aracılığıyla kesilmesidir. Elde edilen parçalar jel elektroforezinde belirlenmesi sonucunda restriksiyon haritaları elde edilir (Şekil 7.11). Canlılar arasındaki polimorfizmler RFLP tekniği ile belirlenebilmektedir.



Şekil 7.11. *D. melanogaster* ve diğer *melanogaster* altgruplarının Adh bölgelerine ait restriksiyon haritaları (Langley, Montgomery ve Quattlebaum, 1982: 5632)

DİZİ ANALİZİ

İstenilen canlının DNA'sının veya ilgilenilen genin nükleotid baz dizilimini belirlemeye *dizi analizi* denilmektedir. Bir gene ait DNA dizisinin bilinmesi sayesinde;

- Genin yapısının bilinmesi,
- Klonlanmış genin ürettiği aminoasit dizisinin tahmin edilmesi,
- Promotör dizilerinin yerlerinin belirlenmesi,
- Gen uç birleşmesiyle oluşan farklılıkların belirlenmesi ve
- Genetik mutasyonların tespit edilmesi sağlanmaktadır.

Maxam-Gilbert Yöntemi

Maxam-Gilbert yöntemi çeşitli kimyasal yöntemlerle baz dizilerinin kırılması esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde;

- DNA molekülü 5' ucundan radyoaktif fosfor (^{32}P) ile işaretlenir,
- Dimetil sülfoksit molekülü ile yüksek ısıya maruz bırakılan DNA molekülünün çift ipliğinin ayrılması sağlanır,
- DNA iplikleri saflaştırılır ve spesifik kimyasallar yardımıyla her nükleotid baz küçük parçalara ayrılır,
- DeneySEL koşullara bağlı olarak DNA parçalarının uzunlukları belirlenir,
- Farklı uzunluklara sahip ^{32}P ile işaretlenmiş DNA parçaları agaroz jel üzerinde yürütülür ve ardından otoradyografik yöntemlerle görüntülenir,
- DNA dizisi oluşan bu jele bakılarak okunur.

Sanger Dideoxy Yöntemi

Enzimatik bir yöntem olan Sanger dideoxy yönteminin uygulanmasında kalıp olarak kullanılacak olan tek iplikli bir DNA'ya, 4 çeşit dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP)'ye, 4 çeşit ddNTP (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP)'ye, ^{32}P ile işaretlenmiş DNA primerine ve DNA polimeraz I enzimine ihtiyaç vardır. Bu yöntemde;

- İncelenmek istenen DNA molekülü restriksiyon endonükleazlardan biri ile kesilir,
- Çeşitli uzunluklarda olan DNA parçaları ısı veya 0.5 N NaOH ile muamele edilerek tek iplikli hale getirilir,
- DNA iplikleri saflaştırılır ve baz dizilişi belirlenmek üzere alınır,
- DNA polimeraz, ^{32}P ile işaretlenmiş kalıp DNA primeri ve dNTP'ler ortama konularak işaretli nükleotidin yapıya katılması sağlanır,
- Karışım 4 tüpe ayrılır. Her bir tüpe farklı ddNTP'ler ve gerekli enzimler ilave edilir,
- dNTP'ler ve ddNTP'ler arasında bir yarışma olur. dNTP'ler substrat olarak kullanılınca uzama gerçekleşir. Ancak senteze ddNTP'ler katılınca reaksiyon durmaktadır. Böylece her tüpte çeşitli uzunluklarda DNA parçaları meydana gelir,
- Oluşan DNA parçaları elektroforeze tabi tutulur. Oluşan otoradyografik görüntüler incelenerek DNA'nın baz dizilimi tespit edilir.

Otomatik DNA Dizi Analizi

Otomatik DNA dizi analizi ‘Sanger Dideoxy’ metodu esas alınarak yapılmaktadır. Sahip olduğu kapiler sistem sayesinde aynı anda birçok örneğin hızlı ve kolay bir şekilde analizi gerçekleştirilebilmektedir. ddNTP ile 3’ ucundan işaretlenmiş olan DNA parçaları kapiler sistemden geçerek büyüklüklerine göre ayrılır. Nükleotidler çeşitli floresan boyalarla işaretlenir ve böylece detektörden geçerken bir sinyal oluşturmaları sağlanır. Floresan ile işaretlenmiş ddNTP’ler lazer ile uyarılır. Bu uyarılar CCD (Charge Couple Device) kameralar tarafından tespit edilir. Floresan miktarları ölçülür ve DNA’nın baz dizisi bir seri şeklinde belirlenir.

MOLEKÜLER SİSTEMATİKTE KULLANILAN TEKNİKLER

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphisms, RFLP)

DNA esaslı marker sistemleri içerisinde ilk bulunan ve kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde;

- DNA, restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilir,
- DNA parçaları agaroz jelde yürütülerek birbirlerinden ayrılmaları sağlanır,
- Tüm kesim enzimlerinin özel tanıma dizileri vardır. Enzimler bu tanıma dizilerine geldiklerinde DNA’yı keserler. Kesilen DNA parçaları nitrosetülüz kâğıda alınarak radyoaktif işaretli DNA probu yardımıyla hibridizasyon edilir,
- Buradan film geçirilerek DNA bantları oluşturulur,
- Bu analiz yöntemi son yıllarda otomasyona uygun olmaması ve analiz sonuçlarının alınması uzun sürdüğü için pek kullanılmamaktadır.

Rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA (Random Amplified Polymorphic DNA, RAPD)

RAPD tekniği Williams ve ark. (1990) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde, 10 nükleotid uzunluğa sahip rastgele baz dizilimindeki tek bir primerin DNA bantları PCR’da çoğaltılır. PCR’da çoğaltılan ürünler agaroz jelde yürütülür ve etidyum bromit ile boyanan jelde meydana gelen band profillerine bakılarak polimorfizmler belirlenir.

PCR aşamasında yanlış eşleşmelerin olabilmesi ve PCR’daki çok küçük bir parametrenin değişmesinin bile çok farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açması nedeniyle bu teknik geri planda kalmıştır.

Çoğaltılmış parça uzunlukları polimorfizmi (Amplified Fragment Length Polymorphisms, AFLP)

AFLP yöntemi Vos ve ark. (1995) tarafından geliştirilmiştir. Bu teknik 3 aşamadan meydana gelmektedir. Bunlar;

- DNA fragmentleri restriksiyon enzimleri ile kesilir,
- Kesilen DNA parçaları adaptörler yardımıyla birleştirilir,
- Oluşan ürünlerin birer baz eklenmiş primerleri PCR'da çoğaltılır. Bu aşamada primerler radyaktif madde veya florasan boya ile işaretlenmektedir. PCR ürünleri poliakrilamid jelde yürütülür.

Bu yöntem genetik haritalama çalışmalarında verimli bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca otomasyona uygundur ve tekrarlanabiliyor olması bu yöntemde büyük avantaj sağlamıştır.

Basit dizi tekrarları (Simple Sequence Repeats SSR)

Tekrar dizilerine canlıların genomunda sıklıkla rastlanmakta olup bu tekrar dizilerine bakılarak genomlar arasındaki polimorfizmler belirlenebilmektedir. Bu yöntemde;

- İstenilen genomdaki tekrar dizileri belirlenir.
- Bu tekrar dizilerine özgü primerler geliştirilir.
- Tekrar dizilerinin başındaki ve sonundaki baz dizileri SSR primeri olarak kullanılır.
- SSR primerleri yardımıyla PCR'da üretilen ürünler akrilamid jelde yürütülür.
- Elde edilen DNA kodlarının her biri bir aleli ifade eder. SSR markörleri, homozigot ve heterozigot genotipleri birbirinden ayıran kodominant markörlerdir.

Aradaki basit dizi tekrarları (Inter Simple Sequence Repeats ISSR)

ISSR tekniği Zietkiewicz ve ark. (1994) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde, iki tekrar dizisi arasındaki bölge çoğaltılır ve bunlar primer olarak kullanılır. PCR'da çoğaltılan ürünler agaroz jelde yürütülür. Etidyum bromid boyasıyla boyanan jeldeki DNA bantları incelenir.

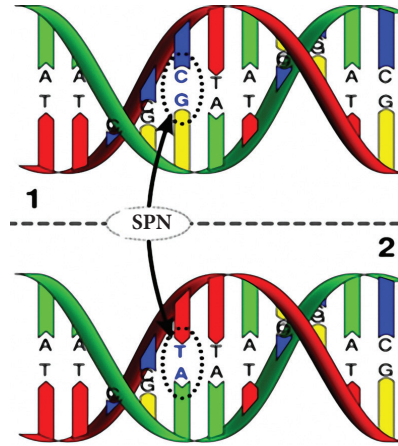
Dizi ile ilişkili çoğaltılan polimorfizm (Sequence-Related Amplified Polymorphism, SRAP)

SRAP yöntemi Li ve Quiros (2001) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde ileri (17 nükleotid uzunlukta) ve geri (18 nükleotid uzunlukta) primer kullanılır.

lır. PCR ürünleri agaroz ya da akrilamid jelde yürütülür. Primerler farklı floresan boyalara boyanarak incelenir. Kolayca uygulanabilmesi ve çoğaltılan bölgelerin kodlanabilmesi bu yöntemi avantajlı hale getirmiştir.

Tek nükleotid farklılığı (Single Nukleotide Polymorphism, SNP)

İki birey arasındaki belirli bir DNA parçasında yer alan tek bir bazın farklılığına SND denir. SNP'ler bir pürin bazın diğer bir pürin bazıyla ya da bir pirimidin bazın diğer pirimidin bazıyla değişmesiyle veya bir pürin bazının bir pirimidin bazına ya da bir pirimidin bazının pürin bazına değişimi şeklinde meydana gelmektedir. Bir popülasyonda bulunan tek bir bazın değişim frekansı % 1'den küçük ise mutasyon, büyük ise SNP olarak isimlendirilir. Şekil 7.12'de C-G baz çiftinin A-T baz çiftine değişimi gösterilmiştir.



Şekil 7.12. Bir pürin bazının pirimidin bazına dönüşümü (Rajablı, 2011: 9)

Kaynaklar

- Bardakçı, F. ve Yenidünya, A. F. (2007). Moelküler biyoloji teknikleri I: Nükleik asit analiz teknikleri. A. Yıldırım, F. Bardakçı, M. Karataş ve B. Tanyolaç (Ed.), *Moleküler genetik*. Ankara: Nobel Akademi Yayıncılık.
- Başaran, N. (1999). *Tıbbi genetik*. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitapevi.
- Bonstein, D., White, R. L., Skolnick, M. ve Davis, R. W. (1980). Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment lenght polymorphisms. *Am. J. Hum. Genet.*, 32, 314-331.
- Frengen, E., Weichenhan, D., Zhao, B., Osoegawa, K., van Geel, M. and de Jong, P. J. (1999). A modular, positive selection bacterial artificial chromosome vector with multiple cloning sites. *Genomics* 58, 250-253.
- Kammar, S. Essay on Cloning Vectors, Genomic and cDNA Library,| *Plant Breeding*, <http://www.yourarticlelibrary.com/essay/plant-breeding/essay-on-cloning-vectors-genomic-and-cdna-library-plant-breeding/75319> adresinden 31.10.2018 tarihinde erişilmiştir.
- Klug, W. S.ve Cummings, M. R. (2003). *Genetik kavramlar*. Ankara: Palme Yayıncılık.

- Langley, C. H., Montgomery, E. and Quattlebaum, W. F. (1982). Restriction map variation in the Adh region of *Drosophila*. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 79, 5631-5635.
- Li, G. and Quiros, C. F. (2001). Sequence-related amplified polymorphism (SRAP) a new marker system based on a simple PCR reaction: Its application to mapping and gene tagging in *Brassica*. *Theor. Appl. Genet.*, 103, 455-461.
- Lüleyap, H. Ü. (2008). *Moleküler genetiğin esasları*, Ankara: Nobel Kitabevi.
- Mullis, K. B. (1987). Process for amplifying nucleic acid sequences. *United States Patent No. 4 683 202*.
- Nelson, D. L. ve Cox, M. M. (2000). *Lehninger biyokimyanın ilkeleri*. Ankara: Palme yayıncılık.
- Nielsen, T. O., Cossons, N. H., Zannis-Hadjopoulos, M. and Price, G. B. (2000) Circular YAC vectors containing short mammalian origin sequences are maintained under selection as HeLa episomes. *Journal of Cell Biochemistry* 76, 674-685.
- Rajabli, F. (2011). *Aile temelli ilişkilendirme çalışmalarında sınırlı örneklem boyutu için istatistiksel sinyal işleme algoritmalarının kullanılması*. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 74 s, Ankara.
- Schoterer, C. And Tautz, D. (1993). Slippage synthesis of simple sequence DNA. *Nucleic Acid Research*, 20, 211-215.
- Smith, H. O. and Welcox, K.W. (1970). A Restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*: I. Purification and general properties. *Journal of Molecular Biology*, 51(2), 379-391.
- Sönmezoğlu, Ö. A., Yıldırım, A. ve Güleç, T. E. (2010). Tek nükleotid farklılıkları (SNP) ve buğdayda kullanımı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 3(2): 55-66.
- Sözen, E. Yıldırım, A. Arslanoğlu, M. ve Parmaksız, İ. (2007). Rekombinant DNA teknolojisi. A. Yıldırım, F. Bardakçı, M. Karataş ve B. Tanyolaç (Ed.), *Moleküler genetik*. Ankara: Nobel Akademi Yayıncılık.
- Stryjewska, A., Kiepusa, K., Librowski, T. And Lochyński, S. (2013). Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part I. DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacol Rep.*, 65(5), 1075-1085.
- Tanksley, S. D., Young, N. D., Paterson, A. H. ve Bonierbale, M. W. (1989). RFLP mapping in plant breeding: New tools for an old science. *Biotechnology*, 7, 257-264.
- Thieman W. J. Ve Palladino, M. A. (2013). *Biyolojiye giriş*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Topaktaş, M. (2014). *Genetik*. Ankara: Nobel Akademi Yayıncılık.
- Vos, P., Hogers, L., Bleeker, M., Van De Lee, T., Hornes, M., Fritjers, A., Pot, J., Peleman, J., Kuiper, M. and Zebau, M. (1995). AFLP: A new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Res.*, 23, 4407-4414.
- Williams, J. G. K., Kubelik, A. R., Livak, K. J., Rafalski, J. A. ve Tingey, S. V. (1990). DNA polymorphism amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucl. Acids Res.*, 18(22), 6531-6535.
- Yelboğa, E. ve Karagüler, N. G. (2013). *Moleküler biyolojik yöntemler*. Necla Arana (Ed.), *Gıda biyoteknolojisi*. Ankara: Nobel Akademi Yayıncılık.
- Zietkiewicz, E., Rafalski, A. and Damian, L. (1994). Genome fingerprinting by simple sequence repeat (SSR)- anchored polymerase chain reaction amplification. *Genomics*, 20(2), 176-183.
- 2019 <http://www.lisebiyoloji.com/biyoteknoloji.html> adresinden 08.01. 2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://sites.google.com/site/iranhumgencom/methodes/mole/pcr/rt-pcr> adresinden 08.01.2019 tarihinde erişilmiştir.
- <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SD0041> adresinden 08.01.2019 tarihinde erişilmiştir.

8. BÖLÜM

BİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMA ALANLARI*

Dr. Zeynep YÜCE - Kafkas Üniversitesi

Bugün dünyanın dört temel problemle karşı karşıya olduğu söylenebilir. Bunlar; kötü beslenme, hastalıklar, enerji yetersizliği ve çevre kirliliğidir. Bu problemlere çözüm üretmek için ise biyoteknolojik çalışmalara ağırlık verilmiştir. Dolayısıyla günümüzde biyoteknoloji yirmi birinci yüzyılın başlıca teknolojilerinden biri olarak kabul görmektedir.

BİYOTEKNOLOJİ NEDİR?

Biyoteknoloji kelimesini oluşturan ‘biyo’ biyolojik süreçleri kullanmak, ‘teknoloji’ ise problemleri çözme ve kullanışlı ürünler oluşturma anlamındadır. Genel olarak ise biyoteknoloji, hücrelerin özelliklerinden faydalanarak rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi yardımıyla canlı organizmaların tamamının ya da bir parçasının kullanılarak genetik yapılarının değiştirilmesi, geliştirilmesi ve çoğaltılması yoluyla yeni ya da az bulunan maddeleri elde etmek için kullanılan teknolojilerin tümü olarak tanımlanabilir. Kısacası biyoteknoloji insanlık için yeni ürünler ve çözümler sağlar.

Biyoteknoloji; biyoloji, mikrobiyoloji, biyokimya, moleküler biyoloji, genetik, fizyoloji, fizik ve kimya gibi farklı disiplinlerin katkıda bulunduğu multidisipliner bir teknolojidir. Temeli ise genetik mühendisliğidir. Genetik mühendisliği, istenilen bir özelliğe sahip olan genin uygun olan canlıdan elde edilmesi ve yine bu genin istenilen bir canlıya aktarılması ile ilgilenirken, biyoteknoloji istenilen amaca yönelik ürün elde edilmesi ile ilgilenir.

Biyolojik süreçleri kullanma çok kayda değer bir olay değildir nihayetinde temelleri çok eski çağlara dayanmaktadır. Çünkü arkeolojik kayıtlar Çinliler, Romalılar, Yunanlılar, Sümerler, Babilliler ve Mısırlılar tarafından yaklaşık olarak

* Bu bölüm yazarın doktora tezinden üretilmiştir.

M.Ö. 2000’li yıllardan beri ekmek ve şarap gibi alkollü içeceklerin yapımında mikroorganizmaların biyolojik süreçlerinin kullanıldığını göstermektedir. Hatta arkeologların yaptıkları araştırmalardan elde ettikleri bulgulara göre bu tarihçe en az 10000 yıl öncesine dayanmaktadır. Ancak o çağlarda bu ürünlerin nasıl meydana geldiğine yani mayalanma olayına ve görev alan mikroorganizmalara yönelik açık bir bilgi bulunmamaktadır. Bu durum, modern biyoteknolojinin babası olarak kabul edilen Pasteur tarafından, 1857 ile 1876 yılları arasında mayalanma olayında mikroorganizmaların görev aldığını keşfetmesi ile açıklığa kavuşmuştur. 1897 yılında Buchner tarafından parçalanmış maya hücrelerinin alkolik mayalanmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Buna karşın mayalanmanın sebebinin maya hücresi değil de içinde bulunan bir enzim olduğu sonraki araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Mayalanma olayının biyokimyasal olarak açıklanması ise biyoteknoloji alanındaki ilk bilimsel açıklama olarak kabul edilmiştir.

Bütün bu geçmişine rağmen biyoteknoloji kavramı ilk kez 1919 yılında Karl Ereky tarafından kullanılmıştır. Ereky, biyoteknoloji kavramını ham maddelerden ürün elde etmek için canlı mikroorganizmaların kullanılması olarak tanımlanmıştır. Bu ve benzeri tanımlarının haricinde biyoteknoloji kavramı birçok araştırmacı tarafından da farklı zamanlarda farklı şekillerde ifade edilmiştir.

Önemli biyoteknolojik gelişmeler 1953 yılında James Watson ve Francis Crick adlı araştırmacıların DNA’nın çift sarmal yapısını keşfi ile başlamıştır. Bu keşif yirminci yüzyılın en önemli bilimsel buluşlarından biridir çünkü DNA molekülünün yapısı ve yapısındaki değişmelerle canlılardaki özelliklerin farklılaştığının anlaşılması, canlıların yapılarında istenilen değişikliklerin gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. 1960’lardan sonra da biyoloji anlayışı değişmiş ve tüm organizmaları kullanmanın yanında organizmanın en küçük parçaları (biyolojik molekülleri) da kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemden sonra problemleri çözmek ya da kullanışlı ürünler elde etmek için hücresel ve biyomoleküler süreçlerin kullanımı, biyoteknoloji kelimesinin bu yeni anlamını daha iyi tanımlamıştır.

Avrupa Biyoteknoloji Federasyonu (EFB) biyoteknolojiyi ‘ürün ve hizmetler için doğal bilimler ve organizmalar, hücreler, ilgili parçalar ve moleküler analogların birleşmesi’ olarak görmektedir. EFB’nin tanımı hem ‘geleneksel veya eski’ hem de ‘yeni veya modern’ biyoteknolojiye uygundur. Geleneksel biyoteknoloji bira, şarap, peynir ve diğer gıdaları üretmek için yüzyıllardır kullanılan geleneksel yöntemlerle ilgilenirken ‘yeni’ biyoteknoloji, ‘geleneksel’ biyoteknolojik süreçlerin modern gelişimleriyle birlikte rekombinant DNA ve hücre füzyonu teknikleriyle genetik değişimin tüm metotlarını içermektedir.

Rekombinant DNA teknolojisiyle genetik yapısı değiştirilmiş olan organizmalar literatürde *genetiği değiştirilmiş organizmalar* (GDO), *genetik olarak modifiye edilmiş organizmalar* (GMO) ya da *transgenik organizmalar* gibi adlarla belirtilmekte iken bu organizmalara aktarılan genlere ise *transgen* denilmektedir. Bu organizmalar hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar olarak üç grupta incelenmektedir. Genetik yapısı değiştirilmiş olan organizmaların kullanılması ile ortaya çıkan ürünler de genetiği değiştirilmiş ürünler (GD-ürünler) ya da genetik olarak modifiye edilmiş ürünler (GM-ürünler) olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bilinmelidir ki ilaçlı ürün, hormonlu ürün ya da işlenerek besin yapısı değiştirilmiş olan ürün genetik yapısı değiştirilmiş ürün demek değildir. Aynı şekilde geleneksel ıslah ve seçim yöntemleri kullanılarak geliştirilen bitkiler ve hayvanlar ile hibrit tohumlar da genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) demek değildir.

Biyoteknoloji ile tıp, farmakoloji, tarım, hayvancılık, enerji, gıda üretimi ve çevre (kirlilik kontrolü) gibi çeşitli alanlarda uygulamalar yapılmakta, ticari gelişim ve kar için heyecan verici fırsatlar yaratılmaya devam edilmektedir.

GENETİK MÜHENDİSLİĞİ VE BİYOTEKNOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Genetik mühendisliği ve biyoteknolojinin tarihsel olarak gelişim basamaklarından bazıları şu şekildedir;

- M.Ö. 2000-4000: Mısırlılar ve Sümerliler tarafından maya kullanılarak ekmek ve bira yapılmış ayrıca şarap üretimi gerçekleştirilmiştir.
- M.Ö. 500: İlk antibiyotik olan küflü soya fasülyesi Çinliler tarafından yalın tedavisinde kullanılmıştır.
- 1590: Janssen mikroskobu icat etmiştir.
- 1665: Robert Hooke, ilk mikroskop altında mikroskopik yapıları gözlemlemiş ve ilk kez hücre kelimesini kullanmıştır.
- 1675: Anton van Leeuwenhoek kendi geliştirdiği mikroskopla mikroorganizmaları (bakteriyi) keşfetmiştir.
- 1830: İskoçyalı hekim Robert Brown bitki hücrelerinde ışık geçirmeyen bir alan tespit etmiş ve ona çekirdek adını vermiştir.
- 1833: İlk enzim (diastaz) izolasyonu yapılmıştır.
- 1839: Schleiden ve Schwann en küçük canlı yapı taşı olarak hücreyi tanımlamışlardır.

- 1857: Louis Pasteur fermantasyona mikroorganizmaların sebep olduğunu kesin bir dille ifade etmiştir.
- 1857: Biyologlar, ilk kez bölünen hücrelerde küçük çubuk benzeri yapılar tespit etmişlerdir. Belli renkteki boyaları soğurma özelliklerinden dolayı bunlara kromozomlar (renkli yapılar) denilmiştir.
- 1866: Gregor J. Mendel bahçe bezelyeleri üzerinde yaptığı çalışmalar ile genetiğin temel yasalarını belirlemiştir.
- 1869: İsviçreli biyolog Johann Freidrich Miescher şimdi DNA denilen, nükleik asiti izole etmiştir.
- 1871: DNA ilk kez Ren Nehri alabalığı sperminde tespit edilmiştir. Ancak, onun asıl rolü belirlenememiştir.
- 1877: Robert Koch bakterileri boyayarak ayırıştırma ve karakterize etmeye imkan sağlayan bir yöntem geliştirmiştir.
- 1879: Alman bir biyokimyacı olan Albrecht Kossel nükleik asitin yapısında bulunan adenin, timin, guanin, sitozin ve urasil organik bazlarını keşfetmiştir.
- 1882: Belçikalı biyolog Eduard van Beneden her türün karakteristik olarak özel bir kromozom sayısına sahip olduğunu keşfetmiştir.
- 1885: Theodor Escherich tarafından E.coli bakterisi tanımlanmıştır.
- 1902: Walter Sutton çekirge spermi ile yaptığı çalışmalarında eşli kromozomların ayrıldıklarında her çiftin bir üyesinin başka bir hücreye gittiğini rapor etmiştir.
- 1907: Doku kültür teknikleri geliştirilmiştir.
- 1909: Danimarkalı botanikçi Wilhelm Ludwig Johannsen gen kelimesini kullanmıştır.
- 1911: Peyton Rous ilk kez kansere yol açan bir virüs keşfetmiştir.
- 1914: Manchester'da, bakteriler ilk defa atık işlemede kullanılmıştır.
- 1919: Biyoteknoloji terimi ilk kez Macar bir mühendis olan Karl Erecky tarafından kullanılmıştır.
- 1919: Thomas Hunt Morgan, XY erkek ve XX dişi kromozomlarını keşfetmiş ve bazı özelliklerin cinsiyete bağlı olduğunu öne sürmüştür. Sonra, gen mutasyonlarının mekanizmasını açıklamıştır.
- 1920: Evans ve Long insan büyüme hormonunu keşfetmişlerdir.

- 1923: F. G. Banting ve J. J. Macleod tarafından insülin tespit edilmiştir.
- 1927: Muller, X-ışınları ile yaptığı mutasyonlarda genetik hastalıkların sonraki bireylere geçebileceğini ispatlamıştır.
- 1928: Fredrick Griffith bakteriler üzerinde yaptığı bir çalışma ile kalıtsal materyalin hücreden hücreye transfer edildiğini tespit etmiştir.
- 1928: Alexander Fleming, penisilini bir antibiyotik olarak keşfetmiştir.
- 1928: Mısır kurdu kontrolü için formülize edilmiş *Bacillus thuringiensis* (Bt) test denemesi Avrupa'da başlamıştır. Bu biopestisidin ticari üretimi 1938 yılında Fransa'da başlamıştır.
- 1930: Elektron mikroskopunun icat edilmesi, araştırmacıların virüsleri incelemesine olanak sağlamıştır.
- 1930: Gen-Enzim teorisi, Haldane tarafından ileri sürülmüştür.
- 1937: Arne Tiselius Emerges tarafından elektroforez keşfedilmiştir.
- 1938: Warren Weaver tarafından "Moleküler Biyoloji" terimi ilk defa kullanılmıştır.
- 1941: Danimarkalı bir mikrobiyolog olan A. Jost tarafından ilk kez "Genetik Mühendisliği" terimi kullanılmıştır.
- 1941: G. W. Beadle ve E. L. Tatum bir gen-bir enzim ilişkisini ortaya çıkarmıştır.
- 1944: Oswald T. Avery ve arkadaşları pnomoniye neden olan *Streptococcus pneumoniae* bakterisi ile yapmış oldukları çalışmayla DNA'nın genetik bilgi taşıdığını göstermişlerdir.
- 1944: Waksman tüberküloza karşı etkin bir antibiyotik olan Streptomycin'i ayırtmıştır.
- 1949: DNA moleküllerinin dizilişinin birtakım kodlar yoluyla hücre büyümesini kontrol ettiği ortaya konmuştur.
- 1950: Dondurulmuş sperm kullanılması ile besi hayvanlarında yapay dölleme sağlanmıştır.
- 1950: Alfred Hershey ve Martha Chase proteinin değil DNA'nın kalıtım taşıyıcıları olduğunu kanıtlamak için radyoaktif *E. coli* bakterisini kullanmıştır.
- 1951: Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin ilk defa kristallografiyi ve X-ışınlarının kırılmasını kullanarak DNA yapısını belirlemiştir.

- 1953: James Watson ve Fransis Crick tarafından DNA'nın çift sarmal yapısı tespit edilmiştir.
- 1956: Tijo ve Levan, insanda 46 kromozom varlığını ispatlamışlardır.
- 1958: Matthew Meselson ve Franklin Stahl, DNA'nın eski dizisinin yeni dizi oluşumunu bir şablon olarak etkilediği ve eski kromozomların açılma sürecinde yeni DNA sentezinin oluştuğunu ortaya koymuştur.
- 1961: R. Holley, H. G. Khorana ve M. Nirenberg tarafından genetik kodlama ilk kez anlaşılmıştır.
- 1961: Francois Jacob ve Jacques Monod tarafından mRNA tespit edilmiştir.
- 1964: Nirenberg ve Khorana genetik kodu deşifre etmişlerdir.
- 1965: Harris ve Watkins tarafından fare ve insan hücreleri başarıyla birleştirilmiştir.
- 1968: H. G. Khorana ve M. W. Nirenberg genetik şifre ve protein sentez mekanizmasını keşfetmişlerdir.
- 1970: Daniel Nathans, Werner Arber ve Hamilton Smith tarafından DNA dizilerini belli yerlerden kesmek için kullanılan özel bir protein olan ilk restriksiyon enzimi ilk kez izole edilmiştir.
- 1972: İnsan DNA dizilimlerinin yüzde 99'unun şempanze ve gorillere benzediği keşfedilmiştir.
- 1972: Paul Berg ve Stanford virüs ve bakteri DNA parçalarını bir test tüpünde birleştirerek ilk rekombinant DNA molekülünü sentezlemişlerdir.
- 1973: Herbert Boyer ve Stanley Cohen kurbağa genlerini E.coli bakterisi ile birleştirerek ilk genetik mühendislik deneyini gerçekleştirmiştir.
- 1975: Kohler ve Millstein melezleme teknolojisini kullanarak antikorları üretmişlerdir.
- 1976: J. Michael Bishop ve Harold kansere neden olan onkogen olarak adlandırılan genleri bulmuştur.
- 1976: A.B.D'de rDNA teknolojisini araştırmak için Genentech adlı ilk şirket kurulmuştur.
- 1977: J. Shine tarafından ilk kez rekombinant DNA teknikleri kullanılarak bakterilerde insan büyüme hormonu üretilmiştir.
- 1977: K. Itakura ve arkadaşları rekombinant DNA tekniklerini kullanarak ilk insan genini klonlamıştır.

- 1977: William Rutter ve arkadaşları fare insülin genini izole etmiş ve bunu bakterilere aktarmışlardır.
- 1978: Goeddel, moleküler biyoloji tekniklerini kullanarak insan insülin geninin klonlanmasını gerçekleştirmiştir.
- 1978: Amerika'da ilk defa tüp bebek tedavisi uygulanmıştır.
- 1979: Biyoteknoloji şirketi Genentech Inc. sentetik insan büyüme hormonu geliştirmiştir.
- 1979: Gen haritalama tekniklerini kullanarak Y.W Kan ve Judy Chang kan hastalığı olan genetik mutasyon sorumlusu, beta talasemiyi bulmuşlardır.
- 1980: Virüsle savaşma interferonu klonlanmıştır.
- 1980: Farelere gen transferi ilk kez başarıyla uygulanmıştır.
- 1980: W. Gilbert ve F. Sanger, DNA'daki nükleotid dizi tespiti tekniğini geliştirmişlerdir.
- 1980: Amerika'da "petrol yiyen bakteri" olarak adlandırılan genetiği değiştirilmiş bakteri patentlenmiştir.
- 1981: Transgenik fare ve transgenik meyve sinekleri üretilmiştir. Bunlar mutasyon, gen ekspresyonları ve insan hastalığı çalışmaları için model sistemler olmuştur.
- 1981: Çinli bilim adamları tarafından balık (altın sazan balığı) klonlanmıştır.
- 1982: Moleküler biyoloji teknikleri ile sentezlenen insülin ilk kez piyasaya sürülüp satılmaya başlanmıştır.
- 1982: İlk rDNA hayvan aşısı Avrupa'da onaylanmıştır.
- 1983: Barbara McClintock tarafından bazı genlerin bir kromozomdan diğerine hareket edebildiği belirlenmiştir. Bunlar transpozon olarak adlandırılmaktadır.
- 1983: Genetik hastalıklardan biri olan Huntington hastalığı ilk kez haritalanan hastalık olmuştur.
- 1983: İlk kez farklı tür bitkilerin tohumlarına farklı bitki genleri aktarılmıştır.
- 1984: DNA parmak izi Alec Jeffreys tarafından keşfedilmiştir.
- 1985: R. K. Saiki tarafından Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR) tekniği geliştirilmiştir.

- 1986: İlk rekombinant aşı (sarılık) üretilmiştir.
- 1986: Kanser tedavisi için ilk ilaç olan interferon biyoteknoloji sayesinde üretilmiştir.
- 1986: Transgenik tütün bitkisinin sahadaki ilk testleri yapılmıştır.
- 1987: Virüse karşı dayanıklı domatesin sahadaki testi için onay verilmiştir.
- 1987: Bitkilerin üzerinde don oluşumunu inhibe eden genetiği değiştirilmiş bakteri, Frostban çilek ve patates üzerinde test edilmiştir.
- 1987: Biyokimyacı William Rutter ve onun Emerville Chiron şirketi hepatit B'ye karşı ticari olarak genetiği değiştirilmiş ilk aşısı üretmiştir.
- 1988: A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüleri insan geni programını oluşturmuşlardır. 1989: Böcek korumalı (Bt) pamuğun alan testi için onay verilmiştir.
- 1990: "İnsan Genom Projesi" Amerika başlangıçlı uluslararası bir proje olarak başlamıştır.
- 1990: İlk deneysel gen tedavisi, bağışıklık bozukluğu yaşayan 4 yaşındaki bir kızda başarıyla gerçekleştirilmiştir.
- 1990: Bebek mamasında kullanılmak üzere insan sütü proteinleri üretmek için kullanılan ilk transgenik inek sütü oluşturulmuştur.
- 1990: İlk böcek korumalı (Bt) mısır üretilmiştir.
- 1990: Genetik olarak değiştirilmiş ilk omurgalı olan alabalığın alan testi yapılmıştır.
- 1990: M. Rosenberg, ilk kez gen tedavisini gerçekleştirmiştir.
- 1990: Peynir yapımında kullanılan enzim kimozen besin sağlaması için piyasaya çıkarılan ilk genetik mühendisliği ürünü olmuştur.
- 1991: Göğüs kanserinin kalıtsal yapısında bulunan gen bulunmuştur.
- 1992: Kistik fibroz gibi kalıtsal hastalıklar için embriyoları test etme teknikleri geliştirilmiştir.
- 1993: K. B. Mullis ve M. Smith, dörtlü primer kullanarak nokta mutasyonunun düzeltilmesini sağlamıştır.
- 1993: Washington Üniversitesi'nden Jerry Hall insan embriyosunu klonlamıştır.
- 1993: İneklerdeki süt üretim artışı için sığır somatotropini (bst) onaylanmıştır.

- 1994: Transgenik bir bitkinin U.S. FDA tarafından ilk kez onaylanmasıyla Flavır- Savr domatesinin rakiplerine göre raf ömrünü arttırmıştır.
- 1996: Ökaryot bir organizma olarak kullanılan maya genomundaki DNA dizisinin tamamı belirlenmiştir.
- 1996: Avrupa Birliği tarafından genetik mühendisliği eseri olan soya fasulyesine onay verilmiştir.
- 1996: Fare genetik haritası çıkarılmıştır.
- 1996: Nörolojik bir hastalık için gen terapisinin ilk denemesi Yeni Zelanda'da yapılmıştır.
- 1996: Yetişkin bir koyundan alınan hücreden, Koyun Dolly klonlanmıştır. Bu klonlanan ilk organizmadır.
- 1997: King ve ark. tarafından biyolojik saat geninin klonlanması sağlanmıştır.
- 1997: Avrupa Birliği “yeni besinler tüzüğünü” onaylamıştır.
- 1997: E.coli'nin genom dizilimi belirlenmiştir.
- 1998: Yeni Zelandalı araştırmacılar tarafından Enderby sığır türünün sonuncusu olan Lady'nin klonu Elsie'yi oluşturmuştur.
- 1998: Embriyonik kök hücre başarılı bir şekilde büyümüştür. Bu hücre doku temelli terapilere yeni kapılar açmıştır.
- 1999: İnsan genomuna ait 22 nolu kromozomun nükleotid dizi tespiti yapılmıştır.
- 1999: G. Blobel, protein taşıma mekanizmasında intrinsik signalin rolünü tespit etmiştir.
- 1999: Yeni Zelandalı araştırmacılar sığır ve insanlarda görülen tüberküloz için yeni bir aşı geliştirilmiştir.
- 1999: Çinli bilim adamları dev panda embriyosunu klonlamıştır.
- 2000: Arabidopsis thaliana türüne ait bir bitki genomunun ilk tam haritası çıkarılmıştır.
- 2000: Menenjitte sebep olan “Neisseria Meningitidis” bakterisinin 2.18 milyon bazdan oluşan genomu belirlenmiştir.
- 2000: “Altın Pirinç” yetersiz beslenen insanların sağlığının iyileştirilmesi ve bazı körlük türlerinin önlenmesi umuduyla gelişmekte olan ülkelerde kullanılmıştır.

- 2002: Araştırmacılar bir kanser çeşidi için ilk koruyucu aşından (rahim ağzı kanserine karşı) başarılı sonuçlar elde ettiklerini duyurmuşlardır.
- 2002: Japon kirpi balığı genomu çıkarılmıştır. Kirpi balığının genomu herhangi bir omurgalıdaki bilinen en küçük genomdur.
- 2003: İnsan genomunda yer alan bütün genlerin yeri ve dizisi belirlenmiştir.
- 2004: Kanser için ilk anti-anjiogenik ilaç olan Avastin onaylanmıştır.
- 2004: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü biyoteknolojinin geleneksel tarım yöntemleri için tamamlayıcı bir araç olduğunu, gelişmekte olan ülkelerdeki yoksul çiftçi ve tüketicilere yardımcı olabileceğini onaylamıştır.
- 2004: Tıp Bilimleri Enstitüsü Ulusal Akademisi biyoteknolojik ürünlerin diğer tekniklerle oluşturulan ürünlerden daha riskli olmadığını belirtmiştir.
- 2004: Tavuk genom haritası çıkarılmıştır.
- 2004: İlk klonlanmış hayvan, bir kedi yavrusu, sahibine teslim edilmiştir.
- 2004: Laboratuvar sıçanının genom haritası çıkarılmıştır.
- 2004: Kanadalı biyoteknoloji şirketi Iogen biyoteknolojik enzimler ve buğday samanı ile yakıt üreten, biyoetanolün ilk ticari üretimini ve teslimatını yapmıştır.
- 2005: Georgia Üniversitesi'ndeki araştırmacılar bir karkas hücresinden başarılı bir şekilde inek klonlamışlardır.
- 2005: Yeni genom dizisi bilgileri kullanılarak grip virüsü kısmen sentezlenmiştir.
- 2005: Harvard Üniversitesi bilim adamları füzyon yoluyla deri hücrelerini embriyonik kök hücrelerine çevirmedeki başarıyı raporlamışlardır.
- 2005: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) biyoteknolojik gıdaların insan sağlığına ve gelişimine katkıda bulunabilir olduğunu Modern Gıda Biyoteknolojisi, İnsan Sağlığı ve Gelişimi'ne raporlamışlardır.
- 2005: Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü liderliğindeki bilim adamları konsorsiyumu 12 yaşındaki Boxer cinsi köpeğin genom haritasını çıkarmışlardır.
- 2006: Dow AgroSciences, Amerika Dietetik Kurumu Veterinerlik Biyolojisi kurumundan bitkiden aşı yapma konusunda ilk ruhsatı aldıklarını

duyurmuştur. Sözkonusu aşı kümes hayvanlarını Newcatle hastalığından korur ve bu aşı ruhsat alan ilk bitkisel aşıdır.

- 2006: Araştırmacılar yüksek seviyede omega-3 yağ asidi üreten domuzlar geliştirmişlerdir.
- 2007: Her tür genin faaliyetini durdurabilen özel bir tür RNA keşfedilmiştir.
- 2009: Amerika Birleşik Devletleri'nde embriyonik kök hücre çalışmalarına izin verilmiştir.
- 2011: Bu tarihten itibaren birçok genetik test kullanılır hale gelmiştir.

Biyoteknolojinin Uygulama Alanları

Biyoteknoloji klasik ve modern biyoteknoloji uygulamaları olarak ikiye ayrılmaktadır.

Klasik Biyoteknoloji Uygulamaları

Binlerce yıldır insanlar mikrobiyal fermantasyonla bira, şarap, peynir, yoğurt ve ekmek gibi ürünleri elde etmek, gıdaları salamura yapmak için farkında olmadan biyoteknolojiden yararlanmışlardır. Günümüzde bu uygulamalar klasik biyoteknoloji uygulamaları olarak geçmektedir. Klasik biyoteknolojide istenen ürünleri elde etmek için canlı hücreler ya da üretim mekanizmalarının moleküler parçaları mevcut şekliyle kullanılmaktadır. Canlı hücreler en bilinen kullanımıyla mayalar, bakteriler, küf ve şapkaklı mantarlar ve algler gibi tek hücreli mikroorganizmalardır. Biyomoleküler parçalar olarak en sık kullanılanlar ise biyokimyasal reaksiyonları katalize eden proteinler olan enzimlerdir.

1800'lü yılların ortasında, mikroorganizmaları ve bunların biyokimyasal mekanizmalarının bu yararlı ürünleri üretmekten sorumlu oldukları keşfedildiğinde mikrobiyal fermantasyonun kullanımı büyük oranda genişlemiştir.

Ayrıca geleneksel ıslah metotları ile canlıların doğal çoğalma süreçlerinden yararlanılarak türler arasında istenilen özellikler aktararak yeni tarımsal çeşitler elde edilmiştir.

Modern Biyoteknoloji Uygulamaları

1919 yılından itibaren 1970'li yıllara kadar olan dönemde biyoteknoloji kavramı daha da geliştirilmiş ve uygulama alanları artmıştır. Ancak, modern anlamda biyoteknoloji çalışmaları hala göze çarpmamaktadır. 1970'lerden günümüze kadar

olan dönem ise “Modern Biyoteknoloji Dönemi” olarak ifade edilmektedir. Artık, canlıların DNA ve RNA’larında var olan bazların sıralanışlarının belirlenerek gen haritalarının çıkarılması sonucu genlerde istenilen değişikliklerin ve organizmalar arası gen aktarımlarının yapılması ile çok farklı uygulamalar yapılabilmektedir. Günümüzde mikroorganizmalardan da yararlanarak çeşitli üretim teknikleriyle yeni ilaç ve aşılar üretilmekte, bazı genetik hastalıklar teşhis edilmekte ve gen tedavisi ile iyileştirilmekte, virüse bağlı hastalıklar kontrol altına alınmakta, bazı hormon ve enzimler üretilmekte, yapay döllenme sağlanabilmekte, üretim maliyetleri düşürülüp tarım ve hayvancılıkta verim artırılmakta, gıdaların beslenme değerleri iyileştirilmekte, bakterilerle ayrışabilen plastikler geliştirilmekte, hava ve su kirliliği önlenmekte, canlılarda klonlama ve bunlar gibi daha pek çok uygulama yapılabilmektedir. Bu uygulamalar modern biyoteknoloji uygulamalarıdır ve insanların bugünü ve yarını için büyük önem taşımaktadır.

Biyoteknolojinin; tıbbi ve sağlık hizmetleri, tarım ve hayvancılık, gıda, endüstri ve çevre olmak üzere beş temel uygulama alanı bulunmaktadır.

Tıbbi ve Sağlık Hizmetleri

Birçok hastalık yeni biyoteknoloji temelli teşhis araçları sayesinde daha hızlı ve kesin olarak belirlenebilmektedir. Ayrıca biyoteknoloji sayesinde yeni tedaviler geliştirilmiş ve bazı hastalıkların tedavisi mümkün olmuştur. Biyoteknolojinin uygulanabildiği iyileştirici tedavi gelişmelerinden bazıları şunlardır:

Doğal ürünlerin kullanımı: Yaşayan birçok organizma bizim için iyileştirici tedavi değeri olan bileşimler üretmektedir. Örneğin, birçok antibiyotik doğal olarak oluşan mikroorganizmalardan üretilmekte ve piyasada bulunan birçok ilaç bitkilerden yapılmaktadır. Birçok bitki ve hayvan yeni ilaçların kaynağı olarak araştırılmaktadır. Özellikle zengin doğal ortamıyla okyanuslar potansiyel yeni ilaçlar sunmaktadır. Yaraları iyileştirebilen, tümörleri yıkabilen, iltahabı önleyebilen, acıyı azaltabilen ve mikroorganizmaları öldürebilen bileşimler içeren yeni organizmalar keşfedilmiştir.

Kayıp proteinlerin yerine konması: Bazı hastalıklar, hasarlı genlerin vücudun ihtiyacı olan proteinleri ya da yeterli proteinleri üretmemesinden kaynaklanır. Bugün, eksik proteinleri üretmek için biyoteknolojiden yararlanılmaktadır. Hemofili hastalarında eksik olan ve kan pıhtılaşma sürecini sağlayan Faktör VIII proteini ve kandaki glukoz seviyesini düzenleyen insülin hormonu gibi.

Gen Terapisi: Gen terapisi, DNA veya RNA gibi ilişkili molekülleri kullanarak hastalıkları tedavi fırsatları sunmaktadır. Örneğin, eksik proteinlerin günlük olarak enjekte edilmesi yerine, hastanın vücudundaki hasarlı geni değiştirerek gene-

tık bozukluğu düzeltip vücudun kendi kendine proteinleri üretmesini sağlamaya çalışılmaktadır. Bazı genetik hastalıklar, gen koyma terapisi yoluyla düzeltilmeye yatkındır. Tıp araştırmacıları aynı zamanda gen terapisinin kalıtsal genetik bozukluklardan başka hastalıkları da tedavi edebildiğini keşfetmişlerdir. Kanserler, doğuştan oluşan bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıklar, kronik kalp bozuklukları, sinir sistemi bozuklukları ve AİDS hastalığında başlangıç genleri veya geçici gen terapisini kullanmışlardır.

Organ Nakli (Xenotransplantation): Organ nakli, hayatı tehdit eden kalp, böbrek ve diğer organların yetersizliklerinde yararlı bir tedavi sağlamaktadır. Ancak burda önemli bir sorun olarak bağışıklık sisteminin kendini korumasından kaynaklanan nakil edilen organı vücudun kabul etmemesi durumu ortaya çıkmaktadır. Bu durumu önlemek için en ümit verici metod çeşitli genetik değişiklikler olabilir. Hayvanları tedavi edici hücreler ve organ vericisi kaynağı olarak kullanmak umut vericidir. Hayvanlara hasta insanların genetik materyallerinin eklenmesi ile hasta insanlara nakledilen hayvan organlarının vücuda uyum sağlaması ve organların düzgün çalışması amaçlanmaktadır. Ancak, hayvanlardan insanlara organ nakli yapılması bir etik problem olarak görülmektedir.

Kök Hücre Tedavisi: Kök hücreler bedenin geri kalan hücrelerinden farklıdırlar. Kök hücreler, neredeyse sonsuza dek bölünme ve çoğalma yeteneğine sahip, özelleşmemiş (farklılaşmamış) ancak özelleşmiş (farklılaşmış) hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahip olan hücreleridir. Kök hücreler birkaç şekilde elde edilebilir; dört-beş günlük embriyoların blastosist yapısındaki iç hücre kütesinden (inner cell mass), göbek kordon kanından ve embriyo yaklaşık sekizinci haftada fetüs halini aldıktan sonra (erişkin kök hücreleri) ilik kemiğinden. Kök hücreler biyoteknoloji çalışmalarında kullanılmaktadır. Ancak kök hücrelerin, embriyolardan elde edilmesi önemli bir etik problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlaç Üretimi: Hastalıklardan korunmada, az maliyetli, etkin ve güvenli ilaç üretiminde biyoteknolojiden yararlanılmaktadır. Ayrıca, biyoteknoloji araştırmacıları hastalar için doğru ilaç ve dozunu belirlemek için gen bazlı araştırmalar yapmaktadırlar. Bu kişiselleştirilmiş bir tedavi tarzıdır. Bu yöntem, özellikle kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda önem kazanmaya başlamıştır. Ayrıca, örneğin önemli bir ilaç olan ve insanlar arasında sık olarak kullanılan insülin. İnsülin pankreastan salgılanan ve glikoz metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. insülini üretemeyen bireylerde **şeker hastalığı** görülmektedir. Bu durumdaki hastalar yeteri miktarda insülin üretemez ve insülini ilaç olarak almak zorunda kalırlar. **İlaç olarak alınan insülin E.coli** denilen bakteriler kullanılarak günümüzde biyoteknolojik yöntemlerle üretilmektedir. Bu sayede çok miktarda ve daha ucuz insülin elde edilebilmektedir.

Aşı Üretimi: Aşılar, vücudun enfeksiyonları tanınmasına ve onunla savaşmasına yardımcı olan antikorları yaratmak için bir virüs veya bakterinin zayıflatılmış halidir. Biyoteknoloji bize mevcut aşıların geliştirilmesini ve rahim kanserine yol açan virüsler gibi enfeksiyon etkenlerine karşı yeni aşıların üretilmesine de olanak sağlamaktadır.

Antibiyotik Üretimi: Hastalıkların bakteri ve mantarlarla tedavi edilmesi çok eskilere dayanmaktadır. Buna rağmen ilk defa 1901 yılında Emmerich ve Löwc adlı araştırmacılar, *Bacillus pyocyaneus*'un ve bugün *Pseudomonas aeruginosa* olarak adlandırılan bakterinin başka bakteri sporlarını öldürebildiğini keşfetmişlerdir. Ancak "Pyocyanase" adı verilen bu antibiyotik o yıllarda sürekli ve aynı kalitede elde edilememiştir. 1928 yılında Fleming adlı bir araştırmacı kan çıbanına yol açan *Staphylococcus aureus* ile çalışırken *Penicillium* küf mantarını izole etmiş ve bu yeni maddeye "Penicilline" adını vermiştir. Bu tarihlerde de penisilinin elde edilmesi çok kolay bir iş değildi. Çünkü çekilen zahmet ve harcanan zamana göre elde edilen penisilinin miktarı az olmaktaydı. Penisilinin, G (+) bakterilere karşı etkin olan bir antibiyotik olduğu günümüzde bilinmektedir. 1943 yılında Waksman bir tavuğun kursağından *Streptomyces griseus*'u izole ederek G (-) bir bakteri olan tüberküloz basiline karşı etkili olan "Streptomisin"i elde etmiştir. Daha sonraları ise *Streptomyces rimosus* izole edilerek "Terramisin" elde edilmiştir.

Mikroorganizmaların kullanılarak antibiyotik üretilmesi yönünde ki bu gelişmeler insanlık için önemlidir. Ancak üretilen antibiyotığın aynı kalitede, devamlı ve çok olarak üretilmesi de o derece önemlidir. Dolayısıyla biyoteknoloji buna olanak sağlamaktadır.

Biyoteknolojinin Bitkisel Üretimde ve Hayvancılıkta Kullanımı

Özellikle bakteri ve virüs kökenli genlerin aktarılmasıyla bitkilerin genetiğinin değiştirilmesindeki amaçlar; bitkileri ot öldürücülere (herbisit), zararlı böceklerle, hastalıklara, tuzluluk ve kuraklığa karşı daha dirençli yapmak, üretim maliyetlerini daha aza indirmek, ürünün görünüşünü, besin değerini ve dayanıklılığını artırmak suretiyle ürünün kalitesinin yükseltmek, pahalı ilaç ve aşıları bitkiler üzerinde üreterek daha ucuz ve bol olarak elde etmek olarak açıklanabilir.

Gen teknolojisi alanındaki gelişmeler ve bununla birlikte bitki biyoteknolojisi özellikle 1980'li yıllardan itibaren hız kazanmıştır. İlk transgenik bitki olan uzun raf ömürlü domates, FlavrSavr adı ile 1996 yılında piyasaya sürülmüştür. Uzun raf ömürlü FlavrSavr domatesi pazarlama stratejilerindeki yanlışlıklar ve tüketiciler tarafından fazla tutulmaması nedeniyle üretimden kalkmıştır. Genetiği değiştirilmiş bitkiler ABD'de geliştirilmiştir ve en fazla olarak da ABD'de ekil-

mektedir. ABD’de işlenmiş tüm gıdaların yarısından fazlası genetiği değiştirilmiş soya, mısır, pamuk, kanola (kolza) ve patates ürünleri içrmektedir. 1996 yılında 1,7 milyon hektar olan genetiği değiştirilmiş ürünlerin ekim alanları, 2007 yılında yaklaşık 116 milyon hektara ve 2016 yılı itibarıyla de 185,1 milyon hektara kadar ulaşmıştır. 2008 verilerine göre, dünyada ekilen genetiği değiştirilmiş bitkilerin ekim alanının % 62,5’i ABD, % 21’i Arjantin, % 15,8’i Brezilya, % 7,6’sı Kanada, % 7,6’sı Hindistan, % 3,8’i Çin, % 2,7’si Paraguay ve % 1,8’i Güney Afrika’dadır. Geri kalanı da Uruguay, Bolivya, Filipinler, Burkina Faso, Mısır, Meksika, Kolombiya, Şili, Honduras, Avustralya, İspanya, Portekiz, Fransa, Almanya, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Romanya, Ukrayna ve Polonya’da olmak üzere genetiği değiştirilmiş ürün ekimi yapılmaktadır. Günümüzde dünyada en çok ekimi yapılan genetiği değiştirilmiş bitkiler sırasıyla soya, mısır, pamuk ve kanola (kolza) dır. Patates, kabak, patlıcan, papaya, alfalfa, ayçiçeği, tütün, şeker kamışı, şeker pancarı, pirinç, buğday, mercimek, fasulye, nohut, hindiba, kavun, muz, elma, yonca, keten, tatlı biber, domates, kavak ağacı, okaliptüs, karanfil, petunya ve gül de genetik yapısı değiştirilmiş olan ve az da olsa ekilen diğer bitkilerdir.

Tarım sektörü açısından ise Türkiye’de bugüne kadar genetik olarak modifiye edilmiş (transgenik) hiçbir bitki çeşidine tescil ve üretim izni verilmemiştir. Sadece tarımsal araştırma enstitülerindeki tarla denemeleri dışında transgenik üretimi de yapılmamaktadır. Ancak 1998 yılında Tarım Bakanlığı’na bağlı Araştırma Enstitüleri tarafından genetiği değiştirilmiş bitkilerin alan denemeleri yapılmaya başlanmıştır. 1999 yılında da Pamuk Araştırma Enstitüsü tarafından Nazilli’de herbisite dayanıklı ve Harran Tarımsal Araştırma Enstitüsü tarafından da Akçakale’de herbisite ve yeşil ile pembe kurta dayanıklı transgenik pamuk, Çukurova Tarımsal Araştırma Enstitüsü tarafından Adana’da yeşil ve pembe kurta dayanıklı pamuk ve mısır koçan kurdu ile mısır kurduna dayanıklı transgenik mısır, Patates Araştırma Enstitüsü tarafından Niğde’de patates böceğine dayanıklı transgenik patatesin alan denemeleri yapılmaya başlamıştır. Bu ürünlerin risk değerlendirmesi yapılması için gerekli gözlem ve ölçümler yapılmaktadır.

Hayvancılıkta modern biyoteknolojinin uygulamaları ise, hayvanlar üzerinden aşı, ilaç, hormon vb üretilmesi ve özellikle süt üreten hayvanlarda bazı proteinlerin bu yolla üretilmesi, hayvanlar üzerinde doğrudan yapılan çalışmalar olarak söylenebilir. Genel olarak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar verimlilik, ürün kalitesi, ıslah ve mikrobik güvenlik üzerinedir.

Özellikle hayvan embriyolarına gen transferlerinden; et, süt, yumurta, döl vs. miktarları artırılabilen ve bunlarda değişiklik yaparak da yağsız et, laktozsuz süt ya da sütle salgılanarak bazı terapötik (tedavi edici) ürünler elde edilebilme, hayvanların çabuk büyüme ve gelişmeleri sağlanabilmekte, hastalıklara karşı daha

dirençli ırklar elde edilebilmekte, genotip yapıları değiştirilerek farklı genotip ve fenotipe sahip hayvanlar oluşturulabilmektedir. Türkiye’de hayvancılık alanında yapılan GDO çalışmalarının tümü araştırma düzeyinde olup üreticiye ya da tüketiciye yansıyan bir çalışma bulunmamaktadır. Genetiği değiştirilmiş hayvanların üretimi yasaklanmıştır.

Gıda Üretimi Biyoteknolojisi

Biyoteknoloji yeni ürünler sağlayarak, maliyetleri düşürerek ve gıda üreticilerinin uzun süredir güvendiği mikrobiyal süreçleri geliştirerek gıda sanayisini etkilemeye devam etmektedir. Gıda üretiminde mikroorganizmaların önemli bir yeri vardır. Kullanılan enzimler ve gıda katkı maddeleri için gereklidirler. Örneğin enzimler kullanılarak üretilen ve önemli bir endüstriyel biyoteknoloji ürünü olan fruktoz şurubu, içecek ve şekerlemelere daha fazla tat verdiğinden dolayı gıda üretimde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca gıda güvenliğinin sağlanması için toksinleri ve mikroorganizmaları yok etmede de biyoteknolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Enzim teknolojileri, geleneksel fermantasyon süreçlerinin üretim verimliliğini artırırken aynı zamanda da yeni endüstriyel süreçlerin gelişmesine de yol açmıştır.

Endüstriyel Biyoteknoloji

Endüstriyel biyoteknoloji gıda, tekstil, kağıt ve kağıt hamuru ve sanayide kullanılmaktadır. Bu alanlar için gerekli olan biyolojik temelli kimyasal birçok maddenin üretiminin daha etkin yapılmasını sağlamaktadır. Mikrobiyal biyokütle üretimi (ekmek mayası gibi), enzimler, amino asitler, vitaminler, yüksek fruktozlu şurup, yarı sentetik penisilinler, nişasta vb. maddeler biyoteknolojik olarak hem daha ekonomik hem de çevreye daha az zarar vererek ticari olarak üretilebilmektedir. Biyoteknolojik olarak üretilebilen kimyasalların %30’u insanlar tarafından tüketilen kimyasallardır.

Çevresel Biyoteknoloji

Çevresel bozulma konusundaki endişelerin artmasıyla çevresel biyoteknoloji alanında da gelişmeler hız kazanmıştır. Bu alan büyük ölçüde mevcut ürün ve süreçlere karşı yeni ve “daha yeşil” alternatiflerin geliştirilmesi ile ilgilidir. Çevresel biyoteknoloji, kirlilik kontrolü, toksik atıkların imhası, atık madenciliği ve düşük tenörlü cevherden metal dönüşümü gibi daha pek çok uygulamada canlı organizmaların kullanılmasını öngörmektedir. Çevre mühendisleri, tehlikeli

atıkların bulunduğu topraklarda bulunan bakterilerin aktivitelerini harekete geçirerek ya da toprağa yeni bakteri ekleyerek toprak kirliliğini önlemeye çalışmaktadırlar. Bakteriler bulunduğu yerlerdeki tehlikeli atıkları yiyerek, bunları zararsız yan maddelere çevirir daha sonra da normal popülasyon seviyelerine düşerler. Örneğin, kağıt üretimi sanayinde açığa çıkan zararlı maddelerin temizlenmesinde bir tür mantar kullanılmaktadır. Madencilik gibi bir sektörün faaliyetleri de aşırı çevresel bozulmaya neden olmaktadır. *Thiobacillus ferrooxidans* gibi bakteriyel türler metalleri doğrudan çözebilirler.

Çevresel etkilerin azaltılmasına yol açan biyoteknolojik gelişmeler maden endüstrisi ile sınırlı değildir. Biyoteknoloji, petrol endüstrisi için çevre dostu teknolojilerin geliştirilmesinde de etkili olmuştur. Bakteriyel bir tür *Xanthomonas campestris* tarafından üretilen “ksantan zımbı” erişilemeyen gözeneklerde sıkışan yağın geri kazanılmasını kolaylaştırmaktadır.

Fosil yakıt rezervleri azaldığından ve petrol ürünlerinin maliyeti arttığından, alternatif olarak kullanılacak yakıt arayışları hız kazanmıştır. Etanol, yakıt kaynağı olma potansiyeli nedeniyle son yıllarda büyük ilgi odağı olmuştur. Etanol biyolojik olarak basit bir dönüşüm reaksiyonu ile üretilebilir. Örneğin, şeker kamışı ve mısır kullanılarak mikroorganizmalar yardımıyla anaerobik koşullar altında şekeri alkole dönüştürerek biyoetanol gibi yakıtlar üretilmeye başlanmıştır.

Çevre biyoteknolojisinde biyolojik yakıtlar, yenilenebilir enerji kaynaklarının kullanımı için bitki ve hayvan ürünlerinden tam olarak faydalanılmaktadır. Her canlı organizma (hayvanlar, bitkiler, bakteri ve diğerleri) yaşamak için besinleri sindirir ve sonuç olarak bir atık ürün oluşturur. Değişik organizmalar, değişik tipte besinlere ihtiyaç duymaktadırlar. Oluşan atık ürünlerde farklı olmaktadır. Bu biyokütlelerin daha verimli kullanılması ile biyoetanol ve biyodizel dahil olmak üzere yüksek kalitede biyoyakıtlar üretilmektedir.

Kaynaklar

- Acharya, R. (1999). 'The Emergency and Growth of Biotechnology' Experiences in Industrialised and Developing Countries. New Horizons in the Economics of Innovation.
- Akkaya, A. & Pazarlıoğlu, N. (2014). 21. Yüzyılın Anahtar Teknolojisi: Beyaz Biyoteknoloji. Kırıkkale Üniversitesi Bilimde Gelişmeler Dergisi, 1(1), 22-33. <http://dergipark.gov.tr/kka-lebgd/issue/10143/124720>
- Arda, M. & Yardımcı, H. (2005). *Modern Biyoteknoloji Uygulamaları-Hayvancılıkta Modern Biyoteknoloji Uygulamaları*. Ankara: T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü.
- Arda, M. (1995). *Biyoteknoloji (Bazı Temel İlkeler)*. Ankara: Kükem Derneği Bilimsel Yayınları.
- Atsan, A. & Kaya, T. E. (2008). Genetiği Değiştirilmiş Organizmaların (GDO) Tarım ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi, 22(2), 1-6.
- Bhatia, S. C. (2005). *Textbook of Biotechnology*. India: Atlantic publishers and distributors.
- Bud, R. (1989). Janus-Faced Biotechnology: An Historical Perspective. Trends in Biotechnology, 230-233.
- Çelik, V. & Balık, D.T. (2007). Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar (GDO). Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 23(1-2), 13-23.
- Demir, A., Seyis F. & Kurt O. (2006). Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar: 1. Bitkiler. OMÜ Zir. Fak. Dergisi, 21(2), 249-260.
- Demirkol, K. (2011). *GDO: Çağdaş Esaret* (2. Basım). İstanbul: Kaynak Yayınları.
- Dilsiz, N. (2004). *Moleküler Biyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Eser, V. & Kılıçarslan, H. (2005). Modern Biyoteknoloji Uygulamaları-GDO'lar ile İlgili Sorular ve Cevaplar. Ankara: T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü.
- Görkey, Ş., Kutlay, N., Gül, R. T. B., Güven, T., Sert, G., Gün, M. & Erzik, C. (2009). Kök Hücre Araştırmalarının Etik ve Hukuk Boyutuna İlişkin Rapor. Türkiye Biyoetik Derneği Kök Hücre Araştırmaları ve Uygulamaları Kurulu. [https://doi.org/10.1016/S0160-791X\(01\)00012-4](https://doi.org/10.1016/S0160-791X(01)00012-4).
- Kıymaz, T. & Tarakçıoğlu, M. (2002). Biyoteknoloji Alanındaki Gelişmelerin Yansımaları ve Türkiye'nin Politika Seçenekleri. Ankara: DPT 42. Yıl Özel Sayı.
- Kızıroğlu, İ. (2004). *Genel Biyoloji Canlılar Bilimi*. Ankara: Birlik Matbaacılık-Yayıncılık.
- Mehta, M. D. & Gair, J. J. (2001). Social, Political, Legal and Ethical Areas of Inquiry in Biotechnology and Genetic Engineering. Technology in Society, 23(2), 241-264.
- Özcan, S. & Sancak, C. (2005). Modern Biyoteknoloji Uygulamaları-Modern Biyoteknolojinin Bitkisel Üretimde Kullanımı. Ankara: T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü.
- Pamir, M. H. (1985). *Fermentasyon Mikrobiyolojisi*. Ankara: Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, No: 936.
- Pathak, R. (2007). *Introduction to Biotechnology*. India: Atlantic Publishers and Distributors.
- Smith, J. E. (2004). *Biotechnology*. UK: Cambridge University Press.
- Strickland, D., Carstou, D., Dyck, E. V., Glenn, B., Littlehales, C. & Massey, A. (2007). Guide to Biotechnology. Biotechnology Industry Organization (BIO).
- Uzogara, S. G. (2000). The Impact of Genetic Modification of Human Foods in the 21st Century: A Review. Biotechnology Advances, 18, 179-206.

9. BÖLÜM

BİYOETİK

Dr. Zeynep YÜCE - Kafkas Üniversitesi

POTANSİYEL RİSKLER VE BİYOETİK YAKLAŞIMLAR

Diğer bilim alanlarında olduğu gibi biyoteknolojik çalışmaların da temel amacı insanlığın yararına olacak buluşlar yapmaktır ancak bazen istenmeden de olsa insanlığa zarar verebilecek sonuçlar çıkabilmektedir. Başlangıçta canlıların tamamını ya da bir kısmını kullanarak yaşam kalitesini artırmak için geliştirilen gen teknolojileri günümüzde endişeyle karşılanır olmuştur çünkü biyoteknoloji ile üretilen ürünlerin gözlenebilen yararlarının yanı sıra hemen gözlenemeyen zararlarının iç içe geçmiş olması ya da bu teknolojinin kötüye kullanılması olasılıkları nedeniyle tehlikeli olması söz konusudur. Dolayısıyla biyoteknoloji diğer birçok teknolojiden farklı olarak daha dikkatli olunması gereken bir alandır. Bundan dolayı genetik yapısı değiştirilmiş organizmalar (GDO) da ilk ortaya çıktıkları andan itibaren ‘özel’ ürünler olarak muamele görmüştür.

Biyoteknolojideki ilerlemeler ile özellikle tıp ve sağlık hizmetleri alanlarındaki gelişmelerin yanı sıra, tarımsal biyoteknoloji sayesinde daha fazla verimlilik ve daha az böcek ilacının kullanılacağı göz önüne alındığında bu alandaki yeniliklere karşı çıkmak zordur. Ancak bu teknolojinin sonraki aşaması hiç kuşkusuz bu teknolojinin insanlar üzerinde uygulanması olacaktır. İnsan genetik mühendisliği, yeni bir tür öjeni olasılığını ve insan doğasını değiştirme olanağını ortaya çıkarmaktadır. Günümüzde tartışılan ise ‘rDNA teknolojisinin bir başlangıç mı yoksa son nokta mı’ olduğudur.

Biyoteknoloji ve GDO’ların Potansiyel Riskleri

Biyoteknolojiye dair en önemli sorunlar çevre-insan sağlığı üzerindeki etkilerden, sosyo-ekonomik şartlar ve dinsel-ahlaki değerlere kadar çok geniş perspektifte değişmektedir. Ortaya çıkan bazı ahlaki ve etik durumlar daha çok belirsizlik, risk, güvenlik ve ticari bakımdan endişelere neden olmaktadır.

Biyoteknolojinin yanlış olduğuna dair iddialar özünden ve sonuçlarından dolayı olduğu yönündedir. Öncelikle biyoteknolojinin özünden ve sonuçlarından kaynaklandığı düşünülen iddialar birbirinden ayrılmalıdır. Sonrasında da biyoteknolojinin doğal olmadığı ve yaşayan canlılara karşı saygılı olmadığına dair iki temel soruna dikkat çekilmektedir. Biyoteknolojinin doğal olmadığı ile ilgili iddiaların etikliği çok azdır çünkü sağlam olmayan nedenlere dayanmaktadır. Riskin ise bazen tek başına ahlaki ya da etik bir konu olmadığı belirtilmektedir çünkü bazı uygulamalar hiç şüphesiz diğerlerinden daha risklidir. Hiçbir uygulamanın tamamen risksiz olmadığı düşünüldüğünde düşük riskli uygulamaların ahlaki olarak yüksek riskli olanlara göre daha üstün olduğu anlamına gelmediği görülmektedir. Tüm biyoteknolojik süreçler için güvenlik çok önemlidir ve potansiyel risk faktörlerinden bazıları şunlardır:

- Genetiği değiştirilmiş organizmaların insan, hayvan ve bitkilere hastalık bulaştırması ve yeni hastalıklara neden olması,
- Genetik yapının alındığı ve aktarıldığı canlıların özellikleri ile ilgili olarak toksik, kanserojen ve alerjik etki oluşturması,
- Antibiyotik karşı dirençli mikroorganizmaların gelişmesi,
- Hayvan ve insanlarda antibiyotiklere karşı direnç oluşması ve antibiyotiklerin hastalık tedavilerinde işe yaramaması,
- Kullanılmış mikrobiyal biokütlenin atımı ve biyolojik süreçler sonucunda ortaya çıkan atıkları temizleme problemleri,
- Gen değişimleri sonrasında oluşabilecek mutasyonlarla ilişkili olarak doğal türler ve yabani atalarında mevcut olan genetik çeşitlilik kaybı,
- Ekosistemlerdeki mevcut türlerin durumlarının değişmesi, bazı türlerin yok olması bazılarının ise baskın hale geçmesi,
- Yeni ve tanımlanmamış bakteri ve virüslerin gelişmesi,
- Kontrolsüz olarak doğaya salınan genetiği değiştirilmiş organizmaların toprak ve suyun yapısına katılarak ekosistemleri ve canlıları etkilemesi,

Genetiği değiştirilmiş ürünlerin kullanımı ve tanıtımı ile ilgili en büyük sorun transgenik gıdalardır. Özellikle alerjisi olan insanlar göz önünde bulundurulduğunda, genetiği değiştirilmiş organizmalardan elde edilen gıdalar yeni proteinler içeriyorsa alerjiye sebep olabilirler. Alerjik özelliği bulunan gıdaların başında süt, yumurta, domates, yerfıstığı, soya, deniz mahsulleri ve buğday gelmektedir. Bu tür ürünlerden elde edilen genlerin başka bir ürüne aktarılması ile bu ürünlere alerjisi olan insanlar tarafından bilinmeden tüketilen alerjik olmayan gıdalar

bile insanlarda aynı etkiyi yapabilmektedir. Bu tür gıdaların doğru etiketlenmesi ve bilgilendirilmesinin iyi yapılması gerekir. Etiketleme aynı zamanda tüketicilere seçim yapma şansı da tanımaktadır. Çünkü bazı tüketiciler sağlık endişesi ile bazı tüketiciler de inanç ve ahlaki açıdan GDO'lu ürünleri tüketmek istemeyebilirler. Aynı şekilde belli bir özelliğindeki artışı sağlamak için genetiği değiştirilmiş olan bir bitki bu artışa daha fazla toksik madde üreterek yanıt verebilir. Bu da zehirlenmelere yol açar. Diğer bir korku antibiyotiğe dirençli gen taşıyan genetiği değiştirilmiş organizmaların tüketiciye geçmesidir. Bu süreçte antibiyotikler birçok hastalığa karşı etkisiz hale gelmektedir.

Ekonomik olarak ise endişe verici durumlardan bir tanesi genetiği değiştirilmiş tohumlardır. Genetiği değiştirilmiş tohum üreten yabancı büyük şirketlerin baskıları ile bazı ülkelerde bazen bu tohumların kullanımı yasalarla zorunlu kılınmış buna direnen ülkelerin ise yerel çeşitlerine gen bulaştırılarak çiftçilerin GD-tohumlara yönelmesi sağlanmıştır. Bu durum GD-tohum üreten şirketlere ve bunları destekleyen ülkelere büyük kazanç sağlamıştır. Bu tohumları kullanarak üretim yapan ülkeler ve çiftçiler ise büyük zarar görmüşlerdir. Çünkü GD-tohumlar pahalıdır ve kısırdır. Yani çiftçi bu tohumları kullanarak ürün elde ettiğinde gelecek yıl bu ürünün tohumunu tekrar kullanamamaktadır. Bu yüzden ülkeler ve çiftçiler tohum bakımından dışa bağımlı hale gelmektedir. Aynı zamanda GD-tohumlar ekildiği topraklarda ki doğal bitkilerin de genetik yapısını bozmakta ve yerel çeşitlere zarar vermektedir.

GDO'lu ürünler ilk kez 1994 yılında ticari olarak piyasaya sürülmüştür. Türkiye de ise GDO'lu ürünlerin yetiştirilmesine izin verilmemiş olmasına rağmen 1998 yılından bu yana gıda ve yem olarak özellikle genetiği değiştirilmiş mısır ve soyadan üretilen ürünler ithal edilmektedir. Avrupa Birliği ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de gıdaların ve yemlerin % 0,9'un üzerinde GDO içermesi halinde etiketlenmesi zorunludur. GDO'ları yasaklayan ya da kısıtlama getiren ülkeler listesinde Cezayir, Angola, Sudan, Benin Cumhuriyeti, Zimbabwe, Zambiya, Tayland, Gürcistan, Meksika, El Salvador, Yeni Zelanda, Brezilya, Venezuela, Arnavutluk, Macaristan, Avusturta, Almanya, Fransa, Yunanistan, İtalya, İspanya, İngiltere, Lüksemburg ve Norveç yer almaktadır. Avrupa Birliği üyesi ülkelerin bu listede olması önemlidir çünkü Avrupa Birliği bu tür ürünlerin ticarileştirilmesi ile ilgili sıkı kuralları uygulamaktadır.

Modern biyoteknolojinin ve ürünlerinin olası risklerine karşı insanın, çevrenin ve biyolojik çeşitliliğin korunması, güvenli kullanımı ve uluslararası ticareti Birleşmiş Milletler Biyolojik Çeşitlilik Sözleşmesi'ne ek olarak hazırlanan ve bu alanda bağlayıcı bir gücü olan ilk uluslararası belge kabul edilen Cartagena Biyogüvenlik Protokolü ile 2000 yılında düzenlenmiştir. Cartagena Biyogüvenlik Pro-

tokolü dünyada 2003 ve Türkiye’de de 2004 yılından itibaren yürürlüğe girmiştir. Biyogüvenlik, genetik yapısı değiştirilmiş organizmaların insan sağlığı ve biyolojik çeşitlilik üzerinde oluşturabileceği potansiyel risklerinin belirlenmesi, ortadan kaldırılması ya da oluşması halinde kontrol altında tutulması için alınan tedbirlerdir. Bu da bir takım kurallarla yapılmaktadır. Cartagena biyogüvenlik protokolü ile birlikte, Türkiye’de de ülkemizin durumu ve ihtiyaçları dikkate alınarak ‘Biyogüvenlik Kanunu’ hazırlanmış, 18.03.2010 tarihinde TBMM’nde kabul edilerek Resmi Gazete’de yayımlanmış ve 26.09.2010 tarihinden itibaren de yürürlüğe girmiştir. Biyogüvenlik kanunu kapsamında, ‘Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik’ ve ‘Biyogüvenlik Kurulu ve Komitelerinin Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik’ yer almaktadır.

Dünya Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da piyasaya sürülen genetiği değiştirilmiş ürünlerin insan sağlığı açısından güvenirliliği belirlenmiş kurallar çerçevesinde ele alınmakta ve onay sürecinden geçmektedir.

Biyoteknoloji ve GDO’ların Endişe Yaratan Geleceği

Etik Nedir?

Etik kavramı Yunanca ‘ethos’ sözcüğünden üretilmiş ve gelenek, töre, yöntem alışkanlık gibi anlamlar içermektedir. Yunanca ‘ethos’ kelimesinin Latince karşılığı ise ‘mores’ kelimesidir. Latince’de ki ‘mores’, hem töre hem de karakter anlamlarını içermektedir ve ahlâk kavramının kökenini oluşturmuştur. Dolayısıyla etik ve ahlâk kavramları gelenek ve görenekle ilişkilendirilmiş ve çoğu kez eşanlamlı olarak kullanılmıştır ancak bu iki kelime farklı anlamları içeren kavramlardır. Etik, ahlâkı da içine alan daha geniş bir anlam ifade etmektedir.

Etik yaklaşımlar kendiliğinden ahlaki değil, ahlaka ilişkin belli bir soruna duyulan ilgiden kaynaklanmaktadır. Etik, gündelik hayatta bazen farkına varılan bazen de farkına varılamayan insan eylemlerini konu alır ve insan davranışlarının ahlâki boyutunu ortaya koymaya çalışır. Bunu yaparken de bireylere felsefi bir bakış açısı sunmaktadır. Yani, etik; mantığa, analize, senteze ve düşünceye dayalı ahlâki değerlendirmelere yönelik sistematik bir yaklaşımdır.

Etik, bireyleri değil toplumun tümünü ilgilendirir, bütün gaye ve eylemleri net bir şekilde tanımlar, yapılması ve yapılmaması gerekenleri ortaya koyar ve sahip olunabilecekleri gerçekçi bir biçimde açıklar. Genel olarak kabul görmüş etik davranışlar toplumun her kesimince kabul edilmiş, doğru-yanlış, iyi-kötü, haklı-haksız ayırımının yapılmasında kullanılan kurallar bütünüdür.

Etik ilkelerinin belirli yaşam ve eylem alanlarına uygulanmasıyla farklı etik alanları ortaya çıkmıştır. Bu uygulamalı etik alanlarından birisi de biyoetikdir.

Biyoetik Nedir?

Biyoetik, tıpta ve biyolojide meydana gelen çeşitli teknolojik gelişmelerin bilimsel sonuçlarının kapsamlı bir şekilde irdelenmesi üzerinden gelişen etik alanı ya da bölümüdür dolayısıyla uygulamalı etiğin bir kolu olarak görülür. Biyoetik kelime anlamı bakımından ‘canlı etiği’ olarak da anlaşılır ve doğrudan ya da dolaylı olarak tüm canlı yaşamını ilgilendirirken öte yandan da bundan meydana gelen yasal, ahlaki, sosyal, kültürel ve politik konuları kapsamaktadır. Tıp etiğinin ana konusu sadece insan hayatıyken, biyoetiğin ana konusu ise doğada var olan tüm organizmaların hayatıdır. Burada sorun sadece insan yaşamı olmadığından biyoetik, tıp etiğinden ayrılır ve onu da kapsayacak şekilde ele alınır.

Biyoetik terimi ilk olarak 1970’lerde Amerikalı tıp bilimci Van Rensselaer Potter tarafından *Bioethics: Bridge to the Future* kitabında bahsedilmiştir. Potter, ‘Biyoetik, dünya insanların sağlığı ve korunmuş bir çevre için bilimler ve insanlıklar arasında bir köprüdür’ anlayışıyla küresel biyoetik ağını oluşturmuştur. Potter biyoetikten bahsederken, teknik olarak mümkün olan her şeyin etik olarak ta haklı olacağı anlamına gelmediğini, tam tersine baş döndürücü bilimsel ilerlemelerin doğaya, çevreye, insan ve hayvan varlığına olumsuz anlamda müdahaleyi getirdiğini ve geleceklerinin tehlikede olduğu endişesini taşımaktadır.

Biyoetik bir zamanlar dinden çok fazla etkilenmiş olmasına rağmen hızla ortak ahlaka dayanan laik bir alan olmuştur. Biyoetik bilimi çoğu kesim tarafından desteklenen ortak bir ahlak yaklaşımı olmasına rağmen kültür ve etik yapı için bir alan oluşturduğundan din ile ilgili kişilerin, dinsel inanç ve değerler bakımından biyoetikte karşılaştırılabilir bir boşluk aramaları şaşırtıcı değildir ve bu da dini liderler ve ilahiyatçıların biyoetik bilimine katkılarının tekrar yasal ve önemli görülebileceği anlamına gelmektedir.

Gen teknolojisi, ilaç sanayi, hastalıkların teşhis edilmesi, klonlama, doğum, ölüm, insan deneyleri, öjeni, yapay üreme ve kürtaj gibi canlılarla ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmelerin sonuçları, sınırları ve kullanım ilkeleri biyoetiğin belli başlı konu başlıklarıdır. Dolayısıyla biyoetik alanındaki konular bilim insanlarının, hekimlerin, siyasetçilerin, felsefecilerin ya da başka herhangi bir kesimin tek başına ele alıp değerlendirme yapamayacağı konulardır. Bir biyoetikçinin, biyoetik konuları incelemek için farklı disiplinlerden verileri araştırma, toplama, anlama ve sentezleme yeteneğine sahip olması gerekmektedir.

Farklı meslek alanlarından olan kişiler ve kurumlar biyoetik alanında birlikte çalışır ve genel olarak şu sorulara yanıt ararlar:

1. Neyin yapılmasına izin verilmeli ya da yasaklanması gerekir?
2. Ne kadara kadar izin verilmelidir, ölçüsü nedir?
3. Neyi yasaklamamız gerektiğini nasıl tespit edebiliriz?

Biyotetik, bilimsel araştırmalar sırasında sonuçları tahmin edilemeyen modern teknolojiler nedeniyle, hem insan ve öteki canlıların yaşamlarının hem de insanın özgürlük ve onurunun tehlike altında olabileceği her yerde gereklidir.

Örneğin, bir embriyo ‘insan haklarına’ sahip midir? Eğer değilse, belli bir koruma sağlamak için ne ölçüde yasal koruma gerekmektedir ya da böyle bir koruma gerekli midir? Kendilerini ifade edecek yaşa gelmeyen çocuklar için de aynı sorunlar geçerli midir? Yaralanma ya da hastalık sonucu diğer insanlarla ya da çevreleriyle iletişim kurma yeteneğini kaybeden ve teknolojik müdahalelerle hayatta kalan (beyin ölümü gerçekleşmiş) insanları nasıl ele alacağız? Burada insan hakları ile ilgili konular var mıdır? Eğer öyleyse kimin hakkı; beyin ölümü gerçekleşmiş kişilerin mi, akrabalar ya da arkadaşların mı ya da sağlık personelinin mi? Toplum bu konularda neyin yanlış neyin doğru olduğu kararına varma hakkına sahip midir, doğruyu yanlıştan ayırmak mümkün müdür? Teknik olarak mümkün olan doğru mudur?. Böyle ikilemlerle karşılaşılacak bu yüzyılda kabul edilebilir anlamında ‘doğal’ ya da kabul edilemez anlamında ‘doğal olmayan’ı kullanmayı bırakmak gerekmektedir. Artık, normal olarak kabul edilen kesinlikle doğaldır denilemez.

19 Ekim 2005 tarihinde UNESCO Genel Konferansı ‘Uluslararası Biyoetik ve İnsan Hakları Bildirgesi’nde 15 biyoetik ilke benimsenmiştir:

1. İnsan onuru ve insan hakları,
2. Yarar ve zarar,
3. Özerklik ve birey sorumluluğu,
4. Onam,
5. Onam verme yeterliğine sahip olmayan bireylerin rızası,
6. Bireye saygı ve bireyin bütünlüğüne saygı,
7. Mahremiyet ve sır,
8. Eşitlik, adalet ve hakkaniyet,
9. Ayrımcılık yapmamak, damgalamamak,
10. Kültürel farklılıklara saygı ve çoğulculuk,

11. Dayanışma ve işbirliği,
12. Toplumsal sorumluluk ve sağlık,
13. Ortak yararlar,
14. Gelecek kuşakları koruma,
15. Çevreyi, biyosferi ve canlı çeşitliliğini koruma.

Biyotetik konusundaki yayınlar incelendiğinde, dört etik ilkenin tekrarlandığı görülmektedir ki bunlar; ‘yarar ve zarar’, ‘özerklik ve birey sorumluluğu’, ‘bireye saygı ve bireyin bütünlüğüne saygı’ ve ‘eşitlik, adalet ve hakkaniyet’ ilkeleridir.

Rekombinant DNA teknolojisinin ortaya çıktığı 1970’li yıllarda bazı sosyal kaygılar ve problemler de gündeme getirilmiştir. Özellikle rekombinant DNA teknolojisinin kötü amaçlarla kullanılabileceği düşüncesi insanları endişelendirmiştir. Örneğin, hayvansal virüslerden izole edilen kanser genlerinin bağırsaklarda yaşayan *E.coli* bakterilerine aktarılmasıyla insanlar arasında kanser genlerinin yayılabileceği ya da benzer şekilde bir zehir geninin bakterilere aktarılarak büyük şehirlerin içme suyu sistemine karıştırılmasıyla insanların yok edilebileceği gibi. Rekombinant DNA teknolojisinin insan ırkına uygulanabilir olması, bazı dinsel ve ahlaki tartışmaları da gündeme getirmiştir. Öyleki, genetik mühendisliği ile uğraşanlarının kendi rahatları ve zevkleri için tamamen yeni ve yapay bir dünya yaratmaya çalıştıkları iddia edilmiştir. Bu sıkıntıları gidermek için bilim adamları sorunu ciddi şekilde tartışmışlar ve genetik mühendisliği çalışmalarına başlangıçta geniş çaplı kısıtlamalar getirmişlerdir.

1982 yıllarına gelindiğinde ise nihayet, genetik mühendisliği çalışmalarına getirilen önceki kısıtlamalar kısmen kaldırılmış ve ‘bilim insanının durmaksızın yeni gerçekleri araştırmasının gerekli olduğu ve bilinmeyenlerin sınırlarını zorlamasının onun başlıca görevi olduğu’ görüşü benimsenmiştir. Bu şu anlama gelmektedir; ‘Bilim insanı yeni gerçekleri ve teknikleri bırakmaz; çünkü bunların insanlık yararına olacağından korkmaz.’ Buradan hareketle asıl önemli olan yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler değil bunların insanlık yararına kullanılmasıdır.

Gen teknolojisi ile canlıların genetik yapılarının değiştirilmesi, GDO’lu gıdaların insanlar ve hayvanlar tarafından tüketilmesi, ilaç sanayi, hastalıkların teşhis edilmesi, klonlama, insan deneyleri, yapay üreme ve öjeni gibi konularda ki risk ve faydaların değerlendirilmesi önemlidir. Ahlaki değerler içeren bu konulara akıllı, ölçülü ve kabul edilebilir bir şekilde yaklaşılmalıdır. Böyle olursa, genetik mühendisliği ve dolayısıyla biyoteknoloji insanlık için heyecan verici bir başlangıç olacaktır.

Kaynaklar

- Akdoğan, H. (2000). Meslek Eğitiminin Kamuoyunu Aydınlatmadaki Önemine Muhasebe Meslek Mensuplarının Yaklaşımları ve Çorum İlindeki Uygulanan Bir Anket Çalışması. *1. Türkiye Uluslararası İş ve Mesleki Ahlak Kongresi*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
- Aydın, P.İ. (2003). *Eğitim ve Öğretimde Etik*. Ankara: Pegem A Yayıncılık.
- Aydoğdu, İ. B. & Çobanoğlu, N. (2009). *Tıp Etiğinden Biyoetiğe İlerlerken Biyoetik Uzmanı: Sorun Kümesi Mi Çözüm Mü?*. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık.
- Bahçeci, Z. (2002). *Moleküler Biyoloji*. (2. Baskı). Kırşehir: Öğrenci Kitabevi Yayınları.
- Baron, D. P. (2003). Business and Its Environment. *Research in Science & Technological Education*, 24(2), 183-198.
- Bayraç, A. T., Kalemtaş, G., Baloğlu, M. C. & Kavas, M. (2011). *Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar* (2. Basım). Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
- Bhatia, S. C. (2005). *Textbook of Biotechnology*. India: Atlantic Publishers and Distributors.
- Brainard, J. (2005). *Washington Update*. Chronicle Of Higher Education.
- Bryant, J. & Baggott la Velle, L. (2003). A Bioethics Course for Biology and Science Education Students. *Journal of Biological Education*, 37(2).
- Demirkol, K. (2011). *GDO: Çağdaş Esaret* (2. Basım). İstanbul: Kaynak Yayınları.
- Durusoy S. (2003). Sosyal ve Ekonomik Düzlemde Etik Sorunların Türkiye Gerçeği. *1. Türkiye Uluslararası İş ve Mesleki Ahlak Kongresi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
- Eser, V. & Kılınçarslan, H. (2005). *Modern Biyoteknolojide Güvenlik*. Ankara: T.C. Tarım ve Köyşleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü.
- Fukuyama, F. (2003). İnsan Ötesi Geleceğimiz Biyoteknoloji Devriminin Sonuçları. (çev. Çiğdem Aksoy Fromm). Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
- İltis, A. S. (2006). Look Who's Talking: The Interdisciplinarity of Bioethics and the Implications for Bioethics Education. *Journal of Medicine and Philosophy*, 31, 629-641.
- Jonsen, A. R. (1996). The Weight and Weighting to Ethical Principles. *The Ethics of Research Involving Human Subject*. Maryland: Vanderpool Univ. Publ. Group. 59-83.
- Kılıçbay, M. A. (1998). Economica'nın Dublorü Ethica. *Doğu Batı Dergisi*, 4.
- Kirel, Ç. (2002). Örgütlerde Etik Davranışlar Yönetimi ve Bir Uygulama Çalışması. Eskişehir: A.Ü. İ.İ.B.F. Yayını, no: 168.
- Mengüşoğlu, T. (1965). *Değişmez Değerler ve Değişen Davranışlar*. İstanbul: İstanbul Matbaa.
- Mephram, B. (2005). *Bioethics An Introduction for the Biosciences*. Oxford Universty Press.
- Pathak, R. (2007). *Introduction to Biotechnology*. India: Atlantic Publishers and Distributors.
- Pieper, A. (1999). *Etiğe Giriş*. (Çev. Atayman, V ve Sezer, G.) Birinci Basım. İstanbul: Ayrıntı Yayınları.
- Tepe, H. (1992). *Etik ve Metaetik*. Ankara: Türkiye Felsefe Kurumu Yayını.
- UNESCO. (2008). *What is Bioethic*. Bioethics Core Curriculum, Section 1: Syllabus Ethics Education Programme, Sector for Social and Human Sciences, Division of Ethics of Science and Technology, 15-18.
- Ülman, Y. I. (2010). Etik, Biyoetik, Hukuk: Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1).
- Yurtseven, H. R. (2000). İşletme Yönetiminde Etik Toplum ve İşletmeler Açısından Çanakkale Kentinde Karşılaştırmalı Bir Araştırma. *8. Ulusal Yönetim ve Organizasyon Kongresi Bildirileri*, Nevşehir.

10. BÖLÜM

EPIGENETİK

Doç. Dr. İlhami GÖK - Kafkas Üniversitesi

EPIGENETİK KAVRAMI

Epigenetik terminolojik olarak ilk kez 1942'den sonra Conrad Waddington tarafından kullanıldı. Waddington'a göre epigenetik; embriyonal gelişim sırasında genomun fenotipik görünümü nasıl meydana getirdiğini araştıran bilimsel alandır. Waddington'un 'prenatal gelişim' anlamını yüklediği epigenetik kelimesinin, biyolojik teknolojinin ilerlemesiyle anlamı daha da daralmış ve ilave olarak genetiksel anlam yüklenmiştir. Epigenetik günümüzde ontoloji, embriyoloji, temel sağlık bilimi, metabolizma, girift hastalıkları içine alır ve biyopsikoloji, antropoloji, osteoarkeoloji vb. bilim dalları ile uğraşan akademisyenlerin çalışma alanı içinde de yer alır. Bir bireyin genomu ve genlerinin işleyişi sadece genlerin sahip olduğu nükleotit dizilimine bağlı değildir. Genomun yapısında yer alan epigenetik etkilerde gen düzenlenmesini etkiler. Bu etkilerdeki değişim anomali oluşumunda kaçınılmaz gibidir. Ekosistemin gen işleyişine etkisi ile mutasyonlar meydana gelebilir ve bu etkiler bazıları canlılarda kalıtsal olabilir.

Ekolojik etkilerin bir organizmada kalıtsal etkilerini inceleyen çalışmalar planlamak kolay değildir. Ancak populasyon işleyişinin dengede olduğu bazı alanlarda, ebeveynleri etkileyebilen çevresel veriler elde edilebilir. Örneğin son dönemlerde İsveçli araştırmacılar günlük tüketilen besinlerin kalp, diyabet, arterial hastalıklar ve mortalite yüzdesini değiştirip değiştirmeyeceğini ve bu değişimlerin sonraki kuşaklara aktarılma durumu ile ilgili birçok araştırma yaptılar.

Bu araştırmacılar Kuzey Avrupa'da ebeveynlerin 1980'lerden başlayarak üç nesil boyunca yıllık gıdaya harcadıkları harcama belgelerini inceleyerek bireylerin besine erişim miktarını tahmin kurgusunda bulunmuşlardır. Bu çalışmanın verilerine göre; ergenlik öncesi döneminde yetersiz beslenen bir babanın erkek çocukları kalp ve damar hastalıklarından ölmüyorlardı. Eğer bu babanın dedesi ergenlik dönemi boyunca bol besin ile beslenmiş ise çocukların diyabet ve kalp hastalıkları

rına bağılı ölümleri artıyordu. Ergenlik öncesi bol besinle beslenme babanın dönemine denk gelmesi durumunda ise çocukların şeker hastalığından ölümleri daha da azalıyordu. Bu sonuçlar, beslenme tarzının bir ebeveyndeki erkekler tarafından sonraki nesildeki erkek çocuklara aktarılan gen ile olabildiğini ve gelecek nesillerde hastalıklara karşı duyarlılığını tetikleyebildiğini anlatmaktadır.

Ne yiyorsan O'sun!



Şekil 10.1. Beslenme ve Epigenetik

Yediklerin ve yaşam tarzın torunlarını da etkiler

Epigenetiğin Yanıtlamaya Çalıştığı Sorular

1. Metazoa grubundan bir canlıda bir kas hücresi ile bir nöron hücresi tamamen aynı genomu paylaşırlarken, nasıl olur da bağımsız hücre metabolik aktivisine ve ayrı gen işleyişlerine sahip olabilirler?
2. Osteoblastlar veya lenfoblastlar gibi olgunlaşmamış hücreler hangi mekanizma yoluyla morfolojilerini sabit tutabiliyor?
3. Fetüste kök hücreler, her mitozda iki yeni özdeş kök hücre verirken bazen bu kök hücrelerden farklılaşmış hücreler oluşabiliyor?

4. Bizim de dahil olduğumuz plesantali memeliler sınıfında dişilerin genomunda iki X kromozomu erkeklerde ise bir X kromozomu vardır. Dişilerde aynı nükleotit dizinlerine sahip iki X kromozomundan biri embriyonal dönemde inaktive olur. Bu kapsamda dişilerde iki X kromozomundan hangisinin inaktive olacağı nasıl tayin edilmektedir?
5. Aynı genoma sahip monozigotik ikizlerin, nasıl olur da hastalıklara genetik duyarlılıkları farklı olur?
6. Biyolojik çevremiz yaşam tarzımızı ne kadar etkiler?
7. Epigenetik işleyişin bilinmesi hastalıkların tedavisini kolaylaştırabilir mi?

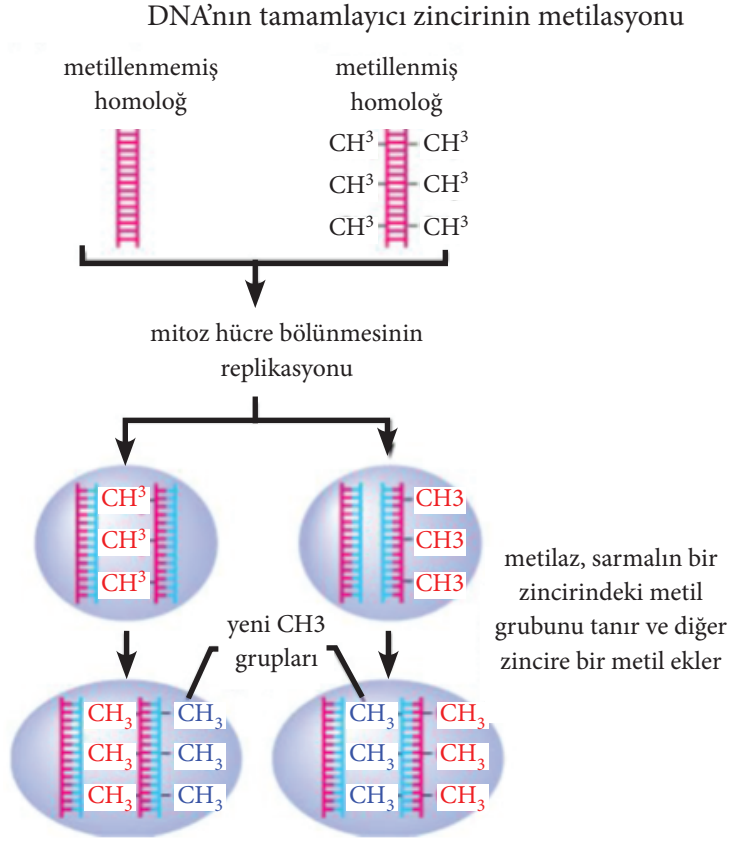
Epigenetik Nedir?

Epigenetik, bir bireyin genetik yapısının DNA'daki nükleotit dizilimi dışındaki diğer etkileşimler tarafından düzenlenmesidir. Epigenetik işleyişlerde genler baskılanabilir ya da indüklenabilir ve hangi proteinlerin sentez edileceği bu şekilde belirlenir. Çok sayıda normal hücresel olayda epigenetiğin yer aldığı bilinmektedir. Hücrelerimizin tamamının aynı DNA'ya sahip olduğunu, ancak vücudumuzun glia hücreleri, kuffer hücreleri, bazal lamina hücreleri, immün sistemde inflamasyona uğrayan bazı hücrelerin işleyişini hayal edelim. Tüm bu işleyişin kendi içinde koordine mekanizmaları neler olabilir? Bu durumlar özetle, bazı gen gruplarının indüklenmesi ya da susturulması ile açıklanabilir.

Hücrede Epigenetik Mekanizmalar

DNA Metillenmesi

Hücrede DNA metilasyonu, DNA zincirindeki guanin ile sitozinin sıralı bulunduğu bölgede gerçekleşir ve bir metil grubunun eklenmesiyle sonuçlanan biyokimyasal bir süreçtir. Bu manada hücrede DNA'nın metillenmesi oldukça özel bir yere sahiptir. DNA'nın metillenmesi metil transferazlar denen üç farklı enzim ile DNA metilasyonu sağlanır. DNA'ya eklenen metil grupları lokalize olunca DNA'nın moleküler durumunu ve morfolojisini, transkripsiyon için gerekli olan enzimatik mekanizmalarla genlerin etkileşimini değiştirir. DNA metilasyonu, bazı hastalıkların tanılarında hangi genin babadan, hangi genin anneden çocuğa geçtiğini belirlemek için kullanılır ve bu işleyişe genetik damgalama (imprinting) denir.

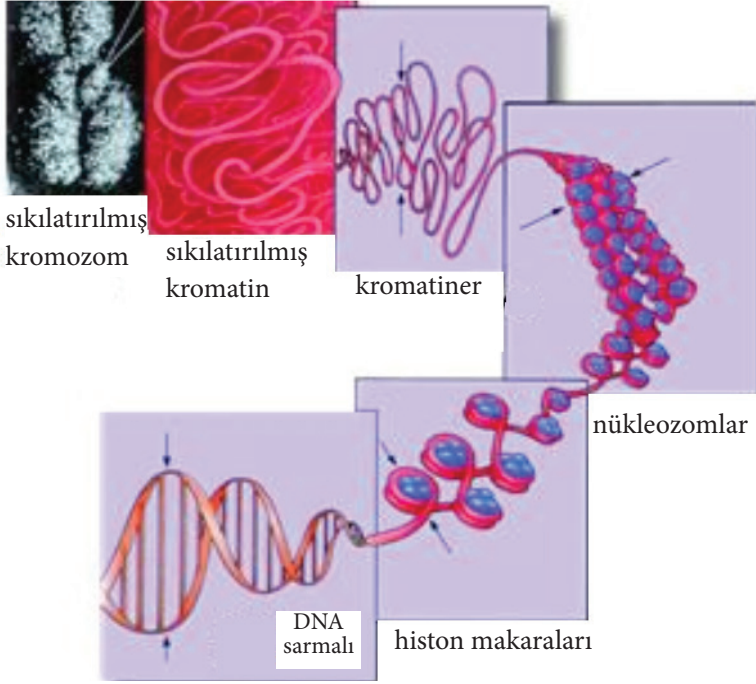


Şekil 10.2. DNA metilasyonu genler üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir.

Histon Modifikasyonları

Ökaryotik hücrelerde histon proteinleri kromatin ağının temel yapısal proteinleri olup DNA, kromatin ve kromozomları oluşturan proteinlerin kompleksini içerir. Histonlar çevresinde nükleotitlerin kaplanabildiği bir kılıf görevi görür. Kromatin ağı histon proteiniyle paketlenince kromatinin yapısı değişebilir. Buna bağlı olarak kromozomal yapıda mevcut DNA'nın transkripsiyona girip girmeyeceği belirlenir. Sonuçta kromatin sıkı halde değilse aktiftir ve ilişkili genler çalışabilir fakat kromatin kondense ise gen transkripsiyonu meydana gelmez. Kromatin ağı histonların asetilasyonu, metilasyonu, fosforilasyonu ve bazı moleküllerin izomerizasyonu ile değiştirilebilir. Bunlar histon proteinlerinin primer yapısı içindeki asidik amino asitlere bir asetil ya da metil eklenmesiyle gerçekleşir.

Asetillenme çoğunlukla aktif olan bölge (ökromatin) ile ilişkiliyken deasetillenme daha sıkı olan koyu renkli (heterokromatin) bölgesinde gerçekleşir. Diğer taraftan, histon metilasyonu kromatinin hem ökromatin hem de heterokromatin bölgeleri için bir belirteç olabilir. Örneğin, inaktif DNA'yı ifade eden histon proteini (H3) ve lizin aminoasitinin (K9) metilasyonu heterokromatin boyunca bulunur. Bu durum, dişi memelilerin inaktive olmuş bir X kromozomundan sorumlu olan epigenetik değişiklik çeşididir.

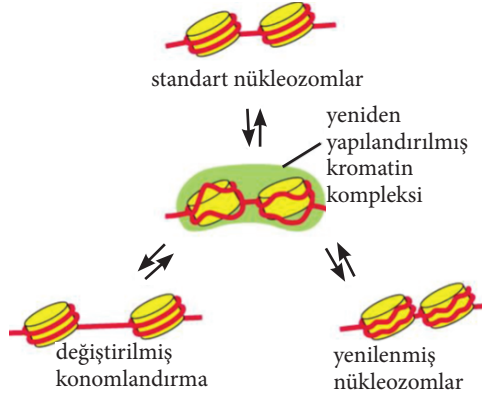


Şekil 10.3. Histon proteinlerinin modifikasyonu (histonH3) lizin aminoasiti (K4) metilasyonu da aktif genlerin bir göstergesidir (Egger et al., 2004).

Histon proteinlerinin deasetilasyonu, histon proteinin kuyruklarında var olan H3 histonu (H3-K9) kalıntısı içindeki lizin amino asitlerinin metilasyonu ile gerçekleşir. Bu da kromatin transkripsiyon ilerlemesinin engellenmesiyle sonuçlanır. Ayrıca bu proteinlerin değişimleri DNA-(DNMT) enzimlerini çekerek sitozin metilasyonuna neden olur. Kromatin bölgesindeki genin kapanması histon proteinlerinin etkisiyle olur. Bazı funguslar ve bitkiler üzerinde yapılan çalışmalar, heterokromatin bölgesinde görülen gen baskılama işlevinde RNAi görevini açıkça göstermektedir. Bu nedenle, ileri yapılı organizmalarda kalıtsal baskılamanın önemli molekülü Interferans-RNA(RNAi) olabilir.

Kromatinin Yeniden Modellenmesi

Kromatin kompleksi belirli seviyede epigenomik bilgi taşıyan aktif bir domain gibi düşünülebilir. Kitaplık raflarına fazla sayıda kitabın yerleştirilmesi sırasında bazı sorunların ortaya çıkması gibi, DNA mikro düzeyde bir alana uygun bir şekilde sarılırken de sorunlar ortaya çıkabilir. Aranılan kitabı bulmak için numaralandırma sistemi gerekebileceği gibi, kromatin kodlama sistemi de bu anlamda önemlidir. Kromatinin yeniden yapılanması kromatin yapısında hücrenin ömrü boyunca olabilecek dinamik değişiklikleri anlatır. Bu değişiklikler yerel olup sadece birkaç nükleozomu veya kromatinin yapısını büyük mesafelerde etkiler. Kromatin kapalı konformasyonda ise transkripsiyon zor veya imkansız olabilir. Kromatin açık konformasyonda ise kromatin transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz tarafından daha kolay ulaşılabilir ve transkripsiyon daha kolay olur.



Şekil 10.4. Kromatinin remodifikasyonu

RNA Epigenetiği

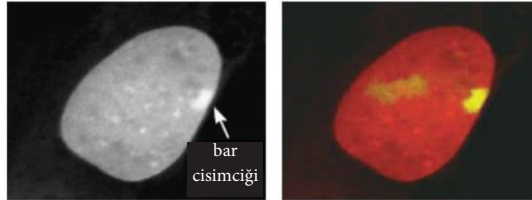
Epigenetik mekanizmalarda, kodlanmayan RNA'ların etkili olabileceği son dönemlerde fazlaca araştırılmaktadır. Taşıyıcı-RNA (tRNA), ribozomal-RNA (rRNA), mikro-RNA (miRNA) ve interferans-RNA (RNAi) epigenetik düzenlenme ile ilgilidirler. Ayrıca RNA molekülünde antisens transkripsiyonları, intron bölgesi RNA'ları genleri susturabilir. RNAi, heterokromatin ağının oluşmasına neden olarak, histon proteinleri modifikasyonunu ve DNA metillenmesini indükleyerek gen ifadesini değiştirebilir. Bunun gibi çevresel faktörlere bağlı olarak değişen bir başka örnek Petunya (*Petunia sp.*) bitkisi üzerinde yapılan araştırmalardır. Petunya bitkisi çiçeklerinde çevresel faktörlerle oluşan renklerin kendi içindeki büyüme ve renklerin görselliği epigenetik mekanizmanın doğadaki gücünü anlatan güzel bir örnektir. Buradaki epigenetik mekanizma bitkilerde çevresel etkiler

ile RNAi'da değişimlere sebep olur. Böylece pigmentasyonu artırarak koyu renkli petunyalara ya da azaltarak renksiz, açık renkli veya alacalı çiçekleri oluşturur. Petunyalarda renk pigmentasyonundan sorumlu CHS geninde değişim olmaz ancak RNAi 35S promotoru çevresel etkiler tarafından baskılandığı veya susturulduğu gösterilmiştir. Anlatılan bu değişikliklerde epigenomik işleyişler neler olabilir, hücrede hangi mekanizmalar nasıl ilerler? Bu alanda bilim insanlarının kendilerine soracakları çok soru vardır. Buna benzer soruların yanıtını epigenetik işleyiş kavramının içinde aramak mantıklı olabilir.



Şekil 10.5. Petunya bitkisinde Renk pigmentasyonundan sorumlu CHS geninde değişim olmaz ancak, RNAi 35S promotoru çevresel etkiler tarafından baskılandığı biliniyor

Epigenetik baskılama, çalışması istenmeyen gen bölgelerini susturma mekanizmasıdır ve gen ifadesinin düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Genin susturulması, monozygotik ikizlerin fenotip olarak neden aynı olmadığını az da olsa açıklayabilir. Ayrıca kadın ve erkekte X kromozomu ürünlerinin eşit olması için kadınlardaki X kromozomlarından biri embriyonal gelişim döneminde inaktive olur. İki x kromozomuna sahip kadınlarda ve 47XXX kadınlar ile 47XXY erkeklerde tek bir X kromozomu aktif olup diğer bütün X kromozomları inaktiftir ile bunlar interfaz evresinde bar cisimciği olarak görülürler.



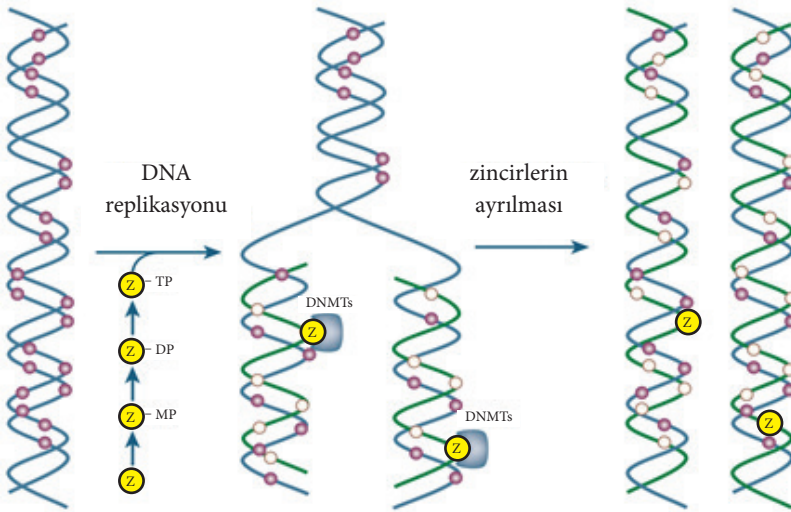
Şekil 10.6. Bir X kromozomunun inaktivasyonu (Egger et al., 2004).

1949'da, Murry Barr ve Ewart Bertram dişi kedilerde interfaz evresindeki somatik hücrelerin çekirdeklerinde çok yoğun bir bölge gözlemlediler. Bu yapı erkek kedilerde gözlenmedi. Daha sonra bu yapıya *barr body* (bar cisimciği) denildi. Bu yapı dişi kedilerdeki inaktif X kromozomuna karşılık geliyordu.

Epigenetik ve Hastalıklar

Epigenetik ve Kanser

Epigenetikle ilişkilendirilen hastalıkların başında Kanser çeşitleri gelir. 1985 yılından sonra bağırsak kanseri epigenetik ile ilişkilendirilmekte, buna gerekçe olarak da DNA üzerindeki metilasyonun ya yeterinden az ya da aşırı olması gösterilmektedir. Çünkü metilasyonun az ya da çok olması koruyucu genlerin çalışma düzenini bozabilmektedir. Böylece gen işleyişindeki düzensizliğin kanser gelişiminin erken ya da geç dönemlerine rastladığı hipotezi ön plana çıkmaktadır. Hiper metilasyon baskılayıcı genleri susturmakta ve tümör oluşumuna sebep olmaktadır. İnsanlarda görülen kanser çeşitlerinde DNA'daki nükleotit diziliminin düzensiz olduğu bilinmektedir. DNA'daki mutasyonlar kanser vakalarında daha yaygındır. Ailesel veya kalıtsal kanser çeşitlerinde hastalık sebebi olan genlerin %50'si epigenetik etkilerle kapatılır. Aşırı metilasyon, tekrarlanan baz dizilimleri olan mikro uyduların düzensizliğine neden olabilir. Mikro uydu dengesizliği birçok kanser çeşidiyle bağlantılı olabilir.

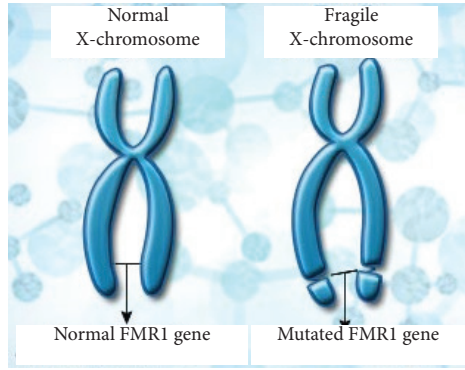


Şekil 10.7. DNA'ya sahte baz denilen baz analoglar girince, metilasyon enzimleri engellenir. Pembe yuvarlaklar metillenmiş CpG'yi, krem yuvarlaklar ise metillenmemiş CpG'yi göstermektedir.

Epigenetik ve Zihinsel Hastalıklar

Epigenetik değişiklikler normal gelişim ve sağlık için gerekliyken, bazı hastalık durumlarından da sorumlu olabilirler. Bu tür anomaliler, kromozomal düzensizliklerle ilgili sendromlar ve zeka geriliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu türden hastalıklar arasında frajil X sendromu, alzheimer, bipolar bozukluklar, mental retardasyon, otizm, parkinson bulunmaktadır.

Frajl X sendromu: Kırılğan X sendromu da denilen bu hastalık down sendromundan sonra en çok görülen kalıtlılabilir zeka geriliği nedenidir. Bu hastalıkta çeşitli epigenetik mekanizmalar rol oynamaktadır. X kromozomunda yer alan FMRI geninde kırılma sonucu ortaya çıkar ve X kromozomunun uzun kolunun ucundaki mutasyonu ifade eder. Her zaman taşıyıcı ya da etkilenmiş bireylerden sonraki kuşaklara geçer. Bu anomalinin insidansı erkeklerde 1/4.000 iken kadınlarda 1/6.000 oranındadır. Uzun yüz, çıkık çene, geç konuşma ve otizm benzeri belirtiler göstermektedir (bkz. 5. Bölüm).



Şekil 10.8. Frajl X sendromu (<https://www.medindia.net/patients/patientinfo/fragile-x-syndrome.htm>)

Epigenetik Hastalıkların Tedavisine Kurgusal Yaklaşım.

Epigenetik işleyişin hücresel düzeyde aydınlatılması kanser başta olmak üzere birçok multi faktöriyel hastalıklar için yeni tedavi yöntemleri, hastalar için ise bir umut kaynağı olacaktır. Yeni tedavide hücresel mutasyonların aksine hücrede epigenetik işleyişlerin seviyeleri kontrol edilebilir. DNA metilasyonu ya da başka epigenetik mekanizma ile baskılanan genler yeniden tedavi ile aktif hale getirilebilirler. Bu anlamda epigenetik tedavinin uygulanmasında hücrede yeni olumsuzluklar oluşabilecektir. Bu kararı verirken uzmanların çok titiz olması gereklidir. Başarılı olmak için, epigenetik tedavilerde hangi hücrelerin seçiminin yapılaca-

ğına çok aşamalı deneysel sonuçlardan sonra karar verilmelidir. Sağlıklı görünen hücrelerde yapılan gen manipölasyonları yada çevresel faktörlerin değıştirilmesi tümör hücresine de dönüştürebilir. Bu sebepten yeni tedaviler ile karşı koyulmaya çalışılan hastalıklar yanında bu süreçte organizmada farklı hastalıklar da ortaya çıkabilir. Tüm bu olası risklerine rağmen normal hücrelere zarar vermeden anormal hücreleri hedef almanın yolları bulunabilirse epigenetik tedavi her geçen gün daha çok umut verici olacaktır.

Kaynaklar

- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. & Jones, P.A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429 (6990), 457–463. doi:10.1038/nature0262.
- Feinberg, A.P. & Vogelstein, B. (1983). Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*, 301, 89–92. doi:10.1038/301089a0.
- Francis R.C. (2011). *Epigenetics: The Ultimate Mystery of Inheritance*. W. Norton & Company 13th.
- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics*, 3, 415–428. doi:10.1038/nrg816.
- Kaati, G., Bygren, L.O. & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, 10, 682–688.
- Kurtoğlu, E.L., Demiral, E., & Tekedereli, İ. (2018). Klinik Genetik Açından Fajil X Sendromu. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(4), 74-88.
- Moskalev, A., Vaiserman A.M. (2017). *Epigenetics of Aging and Longevity*, 4. First Edition.
- Napoli C, Lemieux C., & Jorgensen R. (1990). Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into *Petunia* result in supression of homologous revesible co-supression of homologous genes in trans. *The Plant Cell*, 2, 279-289. 2.
- Nussbaum, R, McInnes, R. & Huntington, W. (2015). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Eighth Edition.
- Penagarikano, O., Mülle, J.G. & Warren, S.T. (2007). The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 8, 109–129.
- Robertson, K. D. (2002). DNA methylation and chromatin: Unraveling the tangled web. *Oncogene*, 21, 5361–5379. doi:10.1038/sj.onc.1205609.
- Simmons, D. (2008). Epigenetic influence and disease. *Nature Education*, 1 (1): 6. <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/fragile-x-syndrome.htm>

11. BÖLÜM

GENETİK DANIŞMANLIK

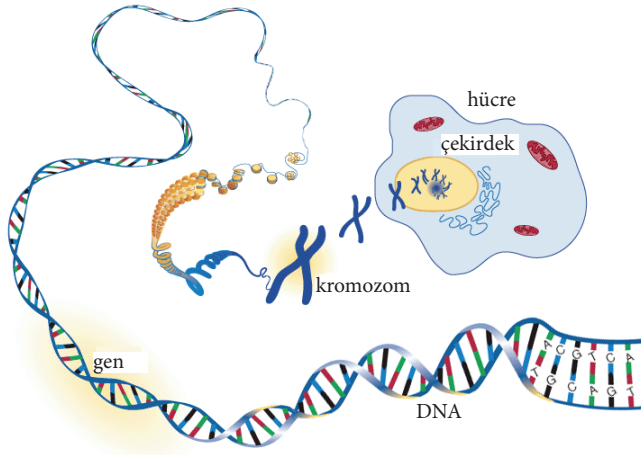
Doç. Dr. İlhami GÖK - Kafkas Üniversitesi

İnsan Genom Yapısı

İnsan genomu, hücre çekirdeği içinde paketlenmiş üç milyar baz çifti içeren yaklaşık 200 santimetre uzunluğunda deoksiribonükleik asit (DNA) adı verilen molekülden oluşur. Hücrenin genomuna 23 çift kromozoma ilaveten mitokondrial genom da dahildir. Bireysel genetik yapıdaki bilgi farklılıkları canlıyı diğer türlerden ve kendi türündeki diğer bireylerden ayıran önemli parametrelerdir. Bu çeşitlikler fenotipte boy uzunluğu, göz rengi, saç rengi ve deri rengi gibi özelliklerinden başka kişinin hastalıklara direnç ya da bazı hastalıklara yakalanmada kalıtsal risk gibi özelliklerini de belirler.

İnsan genom projesinde hedeflenen amaçlar günümüzde insanlarda görülen 3.000'den fazla hastalığın sebebini araştırmak, bireyin genetik hastalığa duyarlılığını tayin etmek, genlerin yerlerini, yapılarını aydınlatmak ve hastalıkların tanı ve tedavisine imkan vermektir. İnsan Genom Projesinin kanser çeşitleri, kan hastalıkları, MS, kistik fibrozis, Kore hastalığı, Crohn ve ülseratif hastalıkları, tip I-II diyabet, tiroid hastalıkları gibi birçok hastalığın tanı ve tedavisi için ilaçların geliştirilmesinde önemi büyüktür. Bu projenin verileri insan sağlığı yanında antropoloji, insan göçleri ve evrim süreci ile ilgili verilere ulaşmada ve değerlendirmede kullanılabilecektir.

İnsan genom projesi tamamlandıktan sonra hastalıklara neden olan veya hastalığa yatkın olabilecek genlerin işleyişini tanımak önem kazandığından genetik danışmanın toplum sağlığına katkıları da gün geçtikçe önem kazanmıştır. Hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesinde genetik faktörler ön plana çıkmıştır. Çağdaş sağlık yaklaşımında hekimlerin insan sağlığını genetikçi gözüyle incelemesine imkan sağlayacaktır. İnsan genetiğinde bilgilerimiz ilerledikçe hastalık tanı ve tedavilerinde de değişimler olacaktır. Bu anlamda günümüzde insan sağlığı için genetik danışmanlık ve genetik danışma oldukça önemlidir. Hedef hastalıklara yakalanmadan önce tanı ve tedavi işlevini hızlandıracak ve koruyucu hekimliğe katkı sağlayan bilim dalı olacaktır.



Şekil 11.1. İnsan genom yapısının organizasyonu

Genetik Danışma Neleri İçine Alır?

Genetik danışma, uzmanın hastayı çeşitli yollarla bilgilendirmesidir. Bunlardan bazıları: hastalık tanısını doğrulamak için mevcut genetik test çeşitlerini açıklamak, tanıyı koyma veya doğrulamanın önemini açıklamaktır. Uzman ayrıca genetik hastalıkların kuşaklar arasında nasıl geçişli olduğu, hasta yakınları ile gelecekte olgunun etkilenebileceği riskler, ebeveynlerde mevcut olan hastalıkların gelecekte çocukları etkileyebilme riski, hastalıkla ilgili tıbbi tedavi ve sosyal destekler, bu hastalıklarla yaşamının iyi ya da kötü tüm yönleri hakkında bilgi verir ve sorulan soruları cevaplar.

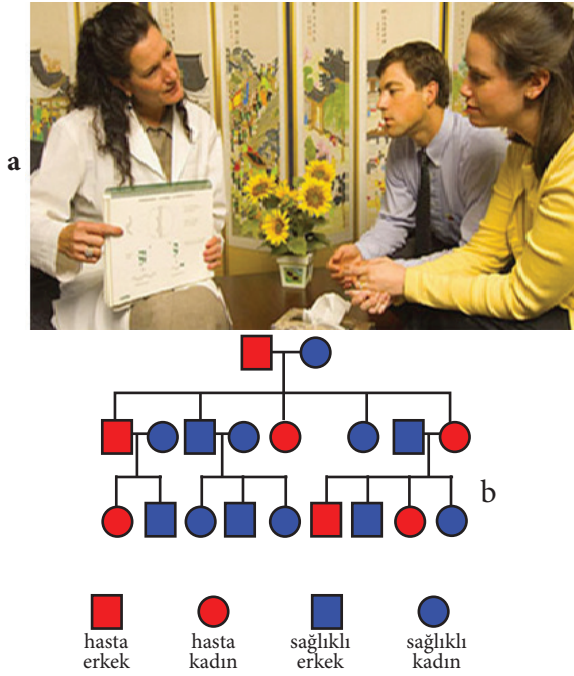
Genetik Danışma

Genetik danışma, bireyin kalıtsal hastalıklar hakkında bilgi sahibi olmasını sağlar ve genetik açıdan birey, ebeveyn ve toplum sağlığının korunmasını hedefler. Bu anlamda genetik danışmanlık aile içindeki genetik hastalıkların oluşma riski ya da etkisi ile ilgili olumsuzlukları içeren bir alanı da kapsar. Bir başka ifadeyle aktif olarak ruhsal ve sosyal durumun yanı sıra genom içeriğinde kişinin kendi kararlarını ve hedeflerini seçmesi için gerekli teknik bilgiyi de verir.

Genetik danışmanlık matematiksel temelli genetik bilgilerinin verildiği ve kişinin sağlık işleyişinin takip edildiği bir süreç olarak tanımlanabilir. Koruyucu hekimlik ve klinik uygulamalarda genetik danışmanlık ile kalıtsal hastalık taşıyan veya taşıma riski bulunan bireyler ve bu kişilerin yakınlarını takip altına almalıdır. Takip edilen bireylere hastalığın ilerleyişi, yeniden nüks etme riskleri anlatılmalı-

dır. Tedavide hangi dönemlerde hangi analizlerin yapılması gerektiği ve bunların bulgularıyla ilgili bilgi verilmeli ve takip edilmelidir. Danışma hizmeti veren ve takip eden görevli mutlaka ilgili konunun uzmanı olmalıdır. Genetik danışman ebeveyn içerisinde tartışılan genetik pozisyon ya da genetik hastalıkla ilgili şüpheli durumu aktarmak ve çözüm yolları sunmakla mükelleftir.

Empatik bir yaklaşımla, siz olsanız ne yapardınız? sorusunun cevabını, bireylerin aldıkları bilgiler çerçevesinde mutlaka kendileri vermelidir. Genetik danışma esnasında genetik uzmanı tarafından ayrıntılı olarak ebeveynlerin öyküsü alınmalı ve mutlaka aile ağacı (pedigri) çıkarılmalıdır. Bu yolla diğer aile bireyleri de ihtimal olabilecek riskler bakımından gözden geçirilmiş olur. Aile içinde aynı öyküye sahip başka bireyler var ise diğer aile bireyleri de uzman hekim tarafından muayene edilmelidir. Vakanın tanımlanabilmesi amacıyla bu kişilerden FISH analizi, DNA mutasyon analizi ve enzim testlerine ihtiyaç duyulabilir.



Şekil 11.2. (a) Genetik uzmanı aile bireyleri ile görüşerek aile öyküsüne bağlı pedigri yapmalı, (b) pedigri örneği.

Günümüzde bazı anomalilere tanı konulamamaktadır. Bu vakalar izlemeye alınmalı ancak anomali tanısı yapılamaz ise hastalığın yeniden nüks etme riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Genetik danışmanlık hizmetinin bu aşamasında proband ve onun akrabaları da mutlaka kontrolden geçirilmelidir. Proband, ailede herhangi bir kalıtsal bir hastalığın tanısının konulduğu ilk kişiye verilen isimdir.

Genetik Danışman Kimdir?

İnsan genetiği ve hastalıkları hakkında eğitim almış, belirli bir bilgi ve tecrübeye sahip bu alanda çalışmalar yapmış olan uzman kişilerdir. Genetik uzmanı veya klinisyen hekim olabilirler. Bunların yanında iyi eğitilmiş psikologlar ve sosyologlar bu grubun içinde çalışabilirler. Genetik danışmanlar kalıtsal bir hastalık durumunun risklerini, kalıtım şekillerini, tanı için istenebilecek uygun testlerin seçimini, alınan sonuçların yorumlanmasını ve gelecekte bu konuyla ilgili olası gelişmeleri anlaşılır bir şekilde anlatabilecek bilgi birikime sahiptirler

Kimler Genetik Danışma Alabilir?

- Ebeveynler, vakanın metabolik veya kalıtsal bir hastalığının varlığı, taşıyıcılığı durumu,
- Monogenik hastalıklar,
- Kromozomal Anomaliler,
- Çok faktörlü hastalıklar,
- Mitokondriyal hastalıklar,
- Ailede Genetik hastalığı olan çocuk veya çocukların bulunması,
- Ailede zihinsel problemi olan bireyler,
- Ailede gelişme geriliği ve boy kısalığı,
- Bireysel organ yada doku malformasyonu,
- Bireyin cinsiyet gelişim sorunları,
- Kan bağı evlilikleri,
- İleri anne yaşı (≥ 35) ve ileri baba yaşı (≥ 55),
- Yeni doğan çocuklarda ve evlilik öncesi rutin testlerde pozitif bulunan vakalar
- Tekrarlayan abortuslar
- Hamilelik öncesi veya hamilelikte şüpheli ilaç kullanımı
- Hamilelikte radyasyona maruz kalınması (röntgen, tomografi vb.)
- Hamilelikte bebekte problem saptanması (Anomali USG bulgusu)
- Pedigride ailesel geçişli kanserlerin varlığı (Meme, Kalın Bağırsak, Akciğer vb.)
- Erkek veya Kadın da kısırlık
- İleri yaşlarda belirti veren Nörolojik hastalıklar (Huntington gibi)

Hastaya özgü Genetik Danışmanlıkta Amaçlar Şöyle Sıralanabilir

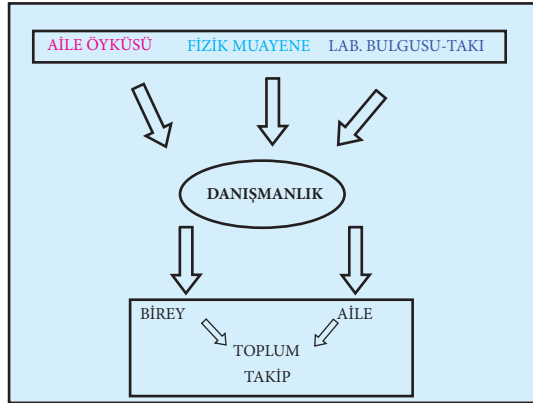
- Hastalıkla ilgili şikayetlerin azaltılması
- Hastalığın tedavisi mümkünse, önerilmeli
- Çocuklar ve akrabaların riskleri konusunda bilgilendirilmeli
- Sıkıntı, bezginlik ve suçluluk duygusunun azaltılması
- Hastaya sıkıntısını kontrol etme konusunda yardımcı olunması



Şekil 11.3. Genetik danışman hastayı bilgilendiriyor

Genetik Danışma İşleyiş Süreci ve Basamakları

Genetik danışma süreci aile öyküsünün alınması, pedigrî (soy ağacı) yapılması, fiziki muayenenin tamamlanması, laboratuvar bulguları ve tanının belirlenmesi, son danışma ve takip basamaklarını içerir.



Şekil 11.4. Genetik danışma süreci aşamalarını verilmiştir.

Genetik Danışmada Uzmanın Dikkat Edeceği Hususlar

- Hastalığın toplumda bilinip bilinmediği
- Halk arasındaki yanlış bilgilerin göz önünde bulundurulması
- Hastalığın prenatal tanısı varsa mutlaka belirtilmesi
- Danışman vakaya ebeveyn üyelerinden biriymiş gibi davranmalı
- Ailenin kendi kararlarını kendilerinin vermesi sağlanmalı
- Aile takip edilmeli, yeni gelişmeler hakkında bilgi verilmeli
- İletişim araçları, adres değişiklikleri için uyarılmalı
- Bilgilerin gizliliğine dikkat edilmeli
- Damgalama (stigmatizasyon) dan kaçınılmalı
- Gerektiğinde yardım alınmalı ve ilgili kliniğe yönlendirilmeli
- Danışman kendi kararını ifade etmemeli ve hastayı yönlendirmemeli

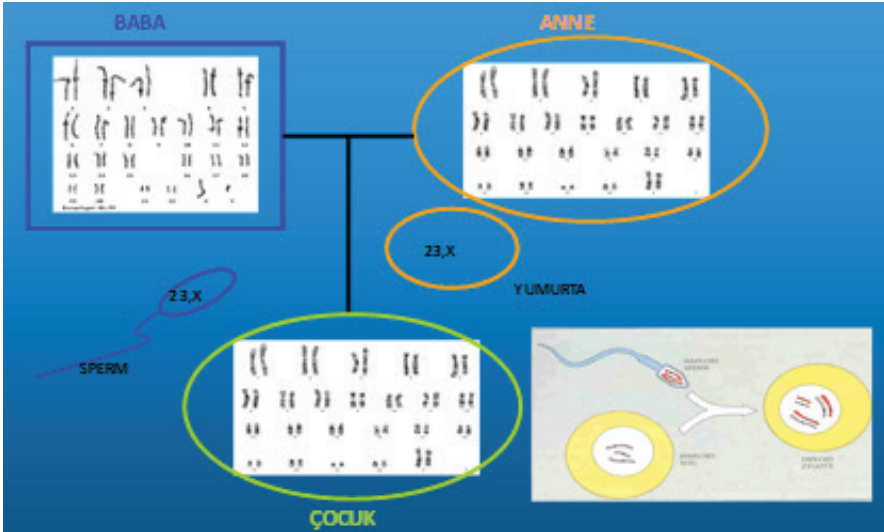
Genetik Testler

Sağlık Açısından Genetik Testlerin Önemi

Günümüzde hastaneler, genetik servisler, genetik analiz laboratuvarları ve genetik danışmanlar topluma tıbbi bilgi ve sağlık hizmeti veren kurumlar olarak bilinir. Genetik danışma süreci esnasında özellikle toplum aile planlaması ve genetik hastalıklar hakkında bilgilerin aktarımı önemlidir. Genetik danışmada temelde iki durum ön plana çıkabilir; birincisi başvuran vaka ya da ailenin var olan genetik sendrom hakkında bilgilenmesi, desteklenmesi ve bilinçli bir şekilde karar vermesinin sağlanmasıdır. İkinci husus ise danışmanlık hizmetinin ne derece faydalı ve uygulanabilir olduğudur. Genetik danışmada, genetik testlerin öncesinde ve sonrasında, bu bulguların değerlendirilmesi vakaya güvenli şekilde eğitim ve danışmanlığın verilmesidir. Genetik testlerin sonucunu takiben ileri süreçte psikolojik destek gerekebilir. Test bulgusunun olumsuz çıkması durumunda hastanın buna hazırlanması gerekir. Örneğin göğüs kanseri vakalarında danışmanlık için başvuran vakalarda yüksek risk grubu içine girenler laboratuvar test sonucunun anlamını ve uzmanın önerilerini test sonrası öğrenmek isteyeceklerdir. Bu olumsuz durum için genetik danışman hazırlıklı olmalıdır. Vaka analiz sonrası hayal kırıklığı, sıkıntı, üzüntü ya da diğer psikolojik sorunlar yaşanabilir. Verilecek ön bilgi, açıklama ve karar vermeye katkı gibi durumlar hastaların beklentilerinin karşılanmasında yeterli olmayabilir. Yine de vakalarda danışmanın sağladığı güvenin ve yapılan önerilerin beklentileri daha çok karşıladığı ve endişeleri daha çok

azalttığı belirlenmiştir. Genetik danışmada hastalığın doğası, diagnozda ve yeniden nüks etme riski gibi bilgilerin aileye tam olarak açıklanması gerekir. Eksik bilgi verilmesi ebeveynlerin ya da bireylerin danışmanlıktan yeterince yararlanmalarına yol açabilir.

Genetik test öncesi bireylerde değer yargıları ve psikolojik tepkiler dikkati çeken konular içindedir. Mental hastalıklar için danışmanlığa başvuran olgular kendi risklerinden ziyade cerrahi ya da ilaç tedavisi gibi girişimleri öğrenmeye meyilli olmaktadır. Bu anlamda genetik test yapan laboratuvarların kalite kontrolü ve bunu değerlendiren uzmanların yeterlilik düzeyleri her zaman problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken tanıda verilmesi gereken zor kararlar ve yorumlama hataları yüksektir. Kişilerde oluşabilecek ruhsal etkileri hekimlerin dikkatlice düşünmeleri ve adımlarını dikkatli atmaları başlıca önemli noktalardır. Genetik danışma bu problemlerin en aza indirilmesinde ve ebeveynlere destek sağlamada büyük öneme sahiptir. Son zamanlarda genetik testler sadece genetik amaçlı yapılan analiz olarak düşünülmemektedir. Tıbbın her alanındaki gelişmelere paralel olarak bilinen hastalıkların yanında diğer bilinmeyen hastalıkların da işe karıştığı öngörüsü vardır. Genetik testler sadece kromozom ya da DNA incelemesi olarak görülmemelidir. Olguda yapılacak fizik muayene, aile hikayesi, kan testleri, biyokimyasal ya da fizyopatolojik çalışmalar, röntgen incelemeleri, elektrofizyolojik incelemeler de öncelikle tanı amaçlı yapılabilir. Son yıllarda genetik markırların çoğalması ve genetik testlerin hızla kullanıma girmesi yapılan testlerin hassasiyeti yanında bazı endişe ve sorunlar da getirmiştir.



Şekil 11.5. Sağlıklı bir aile karyotipi

Genetik Testler Amaçlarına Göre Aşağıdaki Şekilde Sınıflandırılması

Hastalık Bulguları Ortaya Çıkmadan Yapılan Testler

Presemtomatik testler olarak bilinirler. Presemtomatik testlerde pozitif sonuç anomalinin gelişeceğini göstermekle birlikte hastalığın ne zaman gelişeceği hakkında bilgi vermeyebilir. Bu tür sendromlarda tedavi pek mümkün değildir, bununla birlikte kişinin gelecekle ilgili planlama yapma şansı olabilir.

Hastalığa Yatkınlık Testi

Bu test predispozisyon testi olarak bilinir. Kişilerin belirli bir hastalığa karşı pozitif ya da negatif riskini ortaya çıkarmada kullanılırlar. Ancak olgu hakkında bir belirsizlik vardır. Bir toplumda sık görülen böbrek rahatsızlıkları, diyabet ve nörolojik hastalıklar olabilir. Bu hastalıklar için testler önceden yapılabilir. Negatif bir sonuçta birey aranan genetik anomali taşıymıyordur, ancak bu durum kişinin gelecekte diyabet olmayacağı anlamına gelmez.

Taşıyıcılık testleri

Bu testler prenatal tanı testleri (doğum öncesi), preimplantasyon testleri (tüp bebekte yapılan testler) ve reproduktif genetik testler olarak da bilinir. Doğum öncesi tanıda, invazif girişimlerle numuneler göbek bağı (CVS) ve plasenta sıvısı (ASİ) olabilir. Ancak son dönemlerde bu numuneler non-invazif girişimle olabilmektedir. Yani anne kanı alınır ve bebek kanı anne kanından seçilir. Mevcut imkânlarla göre metot seçilir. Ayrıca yapılan testlerin bulguları %100 doğru anlamına da gelmez. Sonuç hastalığı göstermesi ve genetik bozukluğun bilinmesi hastalığın gidişatı hakkında bilgi vermeyebilir.

Genetik Testlerde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Analiz öncesinde hangi genin araştırılacağı,
- Bütün genetik bozuklukların anamoliye sebep olmayabileceği,
- Bütün DNA hasarlarının tespit edilemeyebileceği,
- Saptanan mutasyonun fenotipe yansımayabileceği,
- Anomali varlığının her zaman bir hastalığın varlığı anlamına gelmediği,
- Erken doğumda görülen anomali eğer klinik takipte kullanılmıyorsa taşıyıcılık testlerin yapılmaması gerektiği bilinmelidir.

Genetik Testler İçin Örnek Alımında Uyulacak Kurallar

Doğum öncesi;

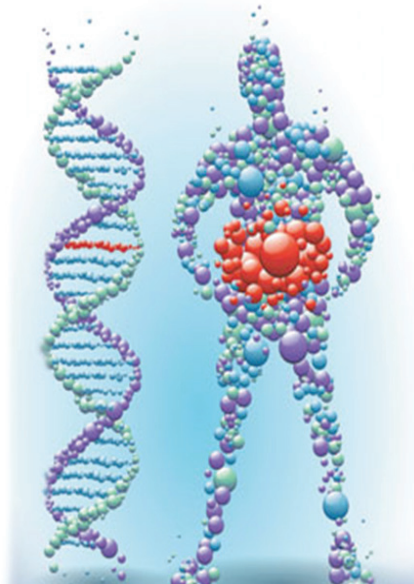
Fetüs oluşumunun ilk haftası içinde amniyon sıvısı, plasenta bağı kanı ya da anne kanından çocuğa ait hücrelerin seçimi ile kromozom veya DNA incelemesi gerekir.

Doğum sonrası;

- İlgili dokulardan DNA incelemesi,
- Lökositlerden karyotip hazırlanması ve kromozomların incelemesi,
- Kemik iliğinden karyotip hazırlanması ve kromozomların incelemesi,
- Epitel hücrelerinden karyotip hazırlanması ve kromozomların incelemesi,
- Kromozomların FISH metodu ile incelenmesi.

Genetik Danışmanlık Sürecinde Uygulamada Beklentiler Ne Olmalıdır?

Genetik danışman uygulamaya geçmeden önce tüm ebeveynlere ait bilgileri toplamalıdır. Bireyler arasındaki kan bağı ilişkileri, ailede ya da yakın akrabalarındaki genetik anamolileri, çok sayıda abortus (düşük) bulunan bireyler, erken ve beklenmedik ölümler olan ebeveyn yakınları hakkında bilgi edinilir. Kişinin kendisine, yakınlarına veya vaka olan bireye ait her türlü tıbbi kayıtlar incelenmelidir. Tüm analiz sonuçları, radyolojik görüntüleme raporları (Röntgen, USG, MR, BT gibi) incelenir. Önceki laboratuvar bulguları peşi sıra yapılması gereken ek testler var ise genetik danışman bu testler ile ilgili istek yapabilir. Ebeveynler hakkındaki bilgiler, ayrıntılı pedigrî çizimi, yapılmış olan analizlerin değerlendirilmesi sonucunda hamilelikte olası riskler aileye genetik danışman tarafından söylenir.



Şekil 11.6. Genetik testler yardımıyla hasta olmadan hastalıkları teşhis etmek mümkündür

Bazı Genetik Hastalıklar ve Kalıtım Özellikleri

Genetik hastalıklar popülasyonlarda nesilden nesile aktarılan hastalıklar olarak bilinir. Bu hastalıklar prenatal ya da postnatal dönemlerde moleküler markırlar ile tespit edilebilir. Bu durum Dünya'nın gelişmiş ülkelerinde genetik servislerinde uygulanmaktadır. Ülkemizde önceki yıllara oranla genetik danışmanlara daha çok başvurulması toplumsal bilinçlenmenin önemli bir göstergesidir. Gelecek yıllarda kalıtsal hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli rol oynayacak gelişmelerden biri de insan genom projesinin tamamlanmış olmasıdır. Dahası moleküler markırlar ve yeni tanı tekniklerinin daha da gelişip ucuzlaması prenatal ve postnatal tanı yöntemlerine olan talebi daha da artıracaktır. Bu artış sağlıklı nesillerin oluşmasını sağlayacaktır.

Tanıları Yapılabilen Bazı Otozomal Resesif Hastalıklar

Orak hücre anemisi: Akdeniz çevresinde bulunan ülkelerde görülen kan hastalığıdır. Eritrositlerde yapı bozularak hücre oval şekilden yarım ay şekline dönüşmüştür. Akdeniz bölgemizde yaşayan insanlar evlilik öncesi bu testi yaptırmak zorundadırlar. Bu hastalıkta taşıyıcı bireyler normal yaşam süresine sahiptir. Doğumdan hemen sonra bebekte yapılacak testler erken tanı için çok önemlidir.

Fenilketonuri: Nokta mutasyonu sebebiyle oluşur. Mutasyon sonucu PAH enzimi sentezlenemez. Hastalarda zekâ geriliği vardır ve erken yaşta ölüme neden olur. Hastanın yaşaması için diyet gereklidir.

Tay-Sacs hastalığı: Nörolojik bir hastalık olup zekâ geriliği ve körlüğe neden olur. Olguda sorunlar doğumla başlar ve ortalama 5 yıl kadar yaşarlar.

Kistik fibrözis: Solunum organlarını etkiler. Solunum yolu hücrelerinde mukus salgısı artar ve birikir.

Talasemi (Akdeniz Anemisi): Hemoglobin yapısının mutasyon sonucunda bozulmasıdır. Hemoglobin zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinin eksikliği veya hiç sentelenememesi sonucunda ortaya çıkar. Ülkemizin güney bölgesinde yaygındır. Güney Doğu Anadolu'da oran düşüktür. Bu bölgelerdeki anne adayları hemoglobin elektroforez testini yaptırmak zorundadırlar.

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF): Tekrarlayan ateş yükselmeleri, enflamasyon ve ağrı, böbrek yetmezliğiyle amiloidoz klinik bulgular gösterir. Erken yaşta ve genelde çocuklarda görülür Kontrol edilebilir bir hastalıktır.

Tanısı Yapılabilen Bazı Otozomal Dominant Hastalıklar

Kore Hastalığı: Oluşumuna semiletal otozomal dominant bir gen nedendir. Etkisi 30-40 yaşlarından sonra belirir. Birey çoğunlukla o yaşlara kadar evlendiği

için hastalık kuşaktan kuşağa geçer. Belirtileri, sinir sisteminin bozulmasına bağlı olarak vücutta istem dışı sıçrama, giderek şiddetlenen fiziksel ve mental bozukluklardır.

Retinoblastoma: Gözün retina tabakasında tümör oluşumu ve görme yeteneğinin kaybolmasıyla karakteristiktir. Genellikle ergenlik çağına ulaşmadan önce ölümle sonuçlanır. Gen haritalama çalışmalarıyla, tümör hücrelerindeki normal retinoblastoma alellerinin eksilmesine bağlı gerçekleştiği saptanmıştır.

Akondroplazi: Otozomal dominant mutant genlerin homozigot olduğu durumlar neden olur. Genelde babanın ilerlemiş yaşı mutasyona neden olur. Kısa kol ve bacaklar, büyük baş ve kemersiz burun ile karakteristiktir.

Fenokopi: Embriyo oluşurken dış faktörlerin etkisiyle embriyonun bir geninde anormallığe benzer bir yapısal değişim gözlenir. Kaıtsal değildir, genin yapısını değıştirmmez ama otozomal dominant kalıtsal bir hastalığı taklit eder.

Miyotonik Distrofi: Genelde dişilerde görülür. CTG nükleotidinin gerektiğinden fazla tekrarlanmasıyla oluşur. Hastalığın belirtileri gözlerde ve boyunda değışim ile kaslarda kasılma sorunudur.

Neurofibromatosis: Deride tümör oluşturur.

Otozomal Kromozomlarda Ayrılmama Sebebiyle Oluşan Hastalıklar

Bu hastalıklardan yaygın olanları patau sendromu, edward sendromu, down sendromudur. Karyotip analizlerinde floresan DNA boyalar kullanılarak kolaylıkla tanı yapılabilmektedir.

X eşey kromozomuna bağlı bazı hastalıkları

Hemofili: Kanın pıhtılaşma faktörlerini etkileyen bir hastalıktır. Ergenlik döneminde kız çocukları için ciddi sorunları ortaya çıkarabilir. Diğer bir anomali de frajil X sendromudur. Mental gerilik, öğrenme güçlüğü gibi sağlık sorunlarına yol açar ve X kromozomu üzerindeki bir genin kırılma ya da defekti sonucunda ortaya çıkar. Bunun yanında eşey kromozomlarının ayrılmaması sebebiyle ortaya çıkan hastalıklar vardır. Bunlar Klinefelter, Turner ve süper dişilik sendromlarıdır.

Çok Genle Kalıtılan Hastalıklar

Kanser, diyabet, alzheimer, parkinson, gut, ülser, nöral tüp defektleri ve diğer metabolik hastalıklar bu grup içinde yer alır. Bu hastalıklar hamileliğin erken amniyon sıvısından örnek alınarak genetik testler ile belirlenebilmektedir.

Genetik Danışmada Toplum Dinamiği

Sağlık alanındaki teknolojik gelişmelere paralel olarak genom biliminin önemi giderek artmıştır ve her geçen gün hastalıkların genetik işleyişi ile ilgili yeni bilgiler literatüre eklenmektedir. Genetik danışma etrafında büyüyen ve genişleyen prenatal ve postnatal tanı yöntemleri, genetik hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemlidir. Gelecek yıllarda bu tekniklerin daha da gelişip ucuzlaması toplum sağlığı açısından önemli bir ekol olacaktır. Böylece erken tanı yöntemlerine olan toplumsal talep daha da artacaktır. Bu artış, şüphesiz sağlıklı kuşakların oluşmasına ve dolayısıyla insan ömrünün uzamasına katkıda bulunacaktır. Ülkemizde genetik test merkezi sayısının artması ve koruyucu hekimliğin ilerleme kaydetmesi ile genetik danışmanın önemi her geçen gün daha çok anlaşılabacaktır. Bu aşamada bireylerin doğru bilgi ile bilgilendirilmesi ve doğru genetik analizlerin yapılması önemlidir. Bu bizim toplum sağlığımız ve koruyucu hekimlik için önceliğimiz olmalıdır.

Kaynaklar

- Başaran N. (2008). *Tıbbi Genetik*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Durmaz B, Alpman A, Pariltay E, Akgul M, Ataman E, Kirbiyik O, Cogulu O, Ozkinay F. (2009). The evaluation of the referral reasons of patients at a tertiary pediatric genetic center in Izmir, Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers*, 13: 163-166.
- Majnemer A, Shevell MI. (1995). Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr*, 127: 193-199.
- McPherson E. (2006). Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clin Med Res*, 4: 123-129.
- Heller K. (2005). Genetic counseling: DNA testing for the patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 18: 134-137.
- Resta R, Biesecker B.B, Bennett R.L, Blum S., Hahn S.E, Strecker M.N, Williams J.L. (2015). A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*, 15: 77-83.
- Nussbaum. R, McInnes. R. & Huntington, W. (2015). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Eighth Edition.
- Özdemir H, Alper Z, Bilgel N. (2009). Consanguineous marriages in a suburb of a metropolitan city: a study from Bursa, Turkey. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29, 1235-1241.
- Tomatir AG, Sorkun HC, Demirhan H, Akdağ B. (2007). Genetics and genetic counseling: practices and opinions of primary care physicians in Turkey. *Genet Med*, 9: 130-135.
- Tomatir AG, Sorkun HC, Demirhan H, Akdağ B. (2006). Nurses' professed knowledge of genetics and genetic counseling. *Tohoku J Exp Med*, 210: 321-332.
- <http://www.cocukgenetik.com/genetik-danismanlik>
- www.centro.com.tr/hizmetlerimiz/genetik/genetik-test-listesi/.
- <https://www.abgc.net/ABGC/media/Documents>.

12. BÖLÜM

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ

Doç. Dr. Sibel GÜRBÜZOĞLU YALMANCI - Kafkas Üniversitesi

Doç. Dr. Solmaz AYDIN-Kafkas Üniversitesi

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ KONUSUNDA YAPILAN ÇALIŞMALAR NE GÖSTERMEKTEDİR?

Genetik bilimi genlerimizin yapı ve işlevlerini öğrenmemize yardımcı olmakta, biyoteknoloji de bu genetik bilgilerimiz yardımıyla mikroorganizmalardan, bitkilerden, hayvanlardan kısacası doğadan nasıl daha iyi yararlanabileceğimizi bize göstermektedir. Genetik bilimi organizmalardaki kalıtım ve çeşitliliği incelemekte ve genetik konusunda öğrendiğimiz bilgilerle yüzyıllardır bitki ve hayvan ıslahları yapılmaktadır. Dolayısıyla genlerin nasıl çalıştığı, kalıtsal aktarımın nasıl gerçekleştiği, genlerin fenotipi nasıl etkilediği, sağlıklı ya da hasta bireylerin nasıl bir genotipe sahip olduğu gibi bilgilerin öğrenilmesi gerekmektedir. Ayrıca teknolojik imkânlar ile biyoteknolojik uygulamalar yaparak, doğal olarak var olmayan bir ürünü DNA teknolojisiyle nasıl elde ettiğimizi ve başka neler yapabileceğimizi bilmek, gelişen dünyaya ayak uydurmamızı ve birçok problemi çözmemizi sağlayacaktır.

Günümüzde biyoteknoloji ile ilgili birçok çalışma yapılmakta ve her geçen gün bu konuda birçok haber duymaktayız. Genellikle bu haberlerin konusu DNA teknolojinin medikal bir problem için yeni ve umut verici bir uygulama olduğu şeklindedir. Modern biyoteknoloji, eczacılık ürünlerinin geliştirilmesinde ve hastalıkların tanısında sayısız katkılar sunmaktadır. Ayrıca birçok adli olayın araştırılmasında, tarımsal üretimin artırılmasında, daha verimli çiftlik hayvanlarının üretilmesinde biyoteknolojik uygulamalar kullanılmaktadır. Biyoteknolojinin gücünün farkına varılması elbette ki bazı endişeleri ve etik soruları beraberinde getirmiştir (Hopkins, 2001/2006). Bu husus bütün toplumu, dolayısıyla öğretmen ve öğrenciyi de düşündürmüş ve eğitim-öğretim sürecinde çeşitli etkileri olmuştur. Elbette ki kişilerin bilgi düzeyleri, tutumları ve kaygıları bu etkilere neden olmuştur.

İnsanlar gen teknolojisi hususunda kurumlara güvenememekte bu da onların endişelerini artırmaktadır. İnsanların gen teknolojilerini kabullenme düzeyi uygulama türüne göre değişmektedir. Genellikle bitkilere yönelik uygulamalar hayvanlara yönelik uygulamalardan daha kabul edilebilir olarak düşünülmektedir (Siegrist, 2000). Dawson ve Schibeci (2003)'ün yaptıkları çalışmada Avustralya'da 15-16 yaşlarında öğrencilerin biyoteknolojide organizmaların kullanımını kabul etme oranı mikroorganizmalar (%90'dan fazla), bitkiler (%71-82), insanlar (%42-45) ve hayvanlar (%34-40) şeklinde sıralanmıştır. Macer ve Ng (2000), Japonya'da yaptıkları çalışmada insanların çoğunluğu biyoteknoloji çalışmalarına karşı iyimser olsa da tarımsal uygulamalar ve çevre-sağlık uygulamaları ile ilgili risklerin kabul edilemez olduğunu düşünen insan sayısının giderek artmakta olduğunu belirtmektedirler.

Ishii (2017) çalışmasında Japonya'da 2009'da Gıda Güvenliği Komisyonu (Food Safety Commission) olarak yaptıkları çalışmada hayvanların klonlanması ve bunlardan elde edilen ürünlere karşı insanların %65'inin bu konunun öncülerine ya da araştırmacılarına karşı güvensiz olduklarını belirtmiştir. Ayrıca insanların %10'unun bu konuda yetersiz bilgiye sahip olduğunu ifade etmiştir. Ishii (2017)'ye göre genetiği değiştirilmiş hayvanlar ve hayvan klonlama konusundaki tartışmalar hayvan sağlığı gibi konularda insanların etik duygularının önemini vurgulamaktadır. Bu doğrultuda, çiftlik hayvanlarıyla yapılan genetik çalışmaların toplumdaki etik etkileri dikkate alınmalı ve hedef dışı mutasyonların oluşumu ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Ayrıca Ishii, bu konunun öncüleri toplumdaki kabullenmeyi artırmak istiyorlarsa mutasyonların iyice sorgulanması ve halka açık bir şekilde bu konuların konuşulması gerektiğini belirtmiştir. Sorgo ve Ambrozic-Dolinsek (2010), Slovenya'da üç üniversitede öğrenim gören öğretmen adayları ile yaptıkları çalışmada öğrencilerin temel genetik bilgilerine sahip olduklarını fakat güncel biyoteknolojik uygulamalar hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını belirlemiştir. Ayrıca bu hususta yapılması gereken ilk şeyin öğrencilerin ilköğretimden getirdikleri ciddi eksikliklerinin tamamlanması ve modern biyoteknoloji hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir. Sıcaker ve Öz Aydın (2015)'nin ülkemizde yaptığı çalışmada, öğrenciler genetik ve biyoteknoloji kavramlarının birçoğunu zor kavramlar olarak nitelendirmişlerdir. Ayrıca Özel, Erdoğan, Uşak ve Prokop (2009) da çalışmasında öğrencilerin orta düzeyde bir biyoteknoloji bilgisine sahip olduklarını belirlemiştir. Dünyanın neresi olursa olsun genetik ve biyoteknoloji uygulamaları önem verilmesi gereken ve bilim okuryazarı bireyler olmak adına herkesin bilmesi gereken konulardır.

Bunların yanında çalışmalar göstermektedir ki kadınlar genetik çalışmaların insan ve çevre üzerine etkisi konusuna karşı erkeklere oranla daha fazla ilgiye sahiptirler. Ayrıca bu çalışmaların riskinin fazla olduğuna da inanmakta ve do-

layısıyla güven düzeyleri daha düşük olmaktadır (Siegrist, 2000; Qin ve Brown, 2007). Özel, Erdoğan, Uşak ve Prokop (2009), çalışmalarında kız öğrencilerin biyoteknolojik uygulamalara yönelik erkeklere oranla daha olumsuz bir tutuma sahip olduklarını ifade etmektedirler. Kadınlar toplumda eş ve anne olarak taşıdıkları roller nedeniyle sosyal yaşamda söz sahibi kişilerdir. Dolayısıyla genetiği değiştirilmiş gıda ürünlerine, yeni çıkan ilaçlara, sağlık açısından yapılan yeniliklere ilgi duymaktadırlar. Bu duruma eğitim süreci açısından bakıldığında kız çocuklarının biyoteknolojik uygulamalar konusunda eğitilmeleri, bu konuda bilinç sahibi olmaları ve olumlu bir tutuma sahip olmaları önemli bir husustur.

Lewis ve Wood-Robinson (2000), İngiltere'de 14-16 yaş arası 482 öğrenci ile yaptıkları çalışma sonrasında öğrencilerin aldıkları fen eğitiminin genetik konuları anlama ve bilgi düzeyleri bakımından yeterli olmadığını ve yetişkinlikteki yaşamlarında bilimle etkileşimde bulunmaları açısından onlara alt yapı sağlamadığını belirtmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; üniversite öğrencileri medikal amaçlı hayvanların kullanımını ve bitkilere besin değerini artırmak için gen aktarımını kabul etmemekte; bununla birlikte insanlarda genetik hastalıklara karşı tedavi amaçlı çalışmaları desteklemektedirler (Sürmeli ve Şahin, 2010; Turan ve Koç, 2012). Gunter, Kinderlerer ve Beyleveld (1998) çalışmalarında gençlerin genetik modifikasyonların yararından çok taşıdığı riskler üzerine odaklandıklarını belirtmektedirler.

Öğrencilerin biyoteknolojiye yönelik olumsuz tutumları ve endişeleri bilgi eksikliklerinden kaynaklanabilir (Chen ve Raffan, 1999; Prokop, Lešková, Kubiato, Diran, 2007; Özel, Erdoğan, Uşak ve Prokop, 2009). Sorgo ve Ambrozic-Dolinsek (2010) de Genetiği Değiştirilmiş Organizmalara (GDO) yönelik yaptığı çalışmada öğrencilerin bilgi düzeyleri ile GDO'yu kabullenme düzeyleri arasında zayıf bir ilişki olduğunu, öğrencilerin GDO'ya karşı tutumları ile kabullenme düzeyleri arasında da güçlü bir ilişki olduğunu ifade etmiştir. Dolayısıyla öğrencilerin biyoteknolojik uygulamalar konusunda bilgilendirilmesi olumlu tutum ve davranışların gelişmesi için de gerekmektedir. Bu husus elbette ki eğitim sürecinde biyoteknolojik gelişmeleri göz önünde bulunduran öğretim programlarıyla, iyi yetişmiş öğretmenlerle ve kaynaklarla desteklenmelidir.

Hanegan ve Bigler, (2009), biyoteknolojik uygulamaların kişisel kararlar, politika ve endüstriye entegre olduğunu, özellikle tarımsal üretim, ilaç yapımı ve sağlık hizmetleri açısından önemli olduğunu ve bu açıdan biyolojik bir devrim olan biyoteknolojinin müfredat ve öğretim süreçlerindeki değişikliklerle ifade edilmesi ve öğretmenlerin bu konuda hazırlanmaları gerektiğini belirtmiştir. Dawson ve Soames (2006) lise öğrencilerinin biyoteknoloji eğitiminden sonra insan hastalıklarını tedavi etmek için gen teknolojisinin kullanımı konusunda daha olumlu tutum sergilediklerini fakat hayvanların kullanılması konusunda daha az

olumlu tutum sergilediklerini ifade etmektedir. Ayrıca biyoteknolojik süreçlerin toplumda ciddi tartışmalara neden olduğunu ve öğrencilerin bu konular hakkında daha bilinçli kararlar verebilmeleri için biyoteknolojiyi anlamaları gerektiğini belirtmektedirler. Chen ve Raffan (1999), iyi bir biyoteknoloji eğitiminin sadece öğrencilerin bilgilerini artırmakla kalmadığını, aynı zamanda biyoteknolojinin yararlarını, risklerini ve dezavantajlarını anlamalarına yardımcı olduğunu vurgulamaktadır.

Görülmektedir ki biyoteknolojik uygulamalar toplumsal hayatı da içine almakta ve birçok açıdan tartışılmaktadır. Genetik ve biyoteknoloji çağında olduğumuz düşünüldüğünde toplum olarak önyargılarımızla çıkarımlarda bulunmak yerine daha doğru bilgilerle daha bilinçli kararlar almamız gerekmektedir. Elbette ki bu durum iyi bir eğitimle gerçekleşecektir.

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ NASIL OLMALIDIR

Günlük yaşantımız biyoteknolojik uygulamalarla derinden etkilenmiştir (Pardo, Midden ve Miller, 2002). Günlük yaşantımızla böylesine iç içe olan biyoteknoloji konularını herkesin bilmesi gereklidir. Bu bilginin en iyi şekilde verilmesi okuldaki eğitimle mümkündür. Bu eğitimde de uygulanacak program ve gerçekleştirilecek yöntemlerin yeri önemlidir (Uzun ve Sağlam, 2003). Programlar öğrencilerin biyoteknoloji bilgilerini arttıracak, bu konuya yönelik olumlu tutum geliştirecek, bireylerin karar verme yetisini güçlendirecek özellikte olmalıdır (Osborne, 2000; Goodrum, Hackling ve Rennie, 2001), programlar günün koşullarına uymalı sürekli gözden geçirilmelidir. Bununla beraber daha çok duyu organını faaliyete sokan ders araç ve gereçleri kullanıldıkça öğrencilerin bu konulara yönelik ilgileri ve başarıları artacaktır (Uzun ve Sağlam, 2003).

Türkiye’de biyoteknoloji konusunda yetişmiş eleman eksikliği söz konusudur. Bu konuda Ar-Ge faaliyetleri desteklenerek yetişmiş eleman sayısı artırılabilir. Ayrıca laboratuvarların sayısı, alt yapısı ve araştırma olanakları da eksikliğini göstermektedir (Kıymaz ve Trakçioğlu 2002). Biyoteknoloji konuları birçok disiplini kapsamakla beraber günümüzde artık gelişmişliğin de göstergelerinden biri haline gelmiştir. Dolayısıyla bu alanda destek sağlanmasında, farkındalık oluşturulmasında ve nitelikli insan gücüne erişimde çağdaş eğitim programlarının rolü çok büyüktür ve bu tür programlara ihtiyaç duyulmaktadır. Öğretmenler programda genel olarak eğitim durumları ve ölçme değerlendirme boyutlarını hedef ve içeriğe göre yetersiz bulurlar bu açıdan programlar hazırlanırken biyoteknoloji programının uygulayıcıları olarak öğretmen görüşleri mutlaka önemsenmelidir. Biyoteknoloji konularının etkili bir şekilde işlenebilmesi adına bu konulara daha fazla yer verilmeli, laboratuvar etkili bir şekilde kullanılmalı, konunun önemi öğrencilere

fark ettirilmeli, ders görsel materyallerle desteklenmeli öğrenci de ders işlenişine ortak edilmelidir, özellikle günlük hayatla ilişkilendirme unutulmamalıdır (Çelik ve Erişen, 2010). Yani fen dersleri öğrencilerin deneyimleriyle ilişkilendirilmelidir ki, bu onların hem başarılı olmalarını hem de feni sevmelerini sağlayacaktır (Ünal ve Ergin, 2006). Bu nedenle öğrenci sürece dahil edilerek karmaşık kavramlar üzerindeki kararını okul dışı öğrenme ortamında kazandığı deneyimlerle de verebilmesi sağlanabilir (Yavuz Topaloğlu ve Balkan Kıyıcı, 2018).

Ayrıca yapılandırmacı yaklaşımın temel alındığı programların uygulanması öğrenmenin daha kalıcı olmasını sağlayacak, aynı zamanda da kavram yanlışları daha çabuk giderilecektir. Ancak öğretmenlerin geleneksel yaklaşımdan vazgeçmemeleri öğretim ortamındaki en büyük problemi oluşturmaktadır. Genetik ve biyoteknoloji konuları da dahil olmak üzere fen konularının öğrenciler tarafından yapılandırmacı yaklaşımın temel alındığı laboratuvar etkinlikleriyle desteklenmesi gerekmektedir (Semenderoğlu, 2012).

Biyoteknoloji bilimsel okuryazarlığın önemli bir parçası olmuştur ve bu nedenle de biyoteknoloji öğretiminin gelişmesi elzem haline gelmiştir. Bundan dolayı öğrenciler açık fikirli olma, deneyimlerinden yola çıkarak plan yapma, bu planı uygulama ve sonuca varma, çeşitli olaylar, süreçler, sonuçlar hakkında sorular üretebilme gibi etkinlikler bakımından teşvik edilmelidir (Hanegan ve Bigler, 2009). Biyoteknoloji içeriğini kapsayan bilgi, biyoteknolojik araç ve malzemelerin elde edilmesi, depolanması ve yönetilmesi gibi stratejilerin uygulanması, akran öğretimi fırsatı sağlayarak öğretmen güvenini arttırıcı bir araç olarak kullanma ve biyoteknolojideki kariyer olanaklarının sunulması gibi öğretmen gelişimini destekleyici nitelikte verilmelidir (Borgerding, Sadler ve Koroly, 2013).

Biyoteknoloji eğitiminin sorumluluğu öğrencileri biyoteknolojinin bilimsel ve teknik yönleriyle bilgilendirmek ve biyoteknolojinin riskleriyle başa çıkabilmek için gelecekteki karar verici kişiler olarak onları nitelendirmektir. Biyoteknoloji eğitimi öğrencilere biyoteknolojinin yöntem, kazanım ve etkileriyle ilgili temel anlayışı sunduktan sonra bu anlayışa dayanarak öğrencilerin biyoteknoloji konularıyla alakalı karar verebilme gücünü desteklemelidir. Dolayısıyla okuldaki eğitimin amaçlarından biri de öğrencilerin biyoteknoloji ile ilgili gerekçeli karar verebilme yeteneğini geliştirmektir. Öğrencilerin kendilerinde var olan önceki öğrenmelerinin ve konuya olan ilgisinin öğrenme çıktıları üzerinde önemli etkileri söz konusudur. Biyoteknoloji öğretilirken bu konunun sosyal ve etik boyutları da ele alınmalıdır, biyoteknolojinin bu yönleri öğrencilerin en çok ilgilenip uğraştıkları boyutlarıdır. Bu nedenle bir biyoteknoloji konusu öğretilirken iki öğeye yer vermek gerekir. Bunlardan ilki bilimsel gerçek ve yöntemleri içeren tanımlayıcı boyut, diğeri ise insan faaliyetlerinin ahlaki yapısıyla ilgili olan iyi ya da kötü şekilde değerlendirilme imkânı olan normatif boyuttur. Bu boyutta öğrencilerin ah-

laki yargılama becerilerini geliştirmek amaçlanmalıdır (Harms, 2002). Bu ahlaki boyutu içine alan etik son zamanlarda biyoteknoloji programlarında yer edinmeye başlamıştır. Etiğin programlarda yer alması öğrencilerin konu hakkında bilgi edinme ve ilgilerini etkileyecektir. Çünkü kişilerin ahlaki inançları davranışlarının belirleyicisidir. Bu nedenle biyoteknoloji eğitiminde yer alan etik aynı zamanda öğrencilerin etik davranış ve karar verme becerilerini de geliştirmelidir. Bu açıdan biyoteknoloji eğitimi öğrencilerin kendi değerlerini yansıtmasına, geliştirmesine ve mesleki olarak kullanabilmelerine de fırsat vermelidir (Lysaght, Rosenberger III, ve Kerridge, 2006).

Genetik konularına baktığımızda öğrencilerin genetik olayları, genel olarak hücresel ve moleküler yani mikro düzey yapıları kullanarak makro düzeyde açıklamaya çalışmada zorluk gösterdikleri belirlenmiştir ve öğrencilerin hücre bölünmesini bakteri gibi basit yapıları canlıda daha iyi anladıkları ortaya konulmuştur (Marbach-Ad ve Stavy, 2000). Genetiğin soyut ve karmaşık bir yapısı vardır (Knippels, Waarlo ve Boersma, 2005). Genetik eğitiminde genel olarak beş zorluğun varlığı gözlenmiştir. Bunlar alana özgü kelime ve terminoloji, Mendel genetiğinin içerisindeki matematiksel işlemler, hücresel süreçler, konunun soyut olması ve genetiğin karışık bir yapı içermesidir (Knippels, 2002'den aktaran; Knippels, Waarlo ve Boersma, 2005). Günlük hayatla bağlantı kuramamak genetiğin soyutlaşmasına ve öğrenciler arasında motivasyon kaybına neden olmaktadır. Bununla beraber genetiğin çok farklı biyolojik düzenlemeleri içermesi ve farklı sözcüklerin kullanılması genetiği karmaşık hale getirmiştir. Genetikte moleküler ve hücresel açıdan, organizma ve populasyon boyutlarıyla beraber bunların ilişkilendirilmesi gereklidir. Bu ilişkilendirmenin olmaması öğrenme güçlüğü yaratır. Dolayısıyla bu kavramlar arası ilişkilere dikkat edilmeli ve genetik konuları örgütleme seviyelerine göre düzenlenmelidir. Genetik eğitiminde uygulanacak bir öğretim öğrenme stratejisinin genetiğin soyut ve karmaşık yapısını giderebilmesi için genetik konuları öğrencilerin daha yakın olduğu seviyeden başlanıp, örneğin; aileleriyle bağlantı kurularak aşamalı bir şekilde hücresel seviyeye inilmelidir. Bununla beraber farklı biyolojik örgütlenme seviyeleri de tutarlık göstermelidir. Mayoz ve kalıtım arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konmalıdır, yaşam döngüsündeki mitoz ve mayoz ayırt edilmelidir, öğrenciler öğrenme faaliyetlerine aktif katılmalı ve kavramlar arası ilişkileri aktif olarak araştırmalıdır (Knippels, Waarlo ve Boersma, 2005). Genetikteki soyut kavramlar görselleştirilerek somutlaştırılabilir, öğrencilerin kavramları öğrenebileceği aktif ortamlar yaratılabilir. Onlardan genetikle ilgili modeller, çalışma sayfaları, teknolojiye dayalı öğretim materyalleri, kavramların ilişkilendirildiği kavram haritaları yapmaları istenebilir (Saka, Cerrah, Akdeniz, ve Ayas, 2006).

Genetikte kavram yanlışlarını gidermek adına öğrencilerin ön bilgilerinde bulunan kavramları ifade etmeleri yeni öğrendiği kavramlarla benzerlik ve farklılıklarını belirtmeleri sağlanmalıdır. Kavram haritası, kavram ağı ve anlam çözümleme tabloları öğrenciye yaptırılarak hatalarının farkında olması sağlanmalıdır (Demir ve Sezek, 2009). Aynı şekilde öğrencilerin ilgisini çekecek her duyu organını aktif kılacak araç gereçler kullanılıp genetik dersi uygulamalı olarak işlenebilirse öğrencideki başarı da artacaktır. Öğrencinin ilgisi öğretmenin genetikle ilgili en son ve önemli gelişmeleri sınıf ortamına getirmesiyle de çekilebilir yine bu amaçla bilim kurgu filmlerden ve belgesellerden de yararlanılabilir. Öğretmenler öğrencileri aktif kılmak amacıyla da çeşitli araştırmalar yapması adına onları farklı kaynaklardan yararlanmaları için yönlendirebilirler, zaman zaman genetik alanındaki soruları cevaplamak için uzman kişiler de birinci el kaynak olarak öğretim ortamında yer alabilirler. Sıklıkla laboratuvarlardan öğrencilerin faydalanmasına imkân verilerek uygulamalar yapılabilir (Uzun ve Sağlam, 2003).

Sonuç olarak genetik ve biyoteknoloji öğretimi öğrenci merkezli yaklaşımları benimsemeli, kavramların anlaşılması üzerinde durarak farklı ve yanlış anlamaları engelleyici nitelikte olmalıdır. Bunun için öğrencinin aktif katılımının gerçekleştiği, öğretmen rehberliğinin doğru bir şekilde uygulandığı ve uygulamaların bolca gerçekleştirildiği bir ortam hazırlanmalıdır. Bu ortamlarda öğrenciler öğrenmekten zevk almalıdır. Bu şekilde genetik ve biyoteknoloji konularına geliştirdikleri tutum olumlu yönde olacaktır. Tutumdaki olumluluk akademik başarıyı da yansıyacaktır. Ayrıca sosyal yaşamın parçası olan genetik ve biyoteknoloji konuları sadece sınıf ortamına mahkûm edilmemeli öğrencilerin aynı zamanda toplumdaki insanların günlük yaşantılarından yola çıkılarak konuların ifade edilmesi sağlanmalıdır. Genetik ve biyoteknoloji sürekli gelişen bir bilim alanı olduğu için son gelişmeler hem öğretmen tarafından takip edilmeli hem de öğrencilerin takip etmesi sağlanmalıdır.

ÖĞRETİM PROGRAMLARINDA GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİNİN YERİ

İlkokul ve Ortaokul Fen Bilimleri Dersi Öğretim Programında Genetik ve Biyoteknoloji

Günümüz insanından bilgiyi üretmesi, hayatında kullanması, problemlere çözüm araması, eleştirel düşünceye sahip olması girişimcilik ruhunu barındırması, iletişim yeteneğinin iyi olması, empati kurabilmesi, bulunduğu topluma ve kültürüne katkı sağlaması beklenmektedir. Öğretim programları da hazırlanırken

bu insan özelliklerinin oluşmasına katkıda bulunabilecek şekilde hazırlanmalıdır. Ortaöğretim programlarının da, okul öncesi, ilköğretim ve ortaöğretim seviyelerinde birbirinin tamamlayıcısı olmasına dikkat edilmiştir (Milli Eğitim Bakanlığı [MEB], 2018a).

Milli Eğitim Bakanlığı Talim Terbiye Kurulu'nun 2018 tarihli İlkokul programına bakıldığında biyoloji ile ilgili konuların 3. sınıfta var olduğu görülür. Bunlar 'Beş Duyumuz' ve 'Canlılar Dünyasına Yolculuk' üniteleridir. Üçüncü sınıf kitap içeriğine bakıldığında bu üniteler içerisinde genetik ve biyoteknoloji konularıyla ilgili herhangi bir içeriğin bulunmadığı görülmüştür. Dördüncü sınıf programında da biyoloji ile ilgili ünitelerin 'Besinlerimiz' ve 'İnsan ve Çevre' olduğu görülmektedir. Ders kitabı incelendiğinde bu üniteler içerisinde genetik ve biyoteknoloji konularına rastlanmamıştır. 'Besinlerimiz' ünitesi içerisinde 'Besinler ve Özellikleri, Canlı Yaşamı ve Besin İçerikleri, Su ve Mineraller, Besinlerin Tazeliği ve Doğallığı, İnsan Sağlığı ve Dengeli Beslenme, Alkol ve Sigaranın Zararları' konularına yer verildiği; 'İnsan ve Çevre' ünitesinde ise 'Bilinçli Tüketici, Kaynakların Tasarruflu Kullanılması, Kaynakların Önemi, Geri Dönüşümün Önemi' konularına ağırlık verildiği görülmüştür. Dolayısıyla ilkokulda öğrencilere program dâhilinde genetik ve biyoteknoloji konularıyla ilgili bilgi verilmediği söylenebilir.

Ortaokul seviyesine geçtiğimizde ortaokul beşinci sınıf programında biyoloji ünitesi olarak dördüncü sınıfın devamı şeklinde 'Canlılar Dünyası' ve 'İnsan ve Çevre' üniteleri yer almıştır. 'Canlılar Dünyası' ünitesi içerisinde canlıların sınıflandırılması, mikroskop tanıtımı, mikroskobik canlılar, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar konuları ele alınmıştır. Beşinci sınıf kitabı incelendiğinde genetik ve biyoteknoloji konularına yönelik 'Mikroskobik Canlılar' kısmında bazı bakterilerin vitamin ve antibiyotik elde edilmesinde kullanıldığına dair bir cümle geçmektedir. Ancak bu cümle detaylandırılmamıştır. 'İnsan ve Çevre' ünitesinde de çevre sorunlarının neden ve sonuçları, biyoçeşitlilik, nesli tükenen ve tükenme tehlikesi olan canlılar, bu canlı türlerini korumak için yapılması gerekenler, çevre sorunları konuları ele alınmıştır. Beşinci sınıf kitabı incelendiğinde biyoçeşitliliğin azalmasına etki eden faktörler içerisinde genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO) bazı canlı türlerine zarar verdiği bir cümle ile belirtilmiştir. Ancak GDO programın bu kısmında da detaylı bir şekilde açıklanmamıştır. Ortaokul 6. sınıf programında ise genetik ve biyoteknoloji konularının hiç biri bulunmamaktadır. Bu seviyede genetik ve biyoteknoloji ile ilgili konular 7. ve 8. sınıflarda etkin bir şekilde kendini göstermiştir. Tablo 12.1' de bu sınıflardaki genetik ve biyoteknoloji ile ilgili üniteler ve içerdiği konular verilmiştir.

Tablo 12.1. Fen Bilimleri dersi öğretim programında genetik ve biyoteknoloji ünite ve konu içeriğinin sınıf düzeyine göre dağılımı

Sınıf	Ünite	İçerikteki genetik ve biyoteknoloji konuları
7. sınıf	Hücre ve Bölünmeler	<ul style="list-style-type: none"> Hücre Çekirdek DNA, Gen ve Kromozom
		<ul style="list-style-type: none"> Mitoz bölünme ve canlılar için önemi
		<ul style="list-style-type: none"> Mayoz bölünme ve canlılar için önemi
8. sınıf	DNA ve Genetik Kod	<ul style="list-style-type: none"> DNA ve Genetik Kod DNA'nın yapısı DNA'nın kendini eşlemesi Nükleotid, gen, kromozom
		<ul style="list-style-type: none"> Kalıtım Kalıtımla ilgili kavramlar (Gen, genotip, fenotip, saf döl, melez döl, baskın, çekinik) Çaprazlama Cinsiyet Akraba Evlilikleri
		<ul style="list-style-type: none"> Mutasyon ve Modifikasyon Mutasyon Modifikasyon
		<ul style="list-style-type: none"> Adaptasyon Doğal Seçilim Varyasyon
		<ul style="list-style-type: none"> Biyoteknoloji Genetik mühendisliği Yapay seçilim Biyoteknolojik çalışmalar Biyoteknoloji uygulamalarının çevreye etkisi

Tablo 1'e bakıldığında genetik ve biyoteknoloji konularının ağırlıklı olarak 8. sınıfta verildiği görülmektedir. Yedinci sınıf genetik ve biyoteknoloji konuları 8. sınıfa temel oluşturmuştur. 'Hücre ve Bölünmeler' ünitesi içinde 'Hayvan ve bitki hücrelerini, temel kısımları ve görevleri açısından karşılaştırır' kazanımı kapsamında hücrenin temel kısımlarından hücre zarı ve sitoplazma ile birlikte

çekirdekten de bahsedilmiştir. Yedinci sınıf ders kitabı incelendiğinde çekirdeğin yönetici molekül olduğu, kalıtım materyalini taşıdığı gibi özelliklerinden ve hangi hücrelerde bulunduğu söz edilmiştir. Devamında da DNA, gen ve kromozom kavramlarının tanımı verilerek aralarındaki ilişkiden bahsedilmiştir. Bu kısım basit tanımlar verilerek açıklanmaya çalışılmıştır. Bu ünite içerisinde programda verilen ‘Geçmişten günümüze, hücrenin yapısı ile ilgili görüşleri teknolojik gelişmelerle ilişkilendirerek tartışır’ kazanımı kapsamında 7. sınıf kitabında, genetik ve biyoteknoloji ile ilgili olarak kopyalanan koyun Dolly örnek verilerek kısa bir açıklamayla gen aktarımından söz edilmiştir.

Mitoz konusunda ise programda ‘Hücre bölünmesi, mitozun evreleri, mitozda kromozomların önemi, mitozun canlılar için önemi’ konuları ele alınmıştır. Mayoz konusunda da programda ‘Üreme hücrelerinin mayozla oluşumu, mayozun canlılar için önemi, mayozu mitozdan ayıran özellikler’ konuları ön planda tutulmuştur.

Ders kitabı içeriğine bakıldığında Mitoz ve Mayoz evrelerinin isimleri verilmeden açıklanmıştır. Bununla beraber kromatin iplik, çekirdekçik, çekirdek zarı, DNA’nın kendini eşlemesi, iğ iplikleri, kardeş kromatidler, kardeş olmayan kromatin iplikler gibi hücre bölünmelerinde temel rol oynayan terimler herhangi bir tanımla yapılmadan sadece bir şekil üzerinde gösterilerek verilmiştir. Mitoz ve mayoz konuları bu terimler açıklanmadan verilmeye çalışılırsa anlam kargaşası yaratabilir. Bu açıdan programın kazanımlarına bu terimlerin açıklanmasıyla ilgili bir madde konulabilir. Bu temel terimlerin anlaşılması sağlanmadan diğer kazanımların öğrencilere verilmesinde zorluk yaşanabilir.

Tablo 1’e göre 8. sınıf programında genetik ve biyoteknoloji konuları ‘DNA ve Genetik Kod’ ünitesi altında birçok konu başlığı şeklinde ele alınmıştır. ‘DNA ve Genetik Kod’ konusu altında verilen içerikte DNA’nın yapısı, DNA’nın kendini eşlemesi, nükleotid, gen, kromozom gibi terimlerin açıklanması ele alınmıştır. Bu içeriğin, 7. sınıf programında mitoz ve mayoz konularının ve kazanımlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilmesi ve de 8. sınıfta gelecek olan diğer konulara temel hazırlaması açısından 7. sınıfta verilmesi düşünülebilir. ‘Kalıtım’ konusunda da kalıtımla ilgili temel kavramlara yer verilmiş ve tek karakterli çaprazlama problemlerinde sadece bezelye karakterleri kullanılmıştır. Dişi ve erkek oluşumuna dikkat çekilerek akraba evliliğine değinilmiştir. Ders kitabı incelendiğinde de program dâhilinde bu konu içeriklerinin verildiği belirlenmiştir. Programdaki diğer konularda da mutasyon, modifikasyon, adaptasyon, doğal seçim, varyasyon içeriklerine değinilmiştir. Bu ünite içerisinde biyoteknoloji ayrı bir konu olarak ele alınmış ve genetik mühendisliği, yapay seçim, biyoteknolojik çalışmalar, biyotek-

noloji uygulamalarının çevreye etkisi gibi içeriklere yer verilmiştir. Programda bu konu ile ilgili kazanımlar şu şekildedir (MEB, 2018a):

- ‘Genetik mühendisliğini ve biyoteknolojiyi ilişkilendirir,’
- ‘Biyoteknolojik uygulamalar kapsamında oluşturulan ikilemlerle bu uygulamaların insanlık için yararlı ve zararlı yönlerini tartışır,’
- ‘Gelecekteki genetik mühendisliği ve biyoteknoloji uygulamalarının neler olabileceği hakkında tahminde bulunur.’

Kazanımların programda öğrencinin seviyesine ve konuya uygun olduğu görülmektedir. Ders kitabı incelendiğinde biyoteknolojinin genel bir tanımı yapılmış, gen tedavisi, ıslah, klonlama, aşılama, gen aktarımı, biyoteknolojik uygulamaların insanlığa etkisi gibi konular da örneklerle açıklanmıştır. Ortaokul genel programına bakıldığında genetik ve biyoteknoloji ile ilgili konuların 8. sınıfta yoğunlaştığı görülmektedir. Programda konuların bu şekilde bulunması lisedeki konulara da temel oluşturması bakımından istenen bir durumdur. Ancak programda diğer ünitelerin de konuları ve kazanımları yoğunlaştığı için özellikle genetik konularından bazıları yedinci sınıfa aktarılabilir. Böylece 8. sınıfta bu konuya yönelik sıkışık program biraz daha rahatlatılmış ve özellikle biyoteknoloji konularının içeriği için genişleme sağlanmış olunabilir. Bu şekilde biyoteknoloji konuları kitaplarda daha çok örnek verilerek açıklanabilme imkânına da kavuşmuş olacaktır. Bunun dışında son yıllarda çokça tartışılan ve sosyobilimsel bir konu olan GDO’lu ürünler ve kök hücre teknolojisi ilgili bilgilerin eksikliği programda görülmüştür. Sekizinci sınıf programında bu konuyla ilgili kazanımlara yer verilmesi bu boşluğu kapatacaktır.

Ortaöğretim Biyoloji Dersi Öğretim Programında Genetik ve Biyoteknoloji

Genetik ve biyoteknoloji konusu alan olarak biyoloji dersi konuları içerisinde yer almaktadır. Bu açıdan incelenen Ortaöğretim Biyoloji Dersi Öğretim Programına bakıldığında öğrencilerin: ‘Canlılardan esinlenerek geliştirilen teknolojilerin farkına varmaları ve benzer yenilikler yapmak için istekli bireyler olmaları’, ‘Araştıran, eleştirel düşünen, iş birliği yapan, etkili iletişim becerisine sahip, problem çözen, sorgulayan, üreten, hayat boyu bilim öğrenmeye istekli bireyler olmaları’ programın amaçları arasındadır (MEB, 2018b). Bu amaçlar göz önünde bulundurulduğunda genetik ve biyoteknoloji konuları bu amaçları gerçekleştirecek içeriklere sahiptir. Ortaöğretim Biyoloji Dersi Öğretim Programı genetik ve biyoteknoloji konularının sınıf bazında dağılımı tablo 12.2’de verilmiştir.

Tablo 12.2. Biyoloji dersi öğretim programında genetik ve biyoteknoloji ünite ve konu içeriğinin sınıf düzeyine göre dağılımı

Sınıf	Ünite	İçerikteki genetik ve biyoteknoloji konuları
9. Sınıf	Yaşam Bilimi Biyoloji	<ul style="list-style-type: none"> Nükleik Asitler (DNA, RNA)
	Hücre	<ul style="list-style-type: none"> Çekirdek (Çekirdek zarı, Çekirdek sıvısı, Çekirdekçik, Kalıtım materyali (kromatin))
10. Sınıf	Hücre Bölünmeleri	<ul style="list-style-type: none"> Mitoz ve eşeysiz üreme Mayoz ve eşeyli üreme
	Kalıtımın Genel İlkeleri	<ul style="list-style-type: none"> Kalıtım ve biyolojik çeşitlilik Kalıtımla ilgili kavramlar Mendel ilkeleri Çaprazlama çeşitleri Eşeye bağlı kalıtım Genetik varyasyon
11. Sınıf	-	-
12. Sınıf	Genden Proteine	<ul style="list-style-type: none"> Nükleik asitlerin keşfi ve önemi Genetik şifre ve protein sentezi: <ul style="list-style-type: none"> Genetik şifre Protein sentezi Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji <ul style="list-style-type: none"> Gen klonlama Canlı klonlama Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji uygulamalarının insan hayatına etkisi Kök hücre Gen Terapisi Genetik Danışmanlık İnsan genom projesi DNA parmak izi Biyogüvenlik ve Biyoetik

Tablo 12.2 incelendiğinde 9. ve 10. sınıflarda temel genetik konularına değinildiği görülmektedir. Ders kitaplarına da bakıldığında özellikle 10. sınıfta kalıtıma giriş yapılarak kalıtımla ilgili temel kavramlar ve konular üzerinde durulduğu, bazı kalıtsal hastalıklara ve akraba evliliklerinin olası risklerine değinildiği ve genetik varyasyonun biyolojik çeşitlilik üzerindeki rolünden bahsedildiği görülmek-

tedir. Ayrıca 11. sınıflarda genetik ve biyoteknolojiye yönelik herhangi bir konunun bulunmadığı bu konuların yoğun bir şekilde 12. sınıfta bulunduğu, özellikle ‘Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji’ başlığı altında yer aldığı görülmektedir. Bu konuyla ilgili kazanımlara bakıldığında biyoloji dersinde hem konunun teorik kısmına, uygulamalarına hem de insan hayatı üzerindeki etkisine yer verildiği anlaşılmaktadır.

Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji konusuna yönelik kazanımlar (MEB, 2018b):

- ‘Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji kavramlarını açıklar,’
- ‘Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji uygulamalarını açıklar,’
- ‘Genetik mühendisliği ve biyoteknoloji uygulamalarının insan hayatına etkisini değerlendirir.’

Bu konuda gerek programda gerek ders kitaplarında nelere yer verildiğine bakıldığında; gen klonlama, gen aktarımı, gen terapisi, genetik danışmanlık, insan genom projesi, kök hücre, DNA parmak izi, genetiği değiştirilmiş ürünler, biyogüvenlik ve biyoetik gibi konuların bulunduğu görülmektedir. Bu doğrultuda öğrencilerin gelişen dünyaya ayak uydurup bilim okuryazarı bireyler olabilmeleri açısından günümüzün önemli ve en çok konuşulan konularına öğretim programında yer verilmesi sevindirici bir durumdur. Ek olarak Genetiği Değiştirilmiş Organizmalara (GDO) ilk ve ortaokulda değinilmediği sadece 12. sınıfta kısaca değinildiği görülmektedir. Gün geçtikçe GDO’lu ürünlerin hayatımıza girdiği düşünüldüğünde bu konunun üzerinde daha fazla durulması gerektiği düşünülmektedir.

Bunların yanında ortaöğretim sonrası üniversite eğitimi düşünüldüğünde öğrenciler genetik ve biyoteknoloji ile alakalı bir bölümde öğrenim görmedikleri sürece bu konularda herhangi bir eğitim almamaktadırlar. Bu nedenle öğrencilere ilk ve ortaöğretimde verilecek eğitimde bu konuların yer alması önemli ve gerekli bir husustur.

GENETİK VE BİYOTEKNOLOJİ ÖĞRETİMİ

1. Genetik ve Biyoteknoloji Konusunda Yapılabilecek Deney Örnekleri

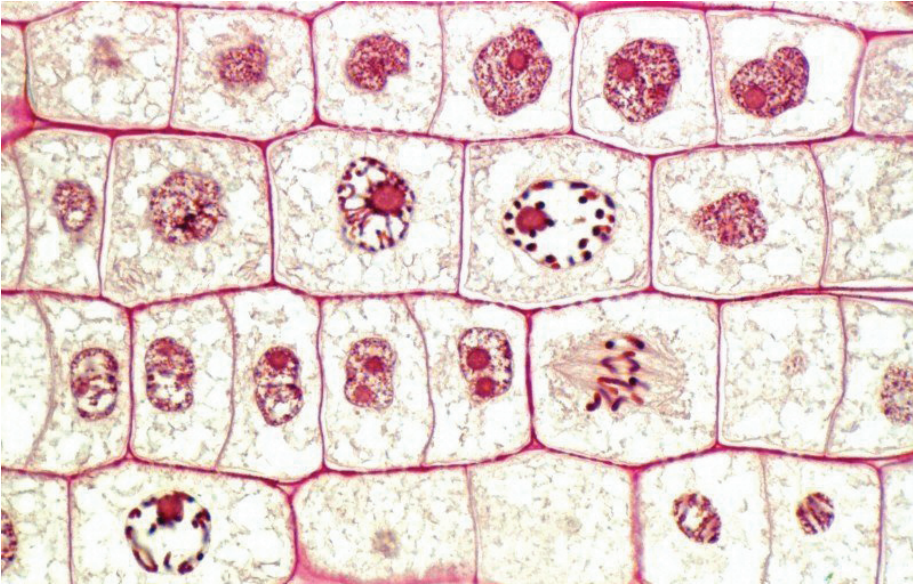
Mitoz Bölünme ve Kromozomlar

Deneye başlamadan beş gün önce, bir adet soğanın kök kısmı suya girecek şekilde bir bardak ya da beher içerisindeki suyun üzerine yerleştirilir. Bu şekilde soğan köklendirilir.

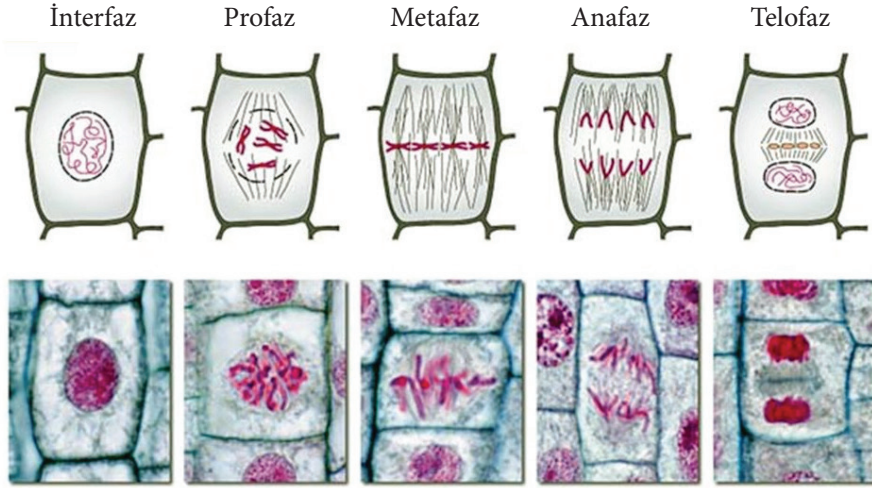
Deneyde kullanılan malzemeler: Köklendirilmiş soğan, mikroskop, lam, lamel, jilet, tahta maşa, petri kabı, kurutma kağıdı, saat camı, asetokarmin boyası, bek alevi

Deneyin yapılışı:

- Köklendirilmiş soğanın kök uçlarından birkaç mm'lik parçalar jilet yardımıyla kesilir.
- Bir saat camına 10 damla kadar asetokarmin konulur ve kesilen kök uçları boyanın içine bırakılır.
- Bu saat camı bek alevinde buhar çıkıncaya kadar ısıtılır.
- Saat camındaki kök uçlarından biri alınır ve lam üzerine yerleştirilir.
- Üzerine asetokarmin damlatılır ve lamel kapatılır. Lamelin kırılmamasına dikkat edilerek başparmakla bastırmak suretiyle kök parçaları ezilir. Lamin kenarından taşan boya kurutma kağıdıyla alınır.
- Hazırlanan preparat mikroskopta incelenir.



Şekil 12.1. Soğan kök hücrelerinde mitoz bölünme ve boyanan kromozomlar
(<http://www.cellimagelibrary.org/images/39065>)



Şekil 12.2. Soğan kök hücrelerinde mitoz bölünme aşamaları
(<http://weisebiology.weebly.com/blog/cell-cycle-and-mitosis>)

Bitkilerden DNA izolasyonu

Öğrencilere etkinlik olarak bitkilerden DNA izolasyonu deneyi yapılarak DNA'nın çıplak gözle gözlenmesi sağlanabilir. Deneyde DNA'ların izolasyonu için hücreler patlatılır ve içeriği serbest hale getirilir. Daha sonra DNA'yı saran histon proteinleri uzaklaştırılır ve DNA konsantresi elde edilir.

Bu deneyde bezelye, soğan, kivi, brokoli, ıspanak, domates gibi bitkiler kullanılabilir.

Deneyde kullanılan malzemeler:

- Bezelye, soğuk su, NaCl (sofra tuzu), sıvı bulaşık deterjanı, kontakt lens temizleme çözeltisi, soğuk etil alkol (%70-95), kağıt süzgeç veya tülbent, deney tüpü, damlalık, mezür, beher, havan.

Deneyin yapılışı:

- Bezelyeler (veya yukarıda bahsedilen sebzelerden herhangi biri) buzdolabında soğutulur.
- Bir mezürle 100 ml bezelye ölçülür ve bir behere boşaltılır.
- Bu bezelyelerin üzerine 100 ml soğuk su ve bir tutam tuz eklenir (soğuk su DNA'nın zarar görmesini engellemek için, tuz da etil alkol ile DNA'nın katılaşıp görünür hale gelmesi için kullanılır).

- Bu karışım havana boşaltılarak iyice ezilir.
- Ezilen bezelyelerin suyu bir tülbent yardımıyla behere süzülür.
- Elde edilen bu süzüntüye 30 ml sıvı bulaşık deterjanı eklenir ve beher köpürtmeden karıştırılır (deterjan hücre zarını eritmek için kullanılır).
- Bu karışım deney tüplerinin üçte biri dolacak şekilde tüplere konulur ve her tüpe çok az bir miktar lens çözeltisi yavaş yavaş eklenir (lens çözeltisi histon proteinlerinin parçalanması için kullanılır).
- Bu tüplere içindeki karışımın miktarı kadar %70'lik soğuk etil alkol yavaş yavaş eklenir.
- Daha sonra tüpler sarsılmadan bir tüplüğe yerleştirilir ve 30-60 dk. kadar beklenir.
- Tüpteki alkolün yüzeyine çıkan, beyaz bulutsu yapı DNA'dır.



Şekil 12.3. Deney tüplerine alkol eklenmesi ve sonrasında DNA'nın beyaz bulutsu şekilde görüntüsü (<https://learn.genetics.utah.edu/content/labs/extraction/howto/>)

2. Genetik ve Biyoteknoloji Konularına Yönelik Öğretim Etkinlikleri

Genetik ve biyoteknoloji öğretiminde yukarıda da belirtildiği gibi öğrenci merkezli yöntem ve teknikler kullanılarak daha kalıcı bir öğrenme sağlanabilir. Bu doğrultuda konuyla ilgili birtakım etkinlik örnekleri kitabın bu kısmında verilecektir.

Yavuz Topaloğlu ve Balkan Kıyıcı (2018) 'Okul Dışı Öğrenme Ortamlarında Yürütülen Etkinliklerin Öğrencilerin Sosyobilimsel Konulara İlişkin Görüşlerine Etkisi: Organ Bağışı ve GDO' isimli çalışmalarına, genetiği değiştirilmiş organizmalara yönelik olarak yedinci sınıf öğrencilerine TÜBİTAK Gebze Marmara

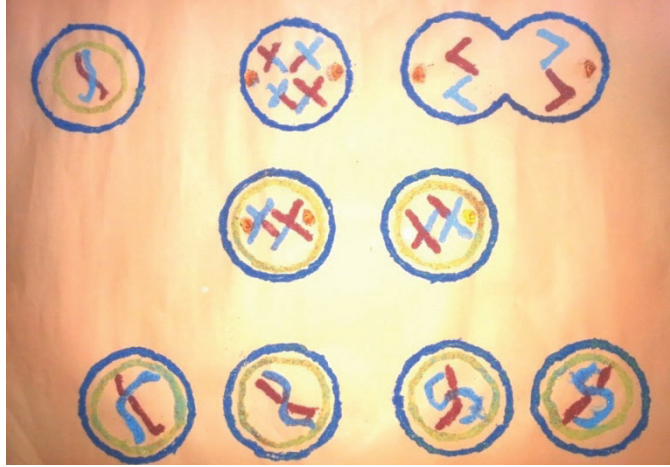
Araştırma Merkezi'ne okul dışı gezi düzenlemişlerdir. Bu gezide uzman liderliğinde GDO, biyoteknoloji ve genetik mühendisliği tanımlanmış bu alanla ilgili nasıl çalışmalar yapıldığı anlatılmış, GDO hakkında fayda ve zararı açısından bilgiler verilmiştir. Bu gezi sırasında öğrenciler GDO'lu mısırları ve yetiştirildiği ortamı da görme imkânına kavuşmuştur, öğrenciler uzman kişiye sorularını da iletebilmiştir. Böylece öğrenciler birincil kaynaktan bilgi edinme imkânı da elde etmişlerdir.

Burdan yola çıkarak, tartışma yöntemi içerisinde kullanılan münazara tekniği ile her sınıf düzeyinde öğrenciler aktif kılınarak bu konu hakkında öğretim sağlanabilir. Bu kısımda GDO konusu ile ilgili sınıf ortamında öğrencilere kısa bir bilgi verildikten sonra öğrenciler 4-5 kişilik gruplara ayrılır. Bu grupların birisi GDO yararlarından diğer gruptakiler de GDO'nun potansiyel risklerinden bahsederek birbirleriyle öğretmen rehberliğinde tartışır. Sınıftaki diğer öğrenciler de arkadaşlarını dinler ve zaman zaman görüşlerini destekliyorlarsa bunu alkışlarla bell ederler. Ayrıca bir kağıda bu konuyla ilgili görüşlerini yazar ve tartışma sonunda hangi grubun münazarayı kazandığını belirlerler.

Yine genetik ve biyoteknoloji konularına temel oluşturacak 'hücre bölünmeleri' konusu da yedinci sınıf düzeyinde Çoklu Zeka Kuramına dayalı bir şekilde öğretimi yapılabilir. Bu konudaki etkinliklere şunlar örnek gösterilebilir:

- Öğrencilere sizce hücre neden bölünme ihtiyacı duyar? şeklinde bir soru yöneltilerek her birinin düşüncesi alınır. (Dilsel-sözel zeka, mantıksal-matematiksel zeka)
- Hücre bölünmesinin ne anlama geldiği söylenerek, öğrencilere konuyla ilgili animasyon ya da konuyla ilgili hazırlanmış slaytlar gösterilebilir. (Dilsel-sözel zeka, Görsel-uzamsal zeka)
- Öğrencilere bu gösterilerden ne anladıkları sorularak özellikle onlar için anlamı öğrenilmeye çalışılır. (İçsel-öze dönük zeka)
- Öğretmen öğrencideki yanlış anlamaları gidermek amacıyla hücre bölünmeleri ve çeşitleri (mitoz-mayoz) hakkında kavram ağı ve yine animasyonları da kullanarak bilgi verir. (Dilsel- sözel zeka, Görsel-uzamsal zeka)
- Öğrenciler laboratuvar ortamına götürülerek mitoz ve mayoz bölünmenin evrelerinin görüldüğü hazır preparatlara mikroskopla bakmaları sağlanır. (Görsel-uzamsal zeka)
- Öğrencilerden bu bilgiler ışığında mitozu ve mayozu özetleyecek modeller oluşturmaları istenir. (Bedensel-kinestetik zeka)

- Sınıf ortamında mitozun ve mayozun önemi hakkında öğrencilerin fikirleri alınarak tartışmaları sağlanır. (Dilsel- sözel zeka, Sosyal- kişilerarası zeka)



Şekil 12.4. Öğrencilerin mayoz bölünmeyi özetleyen çizimleri



Şekil 12.5. Öğrencilerin hücre bölünmeleri ile ilgili animasyon ve slayt gösterilerini izlemesi

Argümantasyon yoluyla öğretim üzerine Kutluca (2012) çalışmasında klonlama konusu ile ilgili çeşitli argümantasyon senaryoları oluşturarak öğretmen adaylarının konu ile ilgili kendi argümanlarını oluşturmasını amaçlamıştır. Bu açıdan Kutluca (2012, s. 146-147) tarafından hazırlanan senaryo örneklerinden birine yer verilmiştir. Burada öncelikle öğretmen adaylarına klonlama sürecini anlatan 'klonlama prosedürü' şeklinde bir metin verilmiştir. Bu metin ışığında çeşitli argümanlar ortaya atılmış ve daha sonra öğretmen adaylarına bu argümanlar hakkında ve kendi argümanlarını oluşturmalarına yönelik birtakım sorular yöneltilmiştir. Klonlama prosedürü etkinliği aşağıdaki gibidir

Örnek etkinlik: Klonlama prosedürü

Klonlama prosedüründe, yetişkin bir koyunun memesinden alınan hücreler durgun faza ulaşınca kadar kültürde kalır ve büyümesi veya bölünmesi durdurulur. Kültürden bir hücre alınır ve başka bir koyundan alınan, çekirdeği çıkarılmış bir yumurtayla birleştirilir. Böylece ilk yetişkin koyunun genomunu taşıyan hücrenin çekirdeği ile diğer koyunun yumurtasının genomunun değiştirilmesi sağlanır. Sonra yumurta laboratuvar ortamında gelişmeye baslar ve gelişmenin normal olduğu anlaşıldıktan sonra taşıyıcı olan anne koyunun rahmine aktarılır. Bu çalışmalardan sonra bu yolla 277 embriyo oluşturulabildi. Bunların da sadece 29'u taşıyıcı annelere nakledilecek normallikte gelişti. Bu 29 örnekten de bir kuzu başarılı oldu: Dolly.

İddia Kutusu-1

- Dolly, gerçekte koyunun klonlanması ile meydana gelmiş değildir.
- Dolly, yetişkin bir hayvanın meme bezlerinden alınan bir hücreden türetilen ve yasayabilen dölün adıdır.
- Klonlama sürecinde genetik materyal aynen kalmakta ve klonlanan canlıyla aynı başka bir organizma üretmek için kullanılabilir.

İddia Kutusu-2

- İnsan klonlansa bile aynı varlık ortaya çıkmaz.
- Fert aslında tamamen genetik yapısıyla belirlenmez ve yetişkin bir insandaki her hücrenin genetik yapısı değişiktir.
- Farklı hayat tecrübelerine sahip olacaklarından, klon, ilk bireyin aynısı olmayacaktır. Kelimenin tam anlamıyla 'klon' olan tek yumurta ikizleri bile farklı kişiliklerdedir. Meselâ, beyin gelişimleri şahsi tecrübelerine göre farklılaşmaktadır.

Yukarıdaki metni okuyan Aylin ve Merve şekilde görüldüğü gibi iddia kutusu-1 ve iddia kutusu-2'yi oluşturmuşlardır.

Sizden bu iddiaları değerlendirmeniz istense idi;

1. Bu iddialara yönelik oluşturabileceğiniz karşı argümanlarınız veya iddialarınız ne olur?
2. Karşı iddianızı oluştururken hangi verileri kullandınız?
3. İddianızı nasıl gerekçelendirirsiniz?
4. İddianızı destekleyecek durumlar veya bilimsel bilgiler var mıdır?
5. Birinci soruda oluşturduğunuz iddianız değişebilir mi? Nasıl?

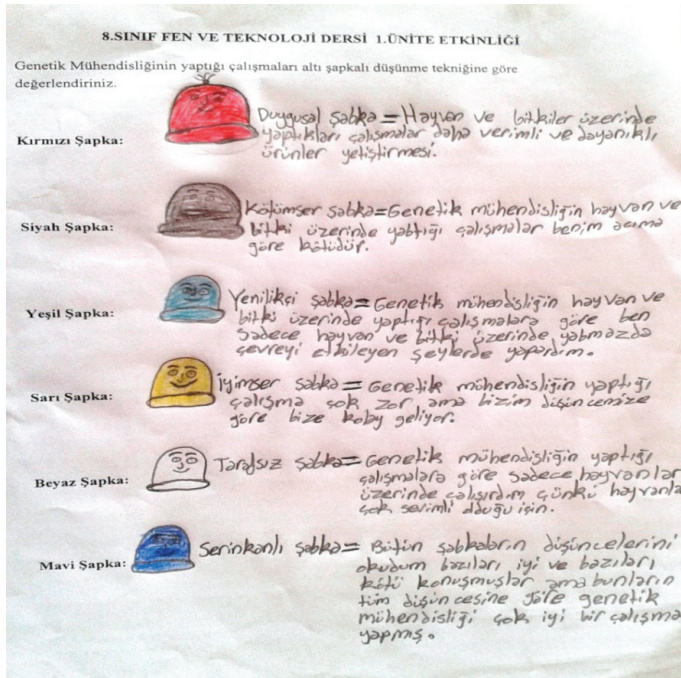
Molinatti, Girault, ve Hammond (2010) bağlamın embriyonik kök hücreler ve insan beyni onarımı konusu üzerinde lise öğrencilerinin karar vermelerini nasıl etkilediğine yönelik çalışmalarında öğrenciler üç tartışma ortamına katılmıştır. Bu etkinlikte tartışma konusu öğrencilere daha önceden verilerek konu hakkında araştırma yapmaları ve soru geliştirmeleri için fırsat tanınmıştır. İlk tartışma ortamında öğrenciler uzmanlara sormak istedikleri soruları listelemiş ve tartışma için temel oluşturacak bir ya da iki ana konu tanımlamışlardır. İkinci tartışma ortamında öğrenciler sinir sisteminin özellikle beyindeki nöronların hasara uğraması sonucu hastalanan bireylerin kurduğu bir dernek temsilcisi ve bir nörobilimci ile bir araya gelerek onlarla tartışıp cevapları not etmişlerdir. Üçüncü oturumda da birinci tartışma ortamında belirlenen sorular üzerinde tartışmalar yapılmıştır. Bu etkinliklerden sonra da öğrencilere embriyonik kök hücreler hakkında argüman geliştirmeleri istenmiştir.

Thomas, Keirle, Griffith, Hughes, Hart ve Schollar (2002), biyoteknoloji konu ve uygulamalarını içeren bir yaz okulu kursu düzenlemişler ve bu kursta grup projesi tekniğini kullanmışlardır. Burada farklı iki okuldan 12. sınıf A seviyesi öğrenciler katılımcı olmuştur. Öğrenciler her biri 6 kişilik olmak üzere toplamda 18 gruba ayrılmıştır. Gruplara biyoteknolojinin insanlığa nasıl fayda sağladığı temel sorusu baz alınarak 'Fermantasyon İşlemleri, Genetik Parmakizi, Çevre Kirliliği, Genetik Manipülasyon, Biyoyakıt, Aşılar, Gıda İmalatı, Antibiyotikler, Biyosensörler, Gen Tedavisi, Monoklonal Antikorlar, Tarım, Evsel Atık, Doku Kültürü, Organ Nakli, Mikro-propagasyon, Mineral Biyoteknoloji ve Toksin Giderimi' konuları verilmiştir. Kurs sırasında öğrencilere laboratuvar becerilerinin geliştirilmesi, teknik ve ekipmanların tanıtılması amacıyla uygulamalara da yer verilmiştir. Bunun dışında öğrencilerin grup projelerini desteklemek için öğrencilere bir biyoteknoloji bakış açısı kazandırmak ve çalışmalarını zenginleştirmek için hem yerel ve ulusal endüstrilerden konuk konuşmacılar gelmiş hem de üniversite tarafından sunumlar yapılmıştır. Her grup konusunu araştırmış ve belirtilen çeşitli uygulamalarla geliştirmeler yapmışlardır. Projelerin sonunda öğrencilerin projelerini sahiplenmesi için her gruptan bir yazılı bir de sözlü sunum istenmiştir. Grup projeleri değerlendirilirken grup becerileri, sözlü sunumlar ve yazılı sunumlar ölçüt alınmıştır.

Armstrong ve Weber (1991), 10. sınıf öğrencilerine genetik mühendisliği alanında tartışma tekniğini uygulamışlardır. Öğrenciler sekiz ya da dokuz kişilik üç gruba ayrılmıştır. Gruplardan birincisi genetik mühendisliğini savunmuş, ikincisi genetik mühendisliğinin uygulamalarına karşı çıkmış, üçüncü grup da jüri olmuştur. Tartışacak iki grup genetik mühendisliği kapsamında geçen 'genetik tarama/öjenik, klonlama, gen tedavisi ve gen değişimi' konuları üzerinde araştır-

ma yapmış özetlerini ve savunduğu görüşe göre kanıtlarını hazırlamışlardır. Bu şekilde öğrencilerin konularla ilgili ön bilgileri mevcuttur. Sonra her grup kendi içinde ikili ya da üçlü küçük gruplara ayrılarak bu dört konu üzerinde bağımsız çalışmıştır. Jüri üyeleri de konunun hem olumlu hem de olumsuz yönlerini araştırmışlardır. Tartışma sürecini yönetmesi için jüri bir başkan seçmiştir. Öğrencilere tüm bunlar için 2 saat, tartışma esnasında her bir öğrencinin fikrini ve kanıtını sunması için ise beş dakikalık süreler verilmiştir. Burada öğrencilere sunum sürekliliğine sahip olmasının, görüşlerini açık, mantıklı ve iyi düşünülmüş bir şekilde sunmasının ve kanıtlarını kullanmasının önemli olduğu belirtilmelidir. Tüm konularının bu şekilde tamamlanmasının ardından jüri en çok hangi tarafın etkili olduğuna karar verir.

Öğretim etkinliği olarak genetik ve biyoteknoloji konuları için altı şapka tekniği de kullanılabilir. Aşağıda 'genetik mühendisliği' ile ilgili olarak öğrencilerin duygularını ve görüşlerini almak amacıyla altı şapka tekniğinin kullanıldığı öğrenci çalışma kağıdı örneği (Gürbüzoglu Yalman, 2016, s.73) verilmiştir.



Şekil 12.6. Altı şapka tekniğine yönelik çalışma kağıdı

3. Genetik ve Biyoteknoloji Konusunda Öğretmen ve Öğrencilerin Yararlanabilecekleri İnternet Sitelerinden Örnekler

Arizona Üniversitesi, öğretmenlerin öğrencileriyle moleküler genetik deneyleri (DNA bilimi) yapabilmelerine teknik destek sağlamak amacıyla BIOTECH Projesi'ni geliştirmiştir. Projenin internet sitesinde çeşitli deneyler, etkinlikler, öğretmen ve öğrenci çalışma yaprakları bulunmaktadır.

biotech.bio5.org

THE UNIVERSITY OF ARIZONA

BIOTECH PROJECT
BIO5 Institute & UA Science,
Molecular & Cellular Biology

Login

Search Site

HOME ABOUT JTED/BIOTECH RESOURCE CENTER LAB ACTIVITIES JR BIOTECH VIDEOS COOTIE MCB101/102 DONATE

Welcome to the BIOTECH Project


The BIOTECH Project consists of three main elements for Classroom Support and Professional Development

 Classroom visits conducting Biotechnology and Molecular Biology activities in middle school and high school classrooms

 Equipment and material support for teachers to conduct activities independently in middle and high school classrooms

 Professional Development for K-12 Teachers

Sponsorship

High School Activities

1. Penicillium Antibiotic Effect
Penicillium Antibiotic Effect: How were antibiotics discovered? How is the effect of an antibiotic different for different species of bacteria? This activity touches on the history of early antibiotics research as well as serves as an example of how observation leads to discovery. We have optimized a set of experiments to fit the high school classroom working with an antibiotic producing fungus and species of bacteria to emulate early observations of antibiotic effect on bacteria. Students normalize cultures of Penicillium fungi (green bread mold) as well as bacterial species *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, and *Enterobacter aerogenes* using spectrophotometry before co-culturing the fungus with the bacteria to witness the antibiotic effect. Students then measure the results of co-cultivation by quantifying the optical density of the bacteria at the end of one week of experimentation. [5 days]
[Student Guide] [Teacher Guide] [Penicillium Antibiotic Effect Page]

2. Kiwi DNA Extraction
Kiwi DNA Extraction: How do you purify DNA from cells? Students extract DNA from kiwifruit to learn about the chemical and physical properties of DNA. This activity provides a first-hand understanding of how DNA can be isolated for further analysis, such as DNA fingerprinting. Students also reinforce their understanding of cell structure and biological macromolecules. We use a kiwifruit protocol because it uses commonplace materials and requires little equipment. [45 minutes]
[Student Guide] [Teacher Guide]

3. Agarose Gel Electrophoresis with Dyes
Agarose Gel Electrophoresis with Dyes: What is electrophoresis? Students use agarose gel electrophoresis to determine the composition of different biological materials. This activity helps students learn how molecules can be separated and identified by electrophoresis. [50-60 minutes]
[Student Guide] [Teacher Guide]

4. DNA Fingerprinting
DNA Fingerprinting: How is DNA evidence prepared and analyzed in a crime case? Students perform agarose gel electrophoresis to analyze DNA samples from a mock crime scene. Based on DNA fingerprinting profiles that are simulated to represent the three suspects, and DNA from the crime scene, students determine which suspect likely committed the crime. This activity helps students understand how DNA variation in individuals can be analyzed in practical applications such as genetic testing and forensics. [120 minutes—One block period + part of one normal period]
Some Examples:
Cat Food Caper - [Student Guide] [Teacher Guide]
Bubble Gum Mystery - [Student Guide] [Teacher Guide]
Lipstick Mystery - [Student Guide] [Teacher Guide]
Who took a bite out of the Principal's cookie? - [Student Guide] [Teacher Guide]

Biotechnology Activities for Middle School students

- **Kiwi DNA Extraction**
- **DNA Fingerprinting**
- **Cootie Genetics**
- **DNA Origami**
- **Disease Detection**

Kiwi DNA Extraction: How do you purify DNA from cells? Students extract DNA from kiwifruit to learn about the chemical and physical properties of DNA. This activity provides a first-hand understanding of how DNA can be isolated for further analysis, such as DNA fingerprinting. Students also reinforce their understanding of cell structure and biological macromolecules. We use a kiwifruit protocol because it uses commonplace materials and requires little equipment. (45 minutes)

[[Student Guide](#)] [[Teacher Guide](#)]

DNA Fingerprinting: How is DNA evidence prepared and analyzed in a crime case? Students perform agarose gel electrophoresis to analyze DNA (dye simulation) samples from a mock crime scene. Based on DNA fingerprinting profiles with dyes simulated to represent the DNA a comparison is made to the crime scene, students determine which suspect likely committed the crime. This activity helps students understand how DNA variation in individuals can be analyzed in practical applications such as genetic testing and forensics. (50 minutes to introduce electrophoresis and practice pipetting, 50 minutes to run gels, partial next day to analyze results)

Some Examples:


- Cat Food Caper - [[Student Guide](#)] [[Teacher Guide](#)]
- Bubble Gum Mystery - [[Student Guide](#)] [[Teacher Guide](#)]
- Romance Mystery - [[Student Guide](#)] [[Teacher Guide](#)] [[Hair Samples.doc](#)] [[Types](#)] [[Card](#)] [[Hair Analysis Comparison](#)]
- Todd Family Paternity - [[Student Guide](#)] [[Teacher Guide](#)]

Cootie Genetics: In this activity students will simulate the work of Gregor Mendel to investigate how traits are inherited. Students

Şekil 12.7. BIOTECH projesi internet sayfasından görüntüler (<http://biotech.bio5.org/>) 18.2.2019.

Amerika Birleşik Devletlerinde yer alan Utah Üniversitesi tarafından oluşturulan ‘Genetic Science Learning Center’ sitesinde öğretmenler sanal deneyler yapabilirler ve öğrencilerle çeşitli genetik oyunları oynayabilirler.

<https://learn.genetics.utah.edu/content/labs/>



Learn.Genetics
 GENETIC SCIENCE LEARNING CENTER

DONATE

Home / Virtual Labs

Virtual Labs


View Teach.Genetics for Classroom Materials



DNA EXTRACTION

DNA is extracted from human cells for a variety of reasons. Try this virtual laboratory to extract DNA from human cells.


[Interactive explore](#)



GEL ELECTROPHORESIS

Sort and measure DNA strands by running your own gel electrophoresis experiment.


[Interactive explore](#)



FLOW CYTOMETRY

Flow cytometry can sort and count mixtures of tiny particles. Here, you'll use this tool to get information about the cells in blood and bone marrow samples.


[Interactive explore](#)



PCR

PCR is a relatively simple and inexpensive tool that you can use to focus in on a segment of DNA and copy it billions of times over. See how it works!

[Interactive explore](#)



DNA MICROARRAY

Scientists are using DNA microarrays to investigate everything from cancer to pest control. Use a DNA microarray to investigate the differences between a healthy cell and a cancer cell.

[Interactive explore](#)

Learn.Genetics
GENETIC SCIENCE LEARNING CENTER

[DONATE](#)

Home / Pigeon Breeding: Genetics At Work / Crest

Crest

Some pigeons have smooth heads, like their wild ancestors had. But on some domestic pigeons, the feathers on the back of the head and neck stand up to form a crest.

Both of the pigeons pictured to the right are colored **spread blue**. The one on the right has a small crest, while the one on the left has no crest.

Alleles and Inheritance

The Crest gene comes in 2 versions:

- 'no crest' allele (dominant)
- 'Crest' allele (recessive)

Genotype	Phenotype
Two 'no crest' alleles	No crest
One 'no crest' allele and one 'Crest' allele	No crest
Two 'Crest' alleles	Crest

In pigeons, one gene controls the presence or absence of a crest. This gene comes in 2 different versions, or alleles: 'crest' and 'no crest' (no crest is also called wild type).

Pigeons inherit two copies of the **crest** gene, one from each parent. The two alleles together make up a bird's "genotype." What we see, also called the "phenotype," is the physical outcome of these two alleles.

The 'no crest' allele is dominant to the 'crest' allele. To have a crest, a bird must have two copies of the 'crest' allele.

Şekil 12.8. 'Genetic Science Learning Center' internet sayfasından görüntüler
(<https://learn.genetics.utah.edu/>) 18.2.2019.

Ülkemizde öğretmenlerin yararlandığı internet kaynaklarına bakıldığında Eğitim Bilişim Ağı (EBA)'nın kullanıldığı görülmektedir. Eğitim Bilişim Ağı, Milli Eğitim Bakanlığı Yenilik ve Eğitim Teknolojileri Genel Müdürlüğü tarafından ücretsiz olarak sunulmaktadır. İnternet sitesinde her sınıf seviyesine göre e-içerikler bulunmaktadır.

www.eba.gov.tr/video/c3e7953bea75d4a567abeb53aeb67099f8a97e94532003

eba
Eğitim Bilişim Ağı

ne arıyorsunuz?

GİRİŞ

EBA DERS İÇERİK YARIŞMA UYGULAMALAR E-KURS MATERYAL UZAKTAN EĞİTİM

Ana Sayfa Video Ortakul Fân Bilimleri Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji

Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji

EBA 13 Kasım 2014 17:53:47

Genetik mühendisliği canlıların kalıtsal özelliklerinin değiştirilerek onlara yeni işlevler kazandırılmasına yönelik araştırmalar yapan bilim dalıdır. Genetik mühendisliğinin uygulama alanlarına klonlama, gen tedavisi, türlerin ıslah edilmesi, genetiği değiştirilmiş organizmalar, Genom Projesi ve DNA parmak izi örnek olarak verilebilir. Biyoteknoloji doğa bilimleri yanında çeşitli mühendislik alanlarını da kullanarak bitki, hayvan ve mikroorganizma yapılarını kültür

İLGİLİ VİDEOLAR

- İnsan ve Çevre
CELAL GÜLER 11 Mayıs 2016 14:55:54
- Büyük ve Küçük Kan Dolagımı Oyunu
SENEM YANIK 21 Aralık 2012 09:41:23
- Tam Gölge
YUSUF AYAZ 13 Mayıs 2016 18:03:29
- Büyük ve Küçük Kan Dolagımı
ALİ METE 12 Mayıs 2016 17:52:13
- Ağız ve Diş Sağlığı
EBA 28 Şubat 2012 15:06:15
- Elektrik Akımı Hakkında Her Şey
FATİH GÜZÜBİDER 06 Mart 2014 14:43:10
- Bilimsiz İlaç Tüketimi
CELAL GÜLER 12 Mayıs 2016 17:11:35
- Oksijeniz Solunum
CELAL GÜLER 12 Mayıs 2016 17:11:35
- Element, Bileşik ve Karbon
TULAY COŞKUN 12 Şubat 2016 12:02:16

Şekil 12.9. Eğitim Bilişim Ağı (EBA) internet sayfasından görüntü
(<http://www.eba.gov.tr/>)

Ayrıca ilkököl ve ortaokul öğrencileri ve öğretmenlerine derslerde destek olmak için hazırlanmış olan Morpa Kampüs sitesinin de kullanıldığı görülmektedir. Bu sitede MEB müfredatına uygun konu anlatımları, deneyler, sorular, interaktif çalışmalar, etkinlikler ve yarışmalar bulunmaktadır.

com/kesfet


Morpa Kampüs Nedir? Sınıflarda Neler Var? Nasıl Üye Olunur? Üye Girişi **HEMEN ÜYE OL**

Morpa Kampüs'ü Keşfet

Morpa Kampüs, ilkököl ve ortaokul öğrencileri ve öğretmenlerine derslerde destek olmak için hazırlanmış, MEB müfredatına uygun, binlerce içeriğin yer aldığı bir platformdur.

Bu sistemle öğretim programlarına göre öğrenci gelişimleri, öğretmenler ve üye öğrencinin velisi tarafından izlenebilmektedir. Okul yöneticileri ise okullarındaki öğretmenlerin çalışmalarını ve öğrencilerin başarı durumlarını takip edebilmektedir. Bunların yanı sıra öğretmenler sınıflarındaki öğrencilerin kazanımlara uygun gelişimini ayrıntılı raporlarla izleyebilir, öğrencileriyle ya da zümredeki diğer öğretmenlerle içerik paylaşımlarında bulunabilmektedirler.

Morpa Kampüs ilkököl 1, 2, 3 ve 4. sınıf ve ortaokul 5, 6, 7 ve 8. sınıf öğrencileri, sınıf ve branş öğretmenleri, okul yöneticileri ve üye öğrencilerin velileri tarafından kullanılmaktadır.

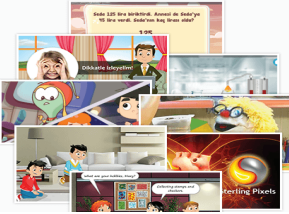


Morpa Kampüs'te Neler Var ?

Morpa Kampüs'te ilkököl 1, 2, 3 ve 4. Sınıf, ortaokul 5, 6, 7 ve 8. sınıf dersleri için hazırlanmış ve MEB müfredatına uygun;

- Konu Anlatımları
- İnteraktif Çalışmalar, Etkinlikler
- Sorular
- Etkinlik Yaprakları
- İnteraktif Etkinlikler
- Çözümlü Soru Videoları
- İBİC Belgeselleri
- Belgeseller
- Deneyler
- Zengin E-kütüphane
- Odüllü Yarışmalar
- Detaylı raporlama ve daha fazlası yer almaktadır.

İçerikle ilgili detaylı bilgi almak için lütfen "Neler Var?" sayfasını ziyaret ediniz.



www.morpakampus.com/konular/8-sinif-fen-bilimleri/dna-ve-genetik-kod.html

Morpa Kampüs Nedir? Sınıflarda Neler Var? Nasıl Üye Olunur? Üye Girişi **HEMEN ÜYE OL**

8. Sınıf > Fen Bilimleri > DNA ve Genetik Kod

Sınıflar

1. Sınıf
2. Sınıf
3. Sınıf
4. Sınıf
5. Sınıf
6. Sınıf
7. Sınıf
- 8. Sınıf**

Materyal Türü

- ☐ Konu Anlatımları
- ☐ Çalışmalar
- ☐ Deneyler
- ☐ Yazdırılabilir Etkinlikler
- ☐ Testler

Dersler / Konular

İNGİLİZCE ✓

DİN KÜLTÜRÜ VE AHLAK BİLGİSİ ✓

FEN BİLİMLERİ ✓

MEVSİMLER VE İKLİM

Mevsimlerin Oluşumu

Mevsimlerin Oluşumu

İklim ve Hava Hareketleri

DNA VE GENETİK KOD

DNA ve Genetik Kod

DNA'nın Yapısı

Konu Anlatımları

Organik bazlar

Adenin, Timin, Sitozin, Guanin

DNA'nın Yapısı

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Yapısı" konusunun Konu Anlatımı.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Konu Anlatımları

DNA'nın Kendini

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Kendini Eylemesi" konusunun Konu Anlatımı.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Çalışmalar

DNA'nın Kendini

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Kendini Eylemesi" konusunun Çalışması.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Çalışmalar

DNA'nın Yapısı

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Yapısı" konusunun Çalışması.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Deneyler

DNA ve Genetik Kodu Deneyi - 1

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Kendini Eylemesi" konusunun Deneyi.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Yazdırılabilir Etkinlikler

DNA'nın Kendini Eylemesi

8. Sınıf Fen Bilimleri dersi "DNA'nın Kendini Eylemesi" konusunun Ödevi.

8. Sınıf / Fen Bilimleri

Yazdırılabilir Etkinlikler

Testler

Testler

Şekil 12.10. Morpa Kampüs internet sayfasından görüntü (https://www.morpakampus.com/kesfet)

Kaynaklar

- Armstrong, K. & Weber, K. (1991). Genetic Engineering: A Lesson on Bioethics for the Classroom. *The American Biology Teacher*, 53(5), 294-297.
- Borgerding, L. A., Sadler, T. D., & Koroly, M. J. (2013). Teachers' concerns about biotechnology education. *Journal of Science Education and Technology*, 22(2), 133-147.
- Chen, S. Y., & Raffan, J. (1999). Biotechnology: student's knowledge and attitudes in the UK and Taiwan. *Journal of Biological Education*, 34(1), 17-23.
- Çelik, O., & Erişen, S. (2010). Ortaöğretim Düzeyinde Biyoloji Dersi Kapsamında Uygulanan Biyoteknoloji Programının Değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi*, 26, 25-39.
- Dawson, V., & Schibeci, R. (2003). Western Australian high school students' attitudes towards biotechnology process. *Journal of Biological Education*, 38(1), 7-12.
- Dawson, V., & Soames, C. (2006). The effect of biotechnology education on Australian high school students' understandings and attitudes about biotechnology processes. *Research in Science & Technological Education*, 24(2), 183-198.
- Demir, A., & Sezek, F. (2009). İlköğretim sekizinci sınıf fen ve teknoloji dersi genetik ünitesindeki kavram yanlışlarının giderilmesinde grafik materyallerin etkisi. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 22(2), 573-587.
- Elçin, E. & Erkoç, F. (2010). Molekülden hücreye, dokudan fizyolojiye biyoloji deneyleri. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Gürbüzoğlu Yalmanlı, S. (2016). Biyoloji öğretiminde kullanılan yöntem ve teknikler. S. Aydın ve S. Gürbüzoğlu Yalmanlı (Ed.). *Fen Bilimleri Öğretmen ve Öğretmen Adayları İçin Biyoloji Öğretimi* (s.25-86). Ankara: Pegem Akademi.
- Goodrum, D., Hackling, M., & Rennie, L. (2001). The status and quality of teaching and learning of science in Australian schools. A research report prepared for the Department of Education, Training and Youth Affairs. www.detya.gov.au/schools/publications/2001/science. Erişim Tarihi, Şubat 2019.
- Gunter, B., Kinderlerer, J., & Beyleveld, D. (1998). Teenagers and biotechnology: A survey of understanding and opinion in Britain. *Studies in Science Education*, 32, 81-112.
- Hanegan, N. L., & Bigler, A. (2009). Infusing Authentic Inquiry into Biotechnology. *Journal of Science Education and Technology*, 18, 393-401.
- Harms, U. (2002). Biotechnology Education in Schools. *Electronic Journal of Biotechnology*, 5(3), 205-211.
- Hopkins, N. (2006). DNA Teknolojisi ve Genomiks (C. Çökmüş, Çev.). E. Gündüz, A. Demirsoy ve İ. Türkan (Ed.), *Biyoloji* (375-401). Ankara: Palme Yayıncılık. (Asıl çalışma yayım tarihi 2001).
- Ishii, T. (2017). Genome-edited livestock: Ethics and social acceptance. *Animal Frontiers*, 7(2), 24-32.
- Kıymaz, T., & Tarakçıoğlu, M. (2002). Biyoteknoloji Alanındaki Gelişmelerin Yansımaları ve Türkiye'nin Politika Seçenekleri. *Planlama Dergisi*. Özel sayı, DPT'nin Kuruluşunun 42.yılı, 235-242.
- Kutluca, A. Y. (2012). Fen ve teknoloji öğretmen adaylarının klonlamaya ilişkin bilimsel ve sosyobilimsel argümantasyon kalitelerinin alan bilgisi yönünden incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu).

- Knippels, M. C. P., Waarlo, A. J., & Boersma, K. T. (2005). Design criteria for learning and teaching genetics. *Journal of Biological Education*, 39(3), 108-112. DOI: 10.1080/00219266.2005.9655976
- Lewis, J., & Wood-Robinson, C. (2000). Genes, chromosomes, cell division and inheritance: Do students see any relationship? *Journal of Science Education*, 22, 177-195.
- Lysaght, T., Rosenberger III, P. J., & Kerridge, I. (2006). Australian undergraduate biotechnology student attitudes towards the teaching of ethics. *International Journal of Science Education*, 28(10), 1225-1239.
- Macer, D., & Ng, M. A. C. (2000). Changing attitudes to biotechnology in Japan. *Nature biotechnology*, 18(9), 945-947.
- Marbach-Ad, G., & Stav, R. (2000). Students' cellular and molecular explanations of genetic phenomena. *Journal of Biological Education*, 34(4), 200-205.
- MEB. (2018a). Milli Eğitim Bakanlığı Fen Bilimleri Dersi Ortaöğretim Programı (İlkokul ve Ortaokul 3,4,5,6,7 ve 8. Sınıflar). Ankara.
- MEB. (2018b). Milli Eğitim Bakanlığı Ortaöğretim Biyoloji Dersi Öğretim Programı (9, 10, 11 ve 12. Sınıflar). Ankara.
- Molinatti, G., Girault, Y., & Hammond, C. (2010). High School Students Debate the Use of Embryonic Stem Cells: The influence of context on decision-making. *International Journal of Science Education*, 32(16), 2235-2251.
- Osborne, J. (2000). Science for citizenship. In M. Monk & J. Osborne (Eds.), *Good practice in science teaching: What research has to say* (pp. 225-240). Philadelphia, PA: Open University Press.
- Özel, M., Erdoğan, M., Uşak, M., & Prokop, P. (2009). Lise öğrencilerinin biyoteknoloji uygulamalarına yönelik bilgileri ve tutumları. *Science Education*, 2(10), 61-69.
- Pardo, R., Midden, C., & Miller, J. D. (2002). Attitudes toward biotechnology in the european union. *Journal of Biotechnology*, 98(1), 9-24.
- Prokop, P., Lešková, A., Kubiato, M., & Diran, C. (2007). Slovakian students' knowledge of and attitudes toward biotechnology. *International Journal of Science Education*, 29(7), 895-907.
- Qin, W., & Brown, J. L. (2007). Public reactions to information about genetically engineered foods: Effects of information formats and male/female differences. *Public Understand of Science*, 16, 471- 488.
- Saka, A., Cerrah, L., Akdeniz, A. R., & Ayas, A. (2006). A cross-age study of the understanding of three genetic concepts: how do they image the gene, DNA and chromosome?. *Journal of Science Education and Technology*, 15(2), 192-202.
- Semenderoğlu, F. (2012). Tasarlanan yapılandırmacı bir eğitim programının lise öğrencilerinin 'insanın genetik yapısı ve genom projesi' hakkındaki algıları kavram yanılgıları ve biyoloji dersine yönelik tutumlarına etkisi. Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Ana Bilim Dalı Biyoloji Öğretmenliği Programı. İzmir.
- Sıcaker, A., & Öz Aydın, S. (2015). Ortaöğretim Biyoteknoloji ve Gen Mühendisliği Kavramlarının Öğrenciler Tarafından Değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 34(2), 51-67.
- Siegrist, M. (2000). The influence of trust and perceptions of risks and benefits on the acceptance of gene technology. *Risk Anal*, 20, 195-204.

- Sorgo, A. & Ambrozic-Dolinsek, J. (2010). Knowledge of, attitudes toward, and acceptance of genetically modified organisms among prospective teachers of biology, home economics, and grade school in Slovenia. *Biochemistry and molecular biology education*, 38(3), 141-150.
- Sürmeli, H. & Şahin, F. (2010). Üniversite öğrencilerinin biyoteknoloji çalışmalarına yönelik tutumları. *Eğitim ve Bilim*, 35(155), 145-157
- Thomas, M., Keirle, K., Griffith, G., Hughes, S., Hart, P., & Schollar, J. (2002). The biotechnology summer school: A novel teaching initiative. *Innovations in education and teaching international*, 39(2), 124-136.
- Turan, M., & Koç, I. (2012). Fen bilgisi öğretmen adaylarının biyoteknoloji uygulamalarına yönelik tutumları. *Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2(2), 74-83.
- Uzun, N., & Sağlam, N. (2003). Orta öğretim biyoloji programında genetik konularının değerlendirilmesi ve öğrencilerin genetiğe karşı ilgisinin saptanması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 24, 129-136.
- Ünal, G., & Ergin, Ö.** (2006). Buluş Yoluyla Fen Öğretiminin Öğrencilerin Akademik Başarılarına, Öğrenme Yaklaşımlarına ve Tutumlarına Etkisi. *Türk Fen Eğitimi Dergisi*, 3(1): 36-52.
- Yavuz Topaloğlu, M. & Balkan Kıyıcı, F. (2018). Okul Dışı Öğrenme Ortamlarında Yürütülen Etkinliklerin Öğrencilerin Sosyobilimsel Konulara İlişkin Görüşlerine Etkisi: Organ Bağışı ve GDO, *E-Uluslararası Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 36-50.